

## 심한 태아 곤란증 신생아에서 생후 혈중 Cytokine 수치의 의의

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 마산 청아병원 소아과\*

최원정 · 이종욱\* · 김천수 · 이상락 · 김준식 · 권태찬

### = Abstract =

#### Significance of Cytokine Levels in Neonates with Severe Fetal Distress

Won Joung Choi, M.D., Jong Uk Lee, M.D.\*, Chun Soo Kim, M.D.,  
Sang Lak Lee, M.D., Joon Sik Kim, M.D. and Tae Chan Kwon, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu,  
Department of Pediatrics\*, Chunga General Hospital, Masan, Korea

**Purpose :** To determine the relation between the initial plasma cytokine response and the neurological prognosis in term infants with severe fetal distress.

**Methods :** Infants with severe fetal distress at birth (n=23) were studied prospectively. Cytokine concentrations were measured from umbilical cord blood at 3 and 12 hours of life by enzyme-linked immunosorbent assays for interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, and IL-18. The study groups were divided into good (n=14) or poor prognostic group (n=9) according to survival and presence of cerebral palsy (CP) later and correlations with aforementioned cytokine levels were determined.

**Results :** Cord blood IL-1 $\beta$  and IL-18 concentrations were similar in both groups. However, infants with poor prognosis had significantly higher median (range) IL-6 concentration than infants with good prognosis at 3 hours [323.6 (32.6-812.8) vs. 38.4 (6.3-322.7) pg/mL] ( $P=0.001$ ), and 12 hours of life [287.1 (16.4-769.1) vs. 66.2 (8.8-757.8) pg/mL] ( $P<0.05$ ). Significant higher IL-6 levels greater than 200 pg/mL were observed at 3 hours ( $P=0.005$ ) and at 12 hours of life ( $P=0.023$ ) for poor prognosis group.

**Conclusion :** There was a significant correlation between neurologic outcome and plasma IL-6 levels. Higher concentrations of IL-6 (>200 pg/mL) may be a useful indicator of poor neurological outcome in infants with severe fetal distress. (**J Korean Soc Neonatol 2004;11:29-34**)

**Key Words :** Cytokine, Interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18), Fetal distress

### 서 론

\* 본 논문의 요지는 2003년 제 53차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음  
책임저자: 이상락, 대구시 중구 동산동 194번지  
계명대학교 동산의료원 소아과학교실  
Tel : 053)250-7535, Fax : 053)250-7537  
E-mail : lsl@dsmc.or.kr

심한 태아 곤란증은 신생아에게 혈류의 장애를 유발하여 저산소성 허혈성 뇌증(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)의 원인이 되며, HIE는 만삭 신생아의 0.2-0.4%에서 발생되며, 이들 중 약 15-20%가 신생아기에 사망하게 되고, 생존아 중 약 1/4에서 영

구적 신경학적 손상을 남기는 것으로 알려져 있다<sup>1,2)</sup>.

그러므로 신생아에게 HIE의 진단을 조기에 내리는 것이 이후 이들의 신경학적 발달과 관련된 예후에 중요할 것으로 생각된다. 근래 주산기 가사 신생아에서 출생 초기 뇌척수액 중 cytokine 수치가 이들의 예후와 관계가 깊다는 몇몇 국제적인 연구<sup>3-5)</sup>들이 보고되고 있다.

그러나 혈중 cytokine 수치와 예후와의 관계에 대한 연구는 거의 없어서 심한 태아 곤란증이 있었던 신생아에서 초기 혈중 cytokine 수치와 예후와의 관계에 대해서 알아보고자 뇌척수액 연구보다는 본 연구를 시행하였다.

혈액 연구는 하나<sup>6)</sup>가 있으나 cytokine의 짧은 반감기로 채혈시점에 따라 수치의 변화가 있다는 점<sup>7)</sup>을 고려한 연구가 아니었다.

## 대상과 방법

### 1. 대 상

1998년 1월부터 2002년 12월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 중환자실에 태아 곤란증이 동반되어 입원한 만삭아를 대상으로 하였다. 심한 태아 곤란증의 기준은 late 혹은 variable deceleration, 태아 서맥(<120/분) 등이 있어서 응급 제왕절개술로 분만되었거나 산전 태아심박 감시가 이루어지지 않은 경우는 출생 후 즉시 소생술이 필요하였고 1분 Apgar 점수가 3점 이하인 경우로 하였다. 이들 중 심한 기형이 있거나 초기 폐혈증이 있는 경우와 산모가 임상적 용모양막염이 있는 등 감염이 의심되는 경우는 제외한 23명을 대상으로 하였다. 이들을 치료 후 예후에 따라 별 후유증이 없이 생존한 양호군과 사망하거나 뇌성마비의 후유증을 보인 불량군으로 나누었다. 뇌성마비의 진단은 생후 1년까지 발달 장애 소견이 나타나 소아 신경 전문의의 진단을 받았던 경우로 하였다.

### 2. 방 법

혈중 cytokine level 측정은 입원시 제대정맥 도관을 삽입하여 생후 3시간과 12시간에 각각 혈액 2 cc를 채취하여 이를 원심분리하여 분리된 혈청을 영하

70℃ 이하의 질소탱크에 cytokine 수치를 측정할 때까지 보관하였다. Cytokine 측정은 보관된 혈청을 녹여 시판되는 cytokine ELISA kit (R&D Systems Inc, Minneapolis, U.S.A.)를 이용하여 혈중 cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) 수치를 ELISA reader를 이용하여 측정하였다. 본 연구에서 사용된 cytokine은 일반적으로 주산기 가사시 증가되는 IL-6와 예후에 영향을 미칠수 있는 신생아 감염이나 폐혈증의 영향을 알아보기 위해 이들 질환이 있을 때 증가하는 것으로 알려진 IL-1 $\beta$ <sup>8,9)</sup>와 IL-18<sup>10,11)</sup>을 같이 사용하였다.

### 3. 통계적 분석

입원시 평균 제대 기간과 1분 Apgar 점수 및 외부 출생아 빈도, 입원시 동맥혈 pH와 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 생후 3시간과 12시간의 혈중 cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) 수치를 양호군과 불량군 사이에 비교분석하였다. 통계적 분석은 WIN SPSS 11.0 version을 이용하여 연속변수는 Student t-test를, 명목변수는 Chi-square test 및 Mann-Whitney test를 이용하여 P<0.05일때 의미 있다고 하였다.

## 결 과

### 1. 주산기 인자 및 동맥혈 가스분석소견

총 23례 중 양호군이 14례(60.9%), 불량군은 9례(39.1%) 이었다. 평균 제대기간은 양군간 유사하였고, 외부 출생아 빈도는 양호군에서 42.9%로 불량군 중 66.7% 보다 적었지만 통계적 유의성은 없었다. 1분 Apgar점수의 중앙값 및 범위는 각각 양호군에서 3과 1-5점으로 불량군의 2와 1-5점과 유사하였고, 입원시 평균 혈중 pH와 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>는 양호군에서 7.10과 13.6 mEq/L로 불량군의 7.01과 15.1 mEq/L와 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 1).

### 2. 양 군간 혈중 cytokine 수치 분포

생후 3시간과 12시간의 혈중 cytokine 수치의 중앙값(범위)은 IL-1 $\beta$ 가 각각 양호군에서 6.1 (1.5-43.7)과 5.8 (1.2-78.3) pg/mL로 불량군 6.5 (6.3-322.7)와

**Table 1.** Perinatal Data of the Neonates according to the Outcome

	Good (n=14)	Poor (n=9)
Gestational age (wk)	38.6±1.6	39.2±2.2
Outborn (%)	42.9	66.7
Apgar score, 1 min	3 (1-5)	2 (1-5)
Arterial pH	7.10±0.10	7.01±0.21
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	13.6±6.0	15.1±8.1

*P*>0.1, parentheses denote mean±SD or median (range)

**Table 2.** Cytokine Levels (pg/mL) in the Cord Blood according to the Outcome

	Good (n=14)	Poor (n=9)	<i>P</i> value
IL-1β			
at 3 hours	6.1 (1.5-43.7)	6.5 (2.5-88.0)	>0.1
at 12 hours	5.8 (1.2-78.3)	8.6 (2.2-73.3)	>0.1
IL-6			
at 3 hours	38.4 (6.3-322.7)	323.6 (32.6-812.8)	0.001
at 12 hours	66.2 (8.8-757.8)	287.1 (16.4-769.1)	<0.05
IL-18			
at 3 hours	122.6 (21.1-322.7)	63.1 (40.3-113.7)	>0.1
at 12 hours	80.2 (18.0-396.7)	83.9 (39.9-173.4)	>0.1

Parentheses denote median (range)

8.6 (2.2-73.3) pg/mL와 유사하였고, IL-18는 각각 양호군에서 122.6 (21.1-322.7)과 80.2 (18.0-396.7) pg/mL로 불량군 63.1 (40.3-113.7)와 83.9 (39.9-173.4) pg/mL와 유사하였다. IL-6 수치는 각각 양호군에서 38.4 (6.3-322.7)과 66.2 (8.8-757.8) pg/mL로 불량군 323.6 (32.6-812.8)과 287.1 (16.4-769.1) pg/mL로 불량군에서 양호군보다 생후 3시간과 12시간 모두 의미있게 높았다(*P*<0.05) (Table 2).

### 3. 혈중 IL-6 수치와 예후와의 관계

생후 3시간에 IL-6 수치가 200 pg/mL 이상일때 불량군일 가능성이 민감도 81.7%, 특이도 81.3%로 의미있게 많았고(*P*=0.005), 생후12시간에 IL-6 수치가

**Table 3.** Relationship between Cord Blood IL-6 Levels (pg/mL) and Outcome

	Good (n=14)	Poor (n=9)	<i>P</i> value
At 3 hours			
≥200	1	6	0.005
<200	13	3	
At 12 hours			
≥200	2	6	0.023
<200	12	3	

200 pg/mL 이상일때 불량군일 가능성이 민감도 75%, 특이도 81.3%로 의미있게 많았다(*P*=0.023) (Table 3).

## 고 찰

Cytokine은 polypeptide 물질로 호르몬처럼 세포 자체나 주위세포에 영향을 미치는 성질을 가지고 있으며, 그 형성은 대부분의 유핵세포-즉, 단핵구, 거대세포, 내피세포, T와 B 세포, 정상세포(astrocyte), 소교세포(microglia), 종양세포 등-에서 감염이나 염증 인자들, 면역 결합물(immune complex), 혹은 cytokine 자체에 의해 자극 받아서 형성되고, 이들은 면역 혹은 염증 반응의 주요 조절인자로서 극소의 농도에서도 여러 생리적 영향을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>7)</sup>.

임상적으로 cytokine과 질병과의 연구를 보면 신생아에서 패혈증, 뇌막염, 괴사성 장염 등에서 cytokine (TNF, IL-1, IL-6)이 증가되어 있는 것으로 보고<sup>8,9,12,13)</sup>되며, 혈장내의 cytokine 측정이 신생아의 예후와 주산기 스트레스를 반영하는 지표가 될 수 있다는 보고<sup>14)</sup>도 있다.

배양세포에서의 저산소 자극시 cytokine 발현의 연구로는 Benyo 등에 의해 발표된 인체 태반용모세포 배양에서 4시간 동안의 저산소 자극시 TNF-α 생성이 2배 이상 의미있게 증가되고, IL-1α는 10시간 후 6배, IL-1β는 24시간 저산소후 23배 증가되어 저산소 자극과 cytokine 생성과의 연관 관계가 있다는 보고<sup>15)</sup>가 있었고, Yan 등은 혈관 내피세포 배양에서 저산소 자극이 혈관의 투과성을 증가시키며 IL-6를 증가시키는데 IL-6의 형성은 저산소 기간과 정비례한다고 보고<sup>16,17)</sup>도 있었다.

Cytokine의 뇌 조직에의 영향으로는 cytokine이

뇌 발달에 필요하기도 하지만 이들(특히 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)과 같은 cytokine들이 고농도로 있을 때는 뇌 발달에 유해한 작용을 하는 것으로 알려져 있다<sup>18, 19)</sup>.

Chao 등<sup>19)</sup>은 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 가 nitric oxide와 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체에 영향을 미쳐 상승적으로 신경독성을 유발한다고 보고하였고, Garcia 등<sup>20)</sup>은 백서연구에서 IL-1 수용체 길항제가 저산소 자극으로 인한 신경세포의 괴사를 감소시킨다고 보고하여 저산소 자극후 IL-1의 증가가 일어나며 이로 인한 신경세포 괴사영향을 암시하였다.

주산기 가사로 인한 저산소성 허혈성 자극이 뇌 조직에서 직접 cytokine의 형성을 유도하기도 하지만, 동물연구에서 cytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)들이 혈액 뇌 장벽(BBB)의 파열을 유도한다고 보고<sup>21)</sup>하였고, Banks 등<sup>22, 23)</sup>은 동물실험에서 IL-1과 IL-6의 혈중에서 뇌로의 이동을 증명하여 혈중에서의 cytokine의 증가가 또한 뇌 조직에서 이들의 증가를 야기할 수 있다는 보고도 하였다.

태아 곤란증과 cytokine과의 연관성은 Hata 등<sup>24)</sup>의 연구에서 IL-6와 IL-8의 제대혈 농도가 태아 곤란증이 있었던 신생아에서 없었던 신생아보다 의미있게 높게 나왔다고 하여 밀접한 관계가 있다고 하였으며 동시에 낮은 혈중 pH와 pO<sub>2</sub> 조건을 보여 저산소성 손상의 가능성을 제시하였다. Jokic 등<sup>25)</sup>도 감염의 증거없이 태아 곤란증이 있었던 신생아에서 태아 곤란증이 없었던 신생아보다 IL-6와 IL-8의 제대혈 농도가 의미있게 높았지만 TNF- $\alpha$  농도는 반대로 의미있게 낮았다고 하였다. 저자들은 모든 대상 신생아가 태아 곤란증이 선행되어 있어서 대조군과의 비교는 하지 않았다.

실제 신생아에서 저산소성 손상후 cytokine의 증가에 대한 보고는 드물어서 1996년 Yoon 등<sup>26)</sup>이 미숙아에서 뇌실주위 백질 연화증(PVL) 환아들이 그렇지 않은 미숙아 보다 제대혈 내의 IL-6 농도가 의미있게 높았지만, TNF-alpha와 IL-1 $\beta$  농도는 양군간 차이가 없었다고 보고함으로써 cytokine과 뇌 조직 손상과의 연관성을 처음 발표하였다.

이후 Martin-Ancel 등<sup>3)</sup>은 생후 12시간 경에 측정된 뇌척수액내 IL-6 농도가 중증 HIE 환아에서 65-2250 pg/mL로 HIE가 없거나 경증인 경우의 0-10

pg/mL 보다 의미있게 증가되어 있어 IL-6가 HIE의 중증도와 연관이 깊었다고 처음 보고하였다. Savman 등<sup>4)</sup>은 가사에 빠진 신생아와 대조 신생아의 뇌척수액 내 IL-6 농도의 중앙값이 250 vs 0 pg/mL로, IL-8 농도의 중앙값은 250 vs 0 pg/mL로 가사에 빠진 신생아에서 대조 신생아보다 의미있게 높았고( $P < 0.01$ ), 그 수치는 HIE의 정도와 밀접한 연관성을 가졌지만 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, GM-CSF 들은 양군 사이에 별 차이가 없다고 하였고, Oygur 등<sup>5)</sup>은 생후 12개월때의 신경학적 정상군(1군)과 비정상이거나 출생후 수일내 사망하였던 군(2군)의 생후 24시간 이내의 혈액과 뇌척수액을 채취한 비교에서 뇌척수액내 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$  농도가 2군에서 1군보다 의미있게 높았으나, 혈액내 이들의 농도는 두 군간에 큰 차이가 없어서 뇌척수액내 이들 cytokine의 농도가 HIE의 예견 인자가 될 수 있다고 하였으며, 특히 저산소 자극후 6시간 이내에 추출한 뇌척수액 내 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$  농도가 자극 6시간이후 채취한 경우보다 높았다고 하였다. 이는 이들 cytokine의 반감기가 수분으로 짧은 것과 연관이 있을 것으로 생각된다.

Akisu 등<sup>6)</sup>은 혈중 platelet-activating factor (PAF) 농도가 중증 HIE 신생아에서 1494.2 $\pm$ 386.6 pg/mL 으로 중등도 HIE 환아의 828.3 $\pm$ 61.1 pg/mL, 건강한 신생아 410.2 $\pm$ 148.6 pg/mL 보다 의미있게 높아서 HIE의 중증 정도와 밀접한 관계가 있다고 보고하였다.

2002년 Shalak 등<sup>27)</sup>은 임상적 용모양막염에 노출된 61명의 신생아와 정상 대조군 신생아의 비교연구에서 생후 6시간과 30시간에 제대혈 cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) 농도를 측정하여 생후 6시간 혈액에서 산모의 용모양막염에 노출된 신생아가 대조군보다 평균 IL-6와 IL-8 농도가 20-40배 높게 측정되었으며, 이들은 생후 30시간의 측정에서 많이 감소된다고 하였고, 특히 HIE나 경련이 동반된 신생아가 동반되지 않은 신생아보다 생후 6시간 혈액에서 IL-6가 3130과 1219 pg/mL로, IL-8는 5433과 780 pg/mL로 둘다 의미있게 증가되어 있어서 HIE와 초기 제대혈 cytokine 농도의 증가와 관계가 깊다고 하였다. 그러나 저자들의 연구에서와는 달리 산모 감염의 영향을 배제하지 않은 연구이었다.

저자들의 연구에서도 생후 3시간의 제대혈 IL-6

중양값이 불량군에서 323.6 pg/mL로 양호군 38.4 pg/mL 보다 의미있게 높았고, 생후 12시간의 제대혈 IL-6 중양값은 불량군에서 287.1 pg/mL로 양호군 66.2 pg/mL 보다 의미있게 높았지만 그 격차는 생후 3시간때 보다는 줄었다.

그리고 저자들은 신생아 감염이나 패혈증의 영향을 알아보기 위해 이들 질환이 있을 때 증가하는 것으로 알려진 IL-1 $\beta$ <sup>8,9)</sup>와 IL-18<sup>10,11)</sup>을 측정하였을때 예후와 불량했던 군과 양호군 사이에 별 차이는 없어서 패혈증의 영향은 어느 정도 배제할 수 있었다.

**요 약**

**목적 :** 중증 태아곤란증이 있었던 신생아에서 혈중 cytokine 수치와 치료 후 예후와의 관계에 대해서 알아보고자 하였다.

**방법 :** 1998년 1월부터 2002년 12월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 중환자실에 중증 태아곤란증이 있어서 입원한 만삭아중 치료 후 예후에 따라 별 후유증이 없이 생존한 양호군과 사망하거나 뇌성마비의 후유증을 보인 불량군으로 나누어, 각군에서 임상양상(평균 제대기간, 입원시 혈중 pH, 1분 Apgar 점수), 생후 3시간과 12시간의 혈중 cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) 수치를 비교분석하였다. 주산기 가사 기준은 태아곤란증(late 혹은 variable deceleration, 태아 서맥)이 있거나 1분 Apgar 점수가 3점 이하인 경우로 하였고, 심한 기형이 있거나 초기 패혈증이 있는 경우와 산모가 임상적 용모양막염이 있었던 경우는 제외하였다. 혈중 cytokine 측정은 ELISA kit를 이용하였으며 통계적 분석은 WIN SPSS 11.0 version을 이용하여 Student t-test, Chi-square test 및 Mann-Whitney test를 이용하여  $P < 0.05$ 일때 의미있다고 하였다.

**결과 :** 총 23례중 양호군이 14례(60.9%), 불량군은 9례(39.1%)였으며, 평균 제대기간과 1분 Apgar점수 및 외부 출생아 빈도, 입원시 혈중 pH 및 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 등은 두군간 유의한 차이는 없었다. 생후 3시간과 12시간의 혈중 cytokine의 중양값(범위)는 IL-1 $\beta$ 와 IL-18 수치는 각각 유사하였으며, IL-6 수치는 각각 양호군에서 38.4 (6.3-322.7)과 66.2 (8.8-757.8) pg/mL

로 불량군 323.6 (32.6-812.8)와 287.1 (16.4-769.1) pg/mL로 불량군에서 양호군보다 생후 3시간과 12시간 모두 의미있게 높았다( $P < 0.05$ ). 생후 3시간에 IL-6 수치가 200 pg/mL 이상일때 불량군일 경우가 민감도 81.7%, 특이도 81.3%로 의미있게 많았고( $P = 0.005$ ), 생후 12시간에 IL-6 수치가 200 pg/mL 이상일때 불량군일 경우가 민감도 75%, 특이도 81.3%로 의미있게 많았다( $P = 0.023$ ).

**결론 :** 주산기 가사 환아에서 생후 초기의 혈중 IL-6 수치가 치료 후 예후와 관계가 있을 것으로 생각되며, 특히 200 pg/mL 이상일때 예후가 불량한 경우가 많았고 향후 이에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

**참 고 문 헌**

- 1) MacDonald HM, Mulligan JC, Allen AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38,405 consecutive deliveries. *J Pediatr* 1980;96:898-902.
- 2) Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997;100:1004-14.
- 3) Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabanas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurologic manifestations. *Pediatrics* 1997;100:789-94.
- 4) Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998;43:746-51.
- 5) Oygur N, Sonmez O, Saka O, Yegin O. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F190-3.
- 6) Akisu M, Kultursay N, Coker I, Huseyinov A. Plasma platelet-activating factor levels in newborn infants with and without perinatal asphyxia: is it an additional marker of perinatal asphyxia? *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:427-31.
- 7) Dallman MJ. Cytokines. In: Tilney NL, Strom TB, Paul LC, editors. *Transplantation biology* :

- cellular and molecular aspects. Philadelphia : Lippincott-Raven; 1996. p. 201-14.
- 8) de Bont ES, JM, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993;33:380-3.
  - 9) Harris MC, Costarino AT Jr., Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-11.
  - 10) Grobmyer SR, Lin E, Lowry SF, Rivadeneira DE, Potter S, Barie PS, et al. Elevation of IL-18 in human sepsis. *J Clin Immunol* 2000;20:212-5.
  - 11) Kabir K, Keller H, Grass G, Minor T, Stueber F, Schroeder S, et al. Cytokines and chemokines in serum and urine as early predictors to identify septic patients on intensive care unit. *Int J Mol Med* 2003;12:565-70.
  - 12) McCracken GH Jr, Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Risser RC. Cerebrospinal fluid interleukin 1-beta and tumor necrosis factor concentration and outcome from neonatal gram-negative enteric bacillary meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:155-9.
  - 13) Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJ. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:18-20.
  - 14) Miller LC, Isa S, LoPreste G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990;117:961-5.
  - 15) Benyo DF, Miles TM, Conrad KP. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1582-8.
  - 16) Yan SF, Tritto I, Pinsky D, Liao H, Huang J, Fuller G, et al. Induction of interleukin-6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. *J Biol Chem* 1995;270:11463-71.
  - 17) Yan SF, Ogawa S, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia-induced modulation of endothelial cell properties: regulation of barrier function and expression of interleukin-6. *Kidney Int* 1997;51:419-25.
  - 18) Gerlach H, Gerlach M, Clauss M. Relevance of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-alpha in the pathogenesis of hypoxia-related organ failure. *Eur J Anaesthesiol* 1993;10:273-85.
  - 19) Chao CC, Hu S, Ehrlich L, Peterson PK. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha, synergistically mediate neurotoxicity; involvement of nitric oxide and of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Behav Immun* 1995;9:355-65.
  - 20) Garcia JH, Liu KF, Relton JK. Interleukin-1 receptor antagonist decreases the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occlusion. *Am J Pathol* 1995;147:1477-86.
  - 21) De Vries HE, Blom-Roosemalen MC, van Oosten M, de Boer AG, van Berkel TJC, Breimer DD, et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro. *J Neuroimmunol* 1996;64:37-43.
  - 22) Banks WA, Ortiz L, Plotkin SR, Kastin AJ. Human interleukin(IL)-1 $\alpha$ , murine IL-1 $\alpha$  and murine IL-1 $\beta$  are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:988-96.
  - 23) Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett* 1994;179:53-6.
  - 24) Hata T, Kawamura T, Inada K, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Hata K, et al. Interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte elastase in newborns with fetal distress. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:174-7.
  - 25) Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, et al. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreased tumor necrosis factor-alpha cord blood levels in noninfected full-term neonates. *BJOG* 2000;107:420-5.
  - 26) Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1433-40.
  - 27) Shalak LF, Laptook AR, Jafri HS, Ramilo O, Perlman JM. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants. *Pediatrics* 2002;110:673-80.