

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRETERM YENİDOĞANLARDA UMBİLİKAL KORD
KANI İNTERFERON- γ İLE UYARILABİLEN PROTEİN 10
(IP-10) DÜZEYİNİN KLİNİK VE LABORATUAR
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ulviye KIRLI

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2011**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRETERM YENİDOĞANLARDA UMBİLİKAL KORD
KANI İNTERFERON- γ İLE UYARILABİLEN PROTEİN 10
(IP-10) DÜZEYİNİN KLİNİK VE LABORATUAR
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ulviye KIRLI

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Mehmet Arif AKŞİT**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ulviye KIRLI'ya ait "Preterm yenidoğanlarda umbilikal kord kanı interferon- γ ile uyarılabilen protein 10 (IP-10) düzeyinin klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 03/06/2011

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Üye	Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Üye	Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Sayın Prof. Dr. Mehmet Arif AKŞİT ve Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN'e, bu araştırmayı yaparken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye, olguların plasentalarının histopatolojik değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU'na teşekkür ederim.

ÖZET

Kırlı, U. Preterm yenidoğanlarda umbilikal kord kanı interferon- γ ile uyarılabilen protein 10 (IP-10) düzeyinin klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Preterm doğum perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olup, en sık intrauterin enfeksiyon ve inflamasyona bağlı gelişmektedir. İntrauterin inflamasyonun fetal etkilerini göstermede umbilikal kord kanı sitokin düzeylerinin ölçümü tanıda kullanılan yöntemlerdendir. Bu çalışmanın amacı kord kanı IP-10 düzeyinin preterm yenidoğanlarda morbidite, mortalite ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu amaçla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 37. gebelik haftasından küçük 85 bebek değerlendirmeye alınmıştır. Olguların antenatal öykülerinde; %36.5’inde erken membran rüptürü (EMR), %24.7’sinde preeklampsi, %15.3’ünde diyabet saptandı, %23.5’inde herhangi bir gebelik komplikasyonu yoktu. Çalışma grubuna alınan yenidoğanlardan kord kanı IL-6 düzeyleri 11 pg/ml’nin üzerinde olanlar, fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) olarak kabul edildi. Buna göre çalışma grubundaki yenidoğanların %43.5’i FIRS olarak değerlendirildi. Çalışma grubundaki olguların 20’sinde (%23.5) RDS, 8’inde (%9.4) BPD, 6’sında (%7) NEK, 8’inde (%9.4) İVK, 15’inde (%17.6) ROP, 7’sinde (%8.2) erken, 8’inde (%9.4) ise geç sepsis gelişti. EMR’li grupta kord kanı medyan IP-10 ve IL-6 düzeyi diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (234 pg/ml vs. 14.6 pg/ml, $p<0.001$; 14.6 pg/ml vs. 1.6 pg/ml, $p<0.001$). FIRS saptanan yenidoğanlarda FIRS saptanmayanlara göre kord kanı IP-10 düzeyi anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). Erken sepsis ve geç sepsis gelişen olgularda kord kanı ortalama IP-10 düzeyi yüksek saptanırken ($p<0.001$), yüksek IP-10 düzeyi ile diğer neonatal morbiditeler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Sonuç olarak, IP-10’un sistemik inflamasyonu tetikleyerek preterm doğum ile ilişkili olabileceği, bu nedenle prematüre bebeklerde inflamasyon varlığı ve derecesinin belirlenmesinde erken gösterge olarak kullanımının faydalı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: prematürite, inflamasyon, perinatal morbidite, IP-10, IL-6

ABSTRACT

Kırlı, U. Association between umbilical cord interferon- γ inducible protein 10 (IP-10) levels with clinical and laboratory parameters in premature newborns. Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Speciality Thesis, Eskisehir, 2011. Preterm labour is the major cause of perinatal morbidity and mortality, is a common result of intrauterine infections and/or inflammation. Umbilical cord blood cytokine levels are used as predictors for potential intrauterine inflammation effects to fetus. The aim of this study was to evaluate potential relationship between umbilical cord IP-10 levels with laboratory parameters, morbidity and mortality in premature newborns. 85 newborns, gestational age <37 weeks, who were followed-up in Newborn Intensive Care unit of Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, enrolled to this study. According to antenatal history, 36.5% of mothers have premature rupture of membrane (PROM), 24.7% have preeclampsia, 15.3% have diabetes and 23.5% out of study group have no underlying antenatal medical conditions. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) diagnosis have been made when umbilical cord IP-10 levels >11 pg/ml and according to this criteria 43.5% of premature newborns have FIRS. In study group, 20 newborns have respiratory distress syndrome (23.5%), 8 have bronchopulmonary dysplasia (9.4%), 6 have necrotizing enterocolitis (7%), 8 have intraventricular hemorrhage (9.4%), 15 have various degree retinopathy (17.6%), 7 have early onset sepsis (8.2%), and 8 have late onset sepsis (9.4%). Cord IP-10 and IL-6 levels were significantly higher in PROM group than the others (234 pg/ml vs. 14.6 pg/ml, $p<0.001$; 14.6 pg/ml vs. 1.6 pg/ml, $p<0.001$). Cord IP-10 levels were also significantly higher in premature newborns with FIRS than prematures without FIRS ($p<0.001$). While cord IP-10 levels were significantly higher in newborn with early and late onset sepsis than prematures without sepsis ($p<0.001$ for both), cord IP-10 have not been related with other prematurity-related conditions ($p>0.05$). In conclusion, IP-10 could be trigger for systemic inflammation resulting with preterm delivery. For this reason cord IP-10 levels could be used as an early predictor for the presence or severity of inflammation in premature newborns.

Key Words: prematurity, inflammation, perinatal morbidity, IP-10, IL-6

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Etyoloji	4
2.1.1. Erken Membran Ruptürü ile Prematüriteliğin İlişkisi	5
2.1.2. Preeklampsi ile Prematüriteliğin İlişkisi	7
2.1.3. Diyabet ile Prematüriteliğin İlişkisi	7
2.2. Patofizyoloji	7
2.2.1. Preterm Doğumda Sitokinlerin Rolü	9
2.2.2. Fetus İnflamatuvar Bir Yanıt Başlatabilir mi?	13
2.3. Prematüriteliğe Ait Komplikasyonlar	15
2.3.1. Respiratuvar Distres Sendromu ve Bronkopulmoner Displazi	15
2.3.2. İntraventricüler Kanama, Periventricüler Lökomalazi ve Serebral Palsi	19
2.3.3. Nekrotizan Enterokolit	22
2.3.4. Prematüre Retinopatisi	25
2.4. İnterferon- γ ile Uyarılabilen Protein 10 (IP-10)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Örnek Alımı	32
3.2. Sitokin Düzeylerinin Ölçümü	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
3.4. Yazım Tekniği	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	46

	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	60
EKLER	
EK 1: Olguların antenatal öyküleri, antropometrik ve demografik özellikleri	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	Appropriate for gestationel age
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BPD	Bronkopulmoner displazi
BLP	Bombesin like peptit
CMV	Sitomegalovirus
CRH	Kortikotropin releasing hormon
CRP	C reaktif protein
CP	Serebral palsy
COX	Siklooksijenaz
CRYO-ROP	Cryoterapy for retinopathy of prematurity
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
DM	Diabetes mellitüs
ELİSA	Enzyme linked immunosorbent assay
EMR	Erken membran rüptürü
FIRS	Fetal inflamatuvar yanıt sendromu
GH	Gestasyonel hafta
GM	Germinal matriks
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimulan factor
GMK	Germinal matriks kanaması
GRO- α	Growth related oncogene- α
HMGB1	High mobility group box 1
ICAM	İnterselüler adezyon molekülü
IFN- γ	İnterferon- γ
IL	İnterlökin
IP-10	İnterferon gamma inducible protein 10
IGF-1	İnsülin like growth faktör-1
İVK	İntraventriküler kanama
LGA	Large for gestational age
MIAC	Microbial invasion of amniotic cavity
MIG	Monokine induced by interferon γ
MIP	Makrofaj inflamatuvar protein

MCP	Monosit kemoatraktan protein
MMP	Matriks metalloproteinaz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NEK	Nekrotizan enterokolit
NF- $\kappa\beta$	Nükleer faktör $\kappa\beta$
NK	Naturel killer
PAF	Platelet aktive edici faktör
PAF-AH	Platelet aktive edici faktör asetil hidroksilaz
PAMPS	Patojen bağımlı moleküler paternler
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PGDH	15 Hidroksi prostaglandin dehidrogenaz
PROM	Premature rupture of membrane
PPROM	Preterm premature rupture of membrane
PG	Prostaglandin
PVL	Periventriküler lökomalazi
RANTES	Regulated upon activation, normal T cells expressed secreted
RDS	Respiratuar distres sendromu
RSV	Respiratuar sinsityal virus
ROP	Prematüre retinopatisi
SGA	Small for gestational age
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TIMP	Tissue inhibitör metalloproteinaz
TGF- β	Transforming growth factor- β
Th	T helper
TLR	Toll-like reseptörler
TNF- α	Tümör nekrozis faktör α
Tr	T regülatuar
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Bakteriyel enfeksiyonun uterusu potansiyel ulaşma yolları	8
2.2. Normal gebelikte ve gestasyonel hastalıklarda Th ₁ -Th ₂ dengesi	11
2.3. İnflamasyon ve gebelik	12
4.1. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre kord kanı IP-10 düzeyleri	37
4.2. Erken sepsis varlığına göre kord kanı ortalama IP-10 düzeyi	40
4.3. Geç sepsis varlığına göre kord kanı ortalama IP-10 düzeyi	40

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. BPD'nin tanı ölçütleri (Amerikan Ulusal Halk Sağlığı Enstitüleri)	17
2.2. USG'ye göre Germinal Matriks (GM)-İVK'nın ağırlığının sınıflaması	22
2.3. Nekrotizan enterokolitte modifiye BELL evrelemesi	24
4.1. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre dağılımı	34
4.2. Çalışma grubundaki annelerin obstetrik özellikleri ile yenidoğanların doğum ağırlığı, gestasyon yaşı ve apgar skoruna göre dağılımı	34
4.3. Olguların cinsiyet, New Ballard skorlaması, doğum şekli ve çoğul gebeliğe göre dağılımı	35
4.4. Olguların umbilikal arter kan gazı analizi değerlendirmesi	35
4.5. Çalışma grubundaki olguların laboratuvar parametreleri	36
4.6. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre kord kanı IP-10, IL-6 ve CRP düzeyleri	36
4.7. Grup 1 ve Grup 4'ün kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri	37
4.8. Grup 2 ve Grup 4'ün kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri	38
4.9. Grup 3 ve Grup 4'ün kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri	38
4.10. Antenatal dönemdeki hastalıklara göre morbidite ve mortalite dağılımı	39
4.11. Neonatal morbidite dağılımına göre kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri	39
4.12. Erken sepsis gelişen olguların EMR durumuna göre dağılımı	41
4.13. Geç sepsis gelişen olguların EMR durumuna göre dağılımı	41
4.14. FIRS varlığına göre olguların morbidite ve mortalite dağılımı	42
4.15. FIRS varlığına göre olguların kord kanı IP-10 düzeyleri	42
4.16. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre plasenta patoloji sonuçlarının dağılımı	43
4.17. Olguların plasenta patolojilerine göre kord kanı ortalama IP-10 ve IL-6 düzeyleri	43
4.18. Plasenta patoloji pozitifliğine göre kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri	44
4.19. Plasenta patoloji pozitifliğine göre morbidite ve mortalite dağılımı	44
4.20. Eksitus olan ve eksitus olmayan hastaların kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri	45

1. GİRİŞ

Canlılar erişkin olmadan önce belirli bir gelişim dönemleri geçirirler. Özellikle memelilerde gelişim öncelikle dişi ve erkek hücrelerinin döllenmesi ile zigot oluşması, bu hücrenin bölünmesi ve hücrelerin ayrışması ile dış, iç ve orta tabakaların oluşması daha sonra emriyonik dönem ile organ ve dokuların oluşması ve gelişmesinden oluşmaktadır. 10. gebelik haftasına kadar bu gelişimin tamamlanmasına karşın, gelişim ve olgunlaşma devam etmektedir. 20-22. gebelik haftasından sonra yaşama yoğun destekli bakım ile de olsa tutunabilmektedirler. Term yani 40. gebelik haftası, fetusun yaşama desteksiz olarak atıldığı haftadır.

Postkonsepsiyonel 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler prematür olarak adlandırılır. Tüm doğumların yaklaşık %10'u pretermdir ve bu bebeklerin %1-2'si 32. gestasyon haftasından küçük ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan vakalardır (1). Perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni %75'lik oranla preterm doğumlardır (2). Tıbbi cihazlardaki hızlı gelişimin yanında, Neonatoloji Bilim Dalı ve uzman bakım birimlerinin oluşturulması ile son otuz yılda prematür bebekler giderek artan oranlarda yaşatılabilmektedir. 1500-2500 gram arası doğum kilosuna sahip olan yenidoğanlarda (malformasyon ve doğumda yaşam şansı olmayanlar dışında) yaşam şansı günümüzde %95'lere ulaşmıştır (3). Prematürelere yaşam oranlarındaki bu artışın nedeni yoğun bakım ünitelerinin teknolojik donanımı, deneyimli yoğun bakım ekibinin yetişmesi, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan tedavisi, antenatal ve postnatal kortikosteroid tedavilerinin kullanıma girmesi ile birçok destek tedavileri ve elde edilen bilimsel gelişmeler ve tecrübeler sayesinde olmaktadır. Yaşam oranlarındaki artma morbidite oranlarındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Preterm bebeklerin farklı biyolojik yapı ve fizyolojik özelliklerinin yanı sıra, respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), serebral beyaz cevher hasarı (periventriküler lökomalazi) ve uzun dönemde serebral palsy (CP), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi ciddi morbiditelere sahip olması prognozu etkilemektedir.

Özellikle prematüre bebeklere özgü bu sorunlar fetal inflamasyonla ilişkilendirilmekte, inflamasyon varlığında insidans ve şiddetleri artmaktadır (2). Her hücre dıştan gelen uyarılara karşı bir tepki oluşturmaktadır. Hücresel gelişim ve

embriyonik dönemde yaşam gücü zayıf olduğundan, sıklıkla tepki düşük ile sonlanmaktadır. Fetal yaşamda ise bu etkilenme sonucunda annede preeklampsi, eklampsi, koryoamniyonit, erken membran rüptürü gibi birçok etkilere neden olmakta ve bebek prematür olarak doğuma gidebilmektedir. Vücudun bu reaksiyonları “inflamasyon” başlığı altında toplanmakta ve inflamasyon mekanizmaları hakkında günümüzde daha geniş bilgi edinilmeye başlanmaktadır.

Yenidoğan bebeklerde özellikle prematürelere, inflamasyon mekanizmasını bilmek, patofizyolojik altyapıyı bilerek, onu önlemek, tedavi etmek açısından önemli kazançlar sağlayacaktır.

İnflamasyon mekanizmaları aşağıdaki başlıklar altında toplanılabilir.

1. Hipoksi ve oksidatif stress
2. İnfeksiyon ve doğal bağışıklık
3. Nötrofil aktivasyonu
4. Kompleman sistemi
5. Apoptozis
6. Süper antijen sendromu, anaflaksi
7. Antikor sentezi
8. Hematolojik sorunlar
9. Graft versus host, sitotoksik T lenfositler, nötrofil aktivasyonu
10. Doku tutulumları

Bu çalışmada, T lenfositlerin etkilenerek, nötrofil aktivasyonuna neden olmaları, doku tahribi ve yıkımı açısından rollerini saptayarak, bronkopulmoner displazi gibi kronik etkileşimin immün açıdan fiyopatolojik rolünü sorgulamak amacıyla IP-10’un rolü irdelenmiştir.

Gebelikte fetal allograft rejeksiyonunu önlemek amacıyla doğal bağışıklık sisteminde bazı fizyolojik düzenlemeler meydana gelir. Bu adaptasyonun merkezinde sitokin üretimindeki değişiklikler yer alır. Özellikle T lenfositler (CD4+) sitokin üretimi ile immün yanıtın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. 1-Th₁ hücreleri temel olarak interlökin (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, interferon γ (INF- γ) üretimini sağlayarak hücre aracılı yanıtlara katkıda bulunurlar. 2-Th₂ hücreleri IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 için kaynaktırlar ve temel olarak humoral yanıtın düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Normal gebelikte Th₁/Th₂ aktivitesi arasındaki denge Th₂ yönüne

doğru kayar ve bu durum fetomaternal ilişkide potansiyel koruyucu rol oynar. İNFLAMASYON ve enfeksiyon sűreçleri Th₁ ve Th₂ arasındaki dengeyi Th₁ yönünde değiştirir. Th₁'lerin inflamasyon bölgesine göçü inflamatuvar sitokin üretimini yoğun bir şekilde başlatır ve bu sitokinler spontan abortus, preterm doğum ve preeklampsi gelişimini tetikler (4). IP-10 (CXCL10, interferon-γ ile uyarılabilen protein 10) kemotaktik sitokindir. Lenfosit ve monositlerden salgılanır, Th₁'lerin üzerindeki CXCR3'e bağlanarak Th₁'lerin inflamasyon bölgesine göçünde rol oynar. CXCR3 Th₁ hücre sirkülasyonunun klinik bir markırıdır ve yalnızca Th₁'ler tarafından salınır. IP-10'un T hücre yanıtı ile karakterize diğer durumlarda dahil olduğu, özellikle Th₁/Th₂ dengesizliği olduğunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Literatürde prematürelde IP-10 ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalardan birinde geç başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonu saptamada 0 ve 24. saatte IL-6, IL-8, IP-10, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), *growth related oncogene-α* (GRO-α), *regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted* (RANTES), IL-1β, IL-10, IL-12p70 ve tümör nekrozis faktör α (TNF-α) gibi kemokin ve sitokinler çalışılmış ve en yüksek *cutt of* değeriyle en iyi tanısal enfeksiyon markırının IP-10 olduğu gösterilmiştir (6). Kanımızca bakteriyel enfeksiyon gösterilmemiş bu olgularda, immün patofizyolojik açıdan vücudun inflamasyon yanıtı tanımlanmıştır. Bizde çalışmamızda kord kanında IP-10 (CXCL10) bakmayı, bu mediatörün klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi, böylelikle inflamasyonun erken tanısında klinikte kullanabilecek laboratuvar parametrelerinin inflamasyonun şiddetini göstermedeki yerini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütüne göre her yıl yaklaşık dört milyon bebek ilk bir ay içinde ölmektedir ve bu ölümlerin büyük bir kısmı yaşamın ilk haftası içinde olmaktadır. Neonatal mortalite oranı ülkelerin gelişmişlik düzeyini en iyi gösteren parametrelerden biridir. Anne ve çocuk sağlığına verilen önemin en iyi göstergesi olan perinatal mortalite hızı gelişmiş ülkelerde bildirilen verilere göre 1000'de 10'ların altındadır (7). En önemli neonatal mortalite nedenleri prematürelilik, konjenital anomaliler, enfeksiyonlar, doğum asfiksisi ve doğum travmasıdır. Prematürite, yenidoğan ölüm nedenleri arasında, enfeksiyonlar ve doğum asfiksisiinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Prematür (preterm, erken doğmuş) yenidoğan, gebeliğin 37. haftası veya annesinin son adet tarihinden itibaren 259. günü tamamlamadan doğmuş olan yenidoğanlara denir. Tüm gebeliklerin %8-12'sinde preterm doğum oluşur ve son 40 yılda insidansında az bir değişiklik olmuştur (8).

Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler, prematüre bebeklerin mortalite oranlarını düşürmüştür ve çok küçük bebeklerin yaşam şanslarını arttırmıştır. Erken doğanlarda, hayatta kalma sınırına bakıldığında 500-750 gr arasında doğan bebeklerde sağ kalım oranı %49, 750-1000 gr bebeklerde %85, 1000-1250 gr bebeklerde %93, 1250-1500 gr bebeklerde ise %96 oranındadır (9). Yaşam oranlarındaki artma morbidite oranlarındaki artışta beraberinde getirmiştir. Preterm bebeklerin farklı biyolojik yapı ve fizyolojik özelliklerinin yanı sıra RDS, NEK, ROP, İVK, BPD gibi ciddi morbiditelere sahip olması prognozu etkilemektedir.

2.1. Etyoloji

Preterm doğumun etyolojisi multifaktöriyeldir. Etyolojide;

-intrauterin enfeksiyon (bakteriyel vajinozis, cinsel temasla geçen hastalıklar, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit)

-uteroplasental iskemi veya hemoraji

-uterusun aşırı gerilmesi (çoğul gebelik, polihidroamniyos)

-uterus distorsiyonu (mülleryen kanal anomalileri, fibroid uterus)

-servikal hastalıklar (servikal yetmezlik, daha önce yapılan konizasyon biyopsisi)

-ablasyo plasenta

-stres

-endokrin bozukluklar ve diğer immün kaynaklı süreçlerden oluşan birçok mekanizma yer alır (10).

Bir çok vakada preterm doğumun mekanizması tam olarak belirlenemez ancak risk faktörlerinin artması preterm doğum insidansını arttırmaktadır (8). Preterm doğuma neden olan patolojik durumlardan en yaygın görüleni maternal-fetal bağlantının inflamasyonudur. Çalışmalarda preterm doğumların %40'ında intrauterin inflamasyon ve enfeksiyon (pozitif amniyotik sıvı ve koryoamniyonik kültür) olduğu ve bu enfeksiyonların çoğunlukla subklinik olduğu gösterilmiştir. Özellikle 28. gestasyon haftasından önce doğum yapan kadınların %80'inden fazlasında intrauterin enfeksiyon olduğu ve gebelik haftası ilerledikçe enfeksiyon oranlarının düştüğü saptanmıştır (11).

Prematürelilik mi inflamasyonu tetiklemektedir, inflamasyonun sonucunda mı prematürelilik gelişmektedir sorgusu günümüzde sorulmakta ve inflamasyonun prematüreliliğe yol açtığı, preeklampsi, diyabet ve EMR gibi birçok durumun inflamasyon sonucu geliştiği kabul görmektedir. EMR gibi durumlarda doğrudan mikroorganizmaların suçlanma oranı (PCR çalışması ile) %30'lardan %9'lara inmektedir. Koryoamniyonitte ise bu oran çok düşüktür. Çalışmalarda gebelikte oluşan sorunların kökeninde inflamasyon mekanizmalarının varlığı giderek artan oranda gösterilmektedir.

Günümüzde, intrauterin inflamasyonun neden olacağı fetal etkilenmeyi değerlendirmede; umbilikal kord kanındaki sitokin düzeyleri, plasental patolojik inceleme, postnatal dönemdeki klinik muayene ve görüntüleme tanıda kullanılan yöntemlerdir.

2.1.1. Erken Membran Rüptürü ile Prematüreliliğin İlişkisi

Vajina florasında pek çok bakterinin mevcut olmasına rağmen, gebelerde fetus ve eklerinin enfeksiyonuna pek sık rastlanmaz. Bu durumun başlıca nedenleri; servikal müküs plag, amniyotik-koryonik membran ve servikal müküs ile amniyon mayisinin antimikrobiyal özellikleridir. Enfeksiyon, vitamin eksikliği, intrauterin

basınç farklılıkları ve bilinmeyen bir çok faktörün tek tek veya ortak etkisi sonucu oluşan erken membran rüptürü (EMR) bu koruyucu faktörlerin bir kısmını ortadan kaldırarak fetus ve eklerinin enfeksiyon olasılığını artırır (12).

EMR, fetal zarların doğum başlamasından en azından 1 saat önce yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır. Böylece fetus ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. EMR 37. gebelik haftasından önce meydana gelecek olursa bu duruma preterm EMR denir. Etiyoloji, komplikasyon ve sonuçlar preterm EMR ve EMR’de benzeşmektedirler. Ancak preterm EMR’de membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koryodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir (12).

EMR tüm gebeliklerin %3-4.5’inde görülmekle beraber perinatal ölümlerin %20’si ile ilişkilidir (13). EMR’ye bağlı en önemli komplikasyon preterm doğum ve intraamniyotik inflamasyondur. İntraamniyotik inflamasyon EMR’li hastaların %40’ında saptanır ve pozitif amniyotik kültür olmaksızın preterm doğum gelişmesi için risk faktörüdür. İntraamniyotik enfeksiyon ve koryoamniyonit %6 oranla EMR olmadan preterm doğumla sonuçlanırken preterm doğumların %30’unda EMR vardır ve neonatal morbidite ve mortalite riski 4 kat artmıştır (14, 15). Neonatal morbidite ve mortalite sıklığı gestasyonel yaş ile ilişkilidir ve koryoamniyonit varlığında sıklığı artmaktadır (16).

EMR için risk faktörleri preterm doğumla benzerdir; önceki gebelikte EMR öyküsü, genital yol enfeksiyonu, antepartum kanama, vitamin C ve E eksikliği ve sigara içiciliği EMR ile ilişkilidir (17).

Genital yol enfeksiyonu EMR için saptanan en önemli risk faktörüdür. Bu görüşü destekleyen kanıtlar; 1) EMR’si olan hastaların amniyotik sıvılarında membranları intakt olanlara göre daha fazla patojen mikroorganizma saptanır, 2) EMR’si olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda histolojik koryoamniyonit gelişir, 3) alt genital yol enfeksiyonu (örn. bakteriyel vajinozis, grup B streptokok enfeksiyonu) olanlarda daha yüksek oranda EMR gelişir (18).

Membran yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir periyot vardır. Bu periyot term EMR’de 0-12 saat arasında iken gebelik yaşı küçüldükçe bu süre de gittikçe uzamaktadır. Termde doğum membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 30. haftadan küçük gebeliklerin %50’sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır (19).

Membranların rüptüründen sonra doğumun başlangıcı gecikirse (latent periyot uzarsa) alt genital yola kolonize olan birçok mikroorganizma assendan yolla fetal membranların, umbilikal kordun ve plasentanın enfeksiyonuna neden olur Prostaglandin üretimine neden olacak fosfolipaz üretimini arttırarak uterin kontraksiyonları başlatır. Ek olarak endoserviks veya fetal membranlarda bakteriyel invazyona karşı konakçının geliştirdiği immün cevap da proinflamatuvar mediatör (sitokin, prostaglandin ve metalloproteinaz) üretimini arttırarak fetal membranlarda zayıflama ve dolayısıyla EMR'ye neden olur (18).

2.1.2. Preeklampsi ile Prematüriteliğin İlişkisi

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra artmış kan basıncına (en az 2 ayı ölçümde ≥ 140 mm sistolik, ≥ 90 mmHg diyastolik kan basıncı) proteinürinin eşlik etmesi şeklinde tanımlanır. Gebeliklerin ortalama %5-10'unda görülmekte ve intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, fetal ve maternal mortaliteye yol açabilmektedir. Şiddetli preeklamptiklerde doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu %40'lık bir prematürite oranı yaratmaktadır (20, 21). Preeklampsinin patofizyolojisinde pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasında bir dengesizlik ve intravasküler inflamasyon vardır. Ayrıca preeklampsi predominant Th₁ immün yanıtı ile ilişkilidir (5).

2.1.3. Diyabet ile Prematüriteliğin İlişkisi

Gestasyonel diyabet, diyabetin gebelikte görülen formudur. Tüm gebeliklerin %7'sinde görülür. Çalışmalarda gestasyonel diyabeti olan hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha yüksek oranda spontan preterm doğum geliştiği gözlenmiştir. Diyabetik anne bebeklerinde prematürelilik %47, düşük doğum ağırlığı (<2500 g) %32 ve SGA %19 oranında saptanmıştır (22).

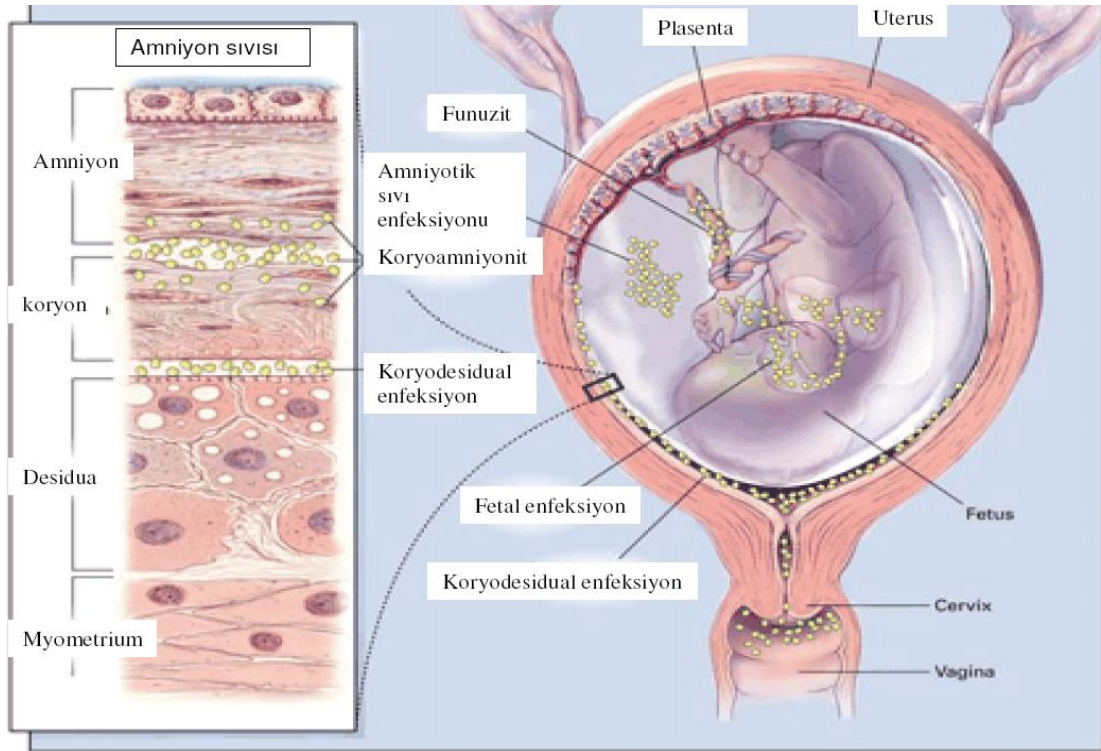
2.2. Patofizyoloji

Gebelik boyunca, anne ve fetus arasındaki inhibitör ve aktivatör faktörler sabit dengededir. Uterusun kasılmaması, zarların bütünlüğü, serviks yeterliliği gibi inhibitör faktörler tüm gebelik boyunca baskın iken eylem esnasında kontraktıl faza geçen uterus ile yumuşamış ve gevşeyen serviks arasındaki kompleks etkileşimden oluşan aktivatörlerin devreye girmesiyle fetus doğum kanalından geçer ve doğum meydana gelir (9). Preterm doğum eyleminde ise serviks, miyometriyum, fetal zarlar

ve plasentanın dahil olduğu değişik patolojik süreçler erken olarak aktive olur. Bu patolojik süreçlerin çoğu maternal-fetal bağlantıdaki inflamasyona bağlı olarak gelişir. Neredeyse tüm preterm doğum nedenlerinden en sık görüleni intrauterin enfeksiyon ve inflamasyondur (1).

Mikroorganizmaların amniyotik kavite ve fetusa ulaşma yolları sırasıyla;

1. Vajina ve serviksten yukarı doğru ilerleme (assendan transservikal enfeksiyon)
2. Plasenta yoluyla hematogen yayılım (transplasental enfeksiyon)
3. Peritoneal kaviteden fallopian tüplere retrograd yayılım
4. Tanı amaçlı yapılan invaziv girişimler sonrasıdır (Şekil 2.1) (10, 23).



Şekil 2.1. Bakteriye enfeksiyonun uterusu potansiyel ulaşma yolları.

İntrauterin enfeksiyona en sık neden olanı ise vajina ve serviksten yukarı doğru ilerlemedir (24). Assendan enfeksiyonun yukarı çıkma sürecinde mikroorganizmalar lokal inflamatuvar reaksiyonun, proinflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini stimüle edebildiği yer olan desiduya ulaşırlar. Eğer bu inflamatuvar süreç doğum başlangıcının uyarılması için yeterli değil ise,

mikroorganizmalar sağlam membranları geçerek amniyotik kaviteye girerler ve yerli makrofajlar ve diğer hücreler tarafından inflamatuvar mediatörlerin üretimini de stimüle edebilirler. Son olarak, fetusa geçmeyi başaran mikroorganizmalar sistemik bir inflamatuvar yanıt sendromuna neden olabilirler (25).

Mikroorganizmalar ulaştıkları dokularda inflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınımını stimüle eden *Toll-like* reseptörler (TLR) gibi reseptörler tarafından tanınırlar. TLR doğal immüitenin merkezi düzenleyici reseptörleridir. Mikroorganizma molekülleri gibi yabancı ürünleri tanırırlar. Bu reseptör sisteminin enfeksiyon kaynaklı preterm doğumda anlamlı bir rol oynadığına inanılır (26). TLR'yi kodlayan genlerdeki polimorfizmler preterm doğum riski ile ilişkili bulunmuştur (27, 28). Çalışmalar TLR'nin yabancı (mikrobiyal) ürünleri tanımalarına ek olarak, dokular tarafından serbest bırakılan endojenöz alarm sinyallerini de saptayabildiklerini işaret etmektedir. Örneğin, fetal fibronektin (29), hyalüronik asit (30), matriks protein biglikan (31) ve *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) (32) TLR4'ü aktive eder. Desidual, amniyon, koryon, servikal, plasental hücrelerde bakteriyel ligandların TLR'ye bağlanmasına nükleer faktör $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) dahil olur ve preterm eyleme duyarlı bireylerde maternal ve/veya fetal inflamatuvar yanıtı tetikler (33). NF- $\kappa\beta$ 'nin majör hedefleri TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerdir. IL-1 β ve TNF- α , amniyon ve desidua'da sikooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonunu indükleyerek ve koryonda prostaglandin metabolize edici hormon *15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase* (PGDH) inhibe ederek prostaglandin üretimini arttırırlar (34, 35). Ayrıca, IL-1 β ve/veya TNF- α fetal membranlar ve serviksin ekstrasellüler matriksini bozmak için amniyon, koryon, desidua ve servikte çeşitli matriks metalloproteinazların (MMP) ekspresyonunu direkt olarak arttırır (36-38). Prostaglandinlerin, MMP'lerin ve inflamatuvar hücrelerin artması miyometriyal kontraktilite, serviks olgunlaşması ve membranların rüptürünü sağlayarak preterm doğuma neden olur (39). Çalışmalar plasental hipoperfüzyon gibi nonenfeksiyöz etyolojilerin de proinflamatuvar mediatör üretimini arttırarak preterm doğuma yol açtığını göstermektedir (4).

2.2.1. Preterm Doğumda Sitokinlerin Rolü

Gebelik süresince fetal allograft rejeksiyonunu önlemek amacıyla doğal bağışıklık sisteminde fizyolojik düzenlemeler meydana gelir. Bu adaptasyonun

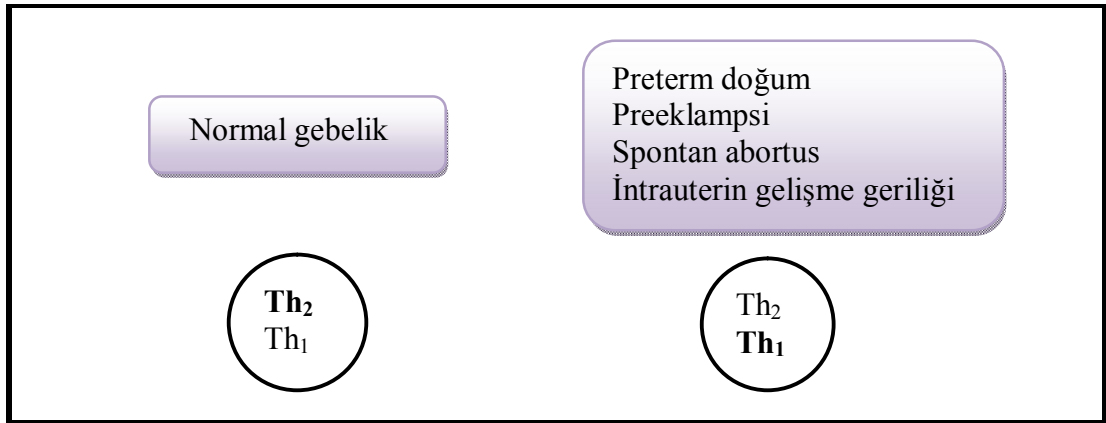
merkezinde sitokin üretimindeki değişiklikler yer alır. İnflamatuar cevap primer olarak sitokinler ile kontrol edilir, bu sitokinler immün sistemin endojen mediatörleridir. İnflamatuar cevabın lokal ve sistemik düzenlenmesini anlamak için sitokinlerin fizyolojik fonksiyonlarını ve nasıl yapıldığını bilmeye gerek vardır.

Sitokinler primer fonksiyonları intersellüler iletişim olan küçük soluble peptidler veya glikoproteinlerdir. Otokrin ve parakrin mekanizmalar aracılığıyla lökositler ve endotelyum üzerinde çalışırlar. Sitokinlerin yarı ömürleri kısadır ve üretimlerinin devam etmesi için genellikle sürekli uyarı gerekir. Sitokinler; kalıtsal immün yanıt, edinilmiş immün yanıt, hematopoetik hücrelerin büyüme ve diferansiasyonunu sağlayarak inflamatuvar yanıt kontrolünde majör rol oynarlar. Sitokinler etkilerini spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Sitokinler ve reseptörleri arasındaki bağlanmanın afinitesi yüksektir ve bu yüzden sitokinler çok düşük konsantrasyonlarda bile güçlü etkiye sahiptirler. Sıklıkla, bir sitokinin reseptörüne bağlanması diğer sitokinin üretimine neden olur ve bu literatürde “sitokin *networku*” olarak adlandırılır. Örneğin IL-1 ve TNF- α , IL-6 üretimini stimüle eden bir transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa\beta$ 'yi aktive eder. Her bir sitokinin çok sayıda fonksiyonu vardır (pleyotropi) ve aynı zamanda, benzer biyolojik fonksiyonlar çeşitli sitokinler tarafından sağlanabilir (25).

Sitokinler; (1) interferonlar (IFN), (2) interlökinler, (3), TNF ve ilişkili moleküller, (4) transforming growth factor β (TGF- β), (5) hematopoetik büyüme faktörleri ve kemokinler olarak sınıflandırılır. Kemokinler ise IL-8, monosit kemoatraktan protein (MCP 1, 2, 3), makrofaj inflamatuvar protein (MIP 1 α ve MIP 1 β), *regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted* (RANTES) ve IP-10'dan oluşmaktadır. Kemokinlerin görevi lökositleri inflamasyon alanına çekmektir.

Proinflamatuvar sitokinlerin başlıcaları IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 ve TNF- α 'dır. Büyük oranda inflamasyonlu dokudaki monosit ve makrofajlar tarafından üretilirler. İnflamasyon esnasında ilk yanıtı oluşturarak eksojen patojenlere karşı etkili bir defans oluştururlar. Anti-inflamatuar sitokinler ise IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ve TGF- β 'dir. İnflamasyonun başlamasını engelleyerek homeostazın idamesinin ve vital organların fonksiyonlarının devamında rol oynarlar ancak antiinflamatuvar yanıt vücut immünesini baskılayıcıdır (25).

T lenfositler (CD4+) sitokin üretimi ile immün yanıtın düzenlenmesinde anahtar rol oynar: 1. T-helper tip 1 (Th₁) sitokinlerin (IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 ve TNF- α) temel fonksiyonu intraselüler bakteriler ve virüslere karşı koruma sağlamak için hücre kaynaklı immüneyi düzenlemektir. 2. T-helper tip 2 (Th₂) sitokinler IL-4, IL-5, IL-10, granülosit–makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve IL-13'den oluşmaktadır ve fonksiyonları ekstraselüler patojenlere karşı koruma sağlamak için humoral immüneyi düzenlemektir. Normal gebelikte Th₁/Th₂ aktivitesi arasındaki denge Th₂ aktivitesine doğru kayar (Th₂ fenomeni) ve bu durum fetomaternal ilişkide potansiyel koruyucu rol oynar. İnflamasyon ve enfeksiyon süreçleri Th₁ ve Th₂ arasındaki dengeyi Th₁ yönünde değiştirir. Th₁'lerin inflamasyon bölgesine göçü inflamatuvar sitokin üretimini yoğun bir şekilde başlatır ve bu sitokinler spontan abortus, preterm doğum ve preeklampsi gelişimini tetikler (Şekil 2.2) (4).



Şekil 2.2. Normal gebelikte ve gestasyonel hastalıklarda Th₁-Th₂ dengesi.

IL-1 enfeksiyon ile ilişkili spontan preterm doğum başlangıcında rol oynadığı belirlenen ilk sitokindir (40). Benzer olarak TNF- α 'nında preterm doğum mekanizmasında rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Bunlar; 1-IL-1 ve TNF- α 'nın bakteriyel ürünlere verilen yanıtta desidua tarafından üretilmesi (41, 42), 2-IL-1 ve TNF- α 'nın amniyon ve desiduada prostaglandin üretimini stimüle edebilmesi (43, 44), 3-IL-1 ve TNF- α konsantrasyonunun ve biyoaktivitesinin intraamniyotik enfeksiyonu olan preterm doğum yapan gebelerin amniyotik sıvısında artması (41), 4-IL-1 ve TNF- α 'nın membran rüptürü, miyometriyal kontraktilite ve servikal olgunlaşmada görevli MMP'lerin üretimini stimüle edebilmesi (45, 46), 5-gebe

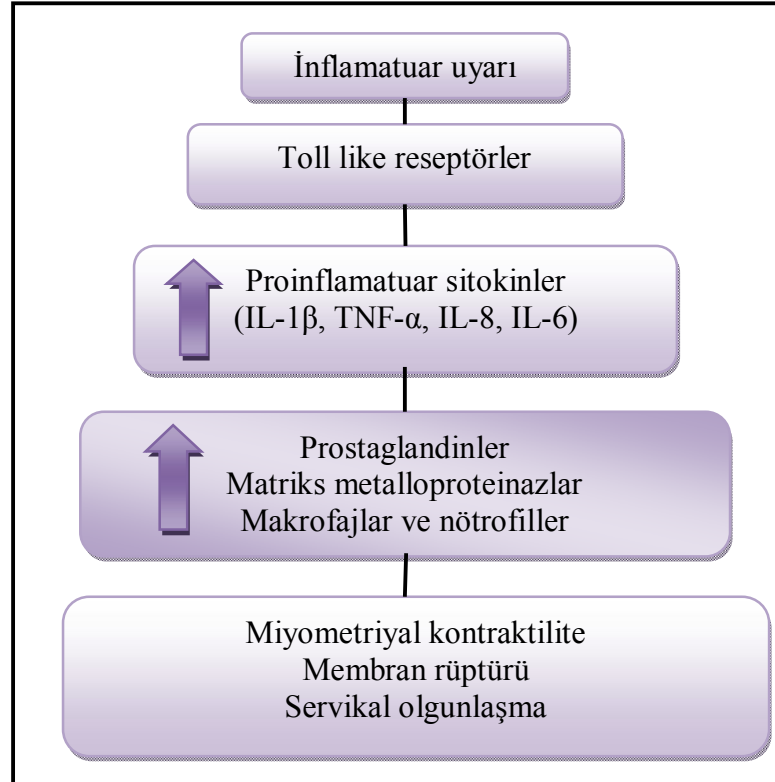
hayvanlara IL-1 ve TNF- α uygulandığında preterm doğumun indüklenmesi (47, 48), 6-servikse TNF- α uygulamasının servikal olgunlaşmayı taklit eden değişiklikleri indüklemesidir (49).

Sonuç olarak, sitokinler bazı fonksiyonları etkileyebilme kapasitesi nedeniyle term ve preterm doğum mekanizmalarında rol oynar (4):

1-Servikal olgunlaşma: sitokinler serviksin olgunlaşmasında rol oynayan tüm faktörlerin (MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, katepsin S, COX2, PGE₂) üretimini artırır (50, 51).

2-Membran rüptürü: membranlarda, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması MMP-9, kollajenaz ve prostaglandin miktarını artırır ve metalloproteinazın doku inhibitörünün (TIMP-2) miktarını azaltarak membran zayıflığı ve membran rüptürüne neden olur (52, 53, 54).

3-Miyometriyal kontraktilite: TNF- α ve IL-1 β miyometriyumda oksitosin üzerinde benzer etkilere sahiptir; COX2 ekspresyonunu ve PGE₂ üretimini artırır, IL-6 ise miyometriyal hücrelerde yer alan oksitosin reseptör üretimini artırır (55-58).



Şekil 2.3. İnflamasyon ve gebelik.

2.2.2. Fetus İnflamatuar Yanıt Başlatılabilir mi?

Her canlının kendi özgün yapısını ve homeostazını korumak için dış etmenlere karşı belirli bir savunma oluşturması gerekir. Vücut bütünlüğünü koruyup gözetmeyen ve kendini diğer antijen ve mikrofloraya karşı savunmayan bir canlının yaşaması olanaklı değildir. Bu nedenle fetus intrauterin yaşam sırasında kendi toleransını (self-tolerans) korumak amacıyla, çeşitli mekanizmalar geliştirerek patojenlere immün bir yanıt verebilir. Bu mekanizmalar; 1-timustaki T lenfositlerin klonal delesyonu (59), 2-in vitro T-hücre proliferasyonunu inhibe edebilme yeteneğine sahip CD4⁺ CD25⁺ T regülatuar (Tr) hücreler veya Tr hücre alt kümesi tarafından oluşturulan fonksiyonel inaktivasyon ve tolerans (59, 60), 3-gestasyonun 14-17. haftalarında fetusda belirlenen sekonder lenfoid organlar ve timustaki fonksiyonel regülatuar hücrelerin aktivitesidir (61).

Fetal immün sistemi araştıran ve 50 yıldan uzun süre önce Sir Peter Medawar ve ark. tarafından yayınlanan çalışmalarda fetusdaki antijen sunumunun immünite yerine tolerans oluşturduğu, embriyonik ve neonatal lenfositlerin hiporesponsif oldukları önerilmiştir (62). Fakat bu görüş fetusun hem kalıtsal hem de edinilmiş immün yanıt düzenleyebildiğini kanıtlayan çalışmalar ile uyumlu bulunmamıştır. İkinci görüşü destekleyen kanıtlar: 1-preterm doğum yapan veya preterm EMR'si olan annelerin fetuslarının flow sitometri ile belirlenebilen nötrofil ve monosit aktivasyonuna sahip olabilmeleri (63), 2-preterm doğum yapan veya preterm EMR'si olan annelerin fetuslarında plazma IL-6 ve CRP konsantrasyonlarının yüksek olduğunun kanıtlanması (64), 3-farelerde uygun miktarda antijen, antijen sunan hücre ve adjuvanlar ile stimülasyon oluşturulduğunda fetal T lenfositlerin Th₁ (hücre kaynaklı) ve Th₂ (antikor kaynaklı) aracılı immün yanıt düzenleyebilmeleri (65), 4-klinik enfeksiyonu olan gebelerden doğan yenidoğanların kord kanında Th₁ hücre oranının enfeksiyonsuz yenidoğanlardakinden daha yüksek olması, ayrıca, EMR'li hastalardan doğan enfekte yenidoğanlardaki Th₁ hücre oranının doğum başlamadan önceki membran rüptürünün süresi ile korele olması (66), 5-EMR'si olan annelerin yenidoğanlarından alınan kord kanında IFN- γ üreten hücre oranının yüksek olması (67), 6-konjenital rubella veya sitomegalovirüs enfeksiyonlu fetusların tanısallaştırılması için kullanılan bir antikor yanıtına sahip olabilmeleridir (68, 69). Sonuç olarak bu kanıtlar fetusun immün yanıt oluşturabildiğine işaret etmektedir.

Fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) ilk olarak preterm doğum yapan ve EMR'si olan gebelerde saptanmış ve fetal plazma IL-6 konsantrasyonunun >11 pg/ml olması olarak tanımlanmıştır (25). FIRS'lı fetuslarda ağır neonatal morbidite (RDS, neonatal sepsis, pnömoni, BPD, İVK, PVL veya NEK) oranı yüksek, kordosentez-doğum aralığı kısadır (70, 71).

Orijinal FIRS tanımlaması preterm doğum yapan ve EMR'si olan gebelerde kordosentez ile alınan fetal kan örneklerine göre yapılmıştır (70, 71). Doğum sırasında umbilikal kord plazmasında proinflamatuvar sitokin yüksekliği ile klinik veya şüpheli sepsis olasılığı arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (72-74). Umbilikal kordun patolojik incelemesi fetal inflamasyonun doğumdan önce olup olmadığının belirlenmesi için bir alternatiftir. Funisit ve koryonik vaskülit FIRS'ın histopatolojik işaretleridir (75). Funisit organ hasarı gelişiminde anahtar bir mekanizma olan endotelial aktivasyon ile ilişkilidir (76) ve funisitli yenidoğanlarda neonatal sepsis (77), BPD (72) ve serebral palsy (78) gibi uzun dönem komplikasyon riski yüksektir.

Fetal mikrobiyal invazyon veya diğer saldırılar sistemik fetal inflamatuvar yanıtı neden olur ve bu yanıt multipl organ hasarı, septik şok ve belki de ölümle sonuçlanabilir. FIRS vakalarındaki multisistemik tutulumun kanıtı; EMR patofizyolojisinde ve tip IV kollajenin yıkımında da rol alan, fetal plazma MMP-9'un konsantrasyonunun yüksek olmasıdır (71, 79).

İntrauterin enfeksiyon sonucunda preterm doğumun başlaması hem anne hemde fetus için survival değere sahip olabilir ve bu enfeksiyona karşı oluşan defans mekanizmalarının bir parçası olabilir (70, 71). Fetus, intrauterin çevreden çıkmak için proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile doğum indüksiyonunda aktif bir rol oynar. Öyleki, enfeksiyona verilen histolojik fetal yanıt sıklığı neonatal periyotta hayatta kalan bebeklerde, perinatal periyotta ölen bebeklerinkinden anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (80). EMR'li gebelerde, FIRS amniyotik sıvının inflamatuvar durumu ne olursa olsun, preterm doğumun başlaması ile ilişkilidir (70). Bu bulgu fetusun doğum eyleminin başlamasında aktif rol oynadığını desteklemektedir. Bununla birlikte doğum eyleminin başlaması için maternal kooperasyonun da oluşması şarttır. Bu nedenle, koryoamniyotik membranlar ve desidua inflamatuvar süreç başlamadığında ve doğum olmadığında sistemik fetal inflamasyon oluşabilmektedir. Bu durumlar hematojenöz viral enfeksiyonlar (örn. sitomegalovirüs

enfeksiyonu) ve diğer hastalık süreçlerinde (örn. alloimmünizasyon) de oluşabilir (25).

FIRS sürecini durdurmak için çeşitli yaklaşımlar kullanılabilir: 1-doğum, 2-antimikrobiyal tedavi, 3-inflamatuar yanıtı azaltan ajanlar, 4-bunların kombinasyonu. Antimikrobiyal ajan uygulaması EMR'li vakalarda amniyotik sıvının mikrobiyal invazyonunu (MIAC) eradike edebilir. ORACLE I çalışmasının sonuçları antibiyotik uygulamasının sadece doğum başlangıcını geciktirmediğini, neonatal sonuçları da iyileştirdiğini göstermektedir (81).

Anti-inflamatuar sitokinler (örn.IL-10) gibi inflammatuar yanıtı down-regüle eden ajanlar (82), makrofaj migrasyon inhibitör faktör antikoru (83) ve antioksidanlar da preterm doğum, neonatal hasar ve uzun dönem perinatal morbiditenin engellenmesinde rol oynayabilirler (84). Antibiyotik ve immünomodülatör (deksametazon ve indometazin) kombinasyonu gebe primatlarda enfeksiyonun eradikasyonu, inflammatuar yanıt supresyonu ve gestasyonun uzatılmasında etkili bulunmuştur (85). Bu kanıtlar inflamasyon/enfeksiyon ile indüklenen preterm doğum yapan hastalarda fetal hasarın engellenmesi ve gestasyonun uzatılmasında immünomodülasyonun etkili bir girişim olabileceğine işaret etmektedir (25).

2.3. Prematüriteliğe Ait Komplikasyonlar

2.3.1. Respiratuar Distres Sendromu ve Bronkopulmoner Displazi

Respiratuar distres sendromu (RDS) ve bunun sonucunda gelişen bronkopulmoner displazi (BPD) prematür doğan bebeklerde en sık karşılaşılan solunum yetmezliğinin nedeni olmakla birlikte mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir (86).

RDS, akciğerlerde endojen surfaktan eksikliğine bağlı olarak doğumda ortaya çıkan pulmoner maturasyon problemidir. RDS'nin insidansı gebelik yaşı ile ters ilişkili olup erkek bebeklerde ve diyabetik anne bebeklerinde daha yüksektir. RDS, yirmi sekiz hafta ve daha küçük prematürelere %60-80, 28-32 hafta arasında %50, 32-36 hafta arasında ise %5-30 oranında görülür. Hastalığın şiddeti de düşük gebelik yaşı, perinatal asfiksi, erkek cinsiyet, hipotermi, prenatal steroid tedavisi yokluğu ve sezaryan doğum ile ilişkilidir. RDS'de patofizyolojik sürece surfaktan üretimi ve

fonksiyonundaki gelişimsel yetersizliğin yanı sıra alveoler epitelin yetersiz gelişimi, pulmoner ödem, göğüs duvarının düşük kompliyansı gibi solunum sisteminin immatüritesi de katkıda bulunur. RDS gelişen bir bebek doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum sıkıntısı bulguları (takipne, burun kanadı solunumu, inleme, retraksiyonlar, siyanoz, taşikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu) gösterir. Radyolojik olarak RDS'nin tipik akciğer grafisi bulguları “buzlu cam” veya “retikülogranüler” görünümündeki parankim ile birlikte akciğer periferinde “hava bronkogramları” görünümüdür. RDS tedavisinde mekanik ventilasyon ve oksijen desteğinin yanında, eksojen surfaktan tedavisi de uygulanmaktadır (86-88).

BPD, oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilen prematüre bebeklerde gelişen kronik akciğer hastalığıdır (87-89). Eskiden daha büyük ve yüksek basınçlı oksijen desteğiyle ventile edilen prematürelere gözlenirken, günümüzde daha küçük prematürelere ve hatta belki hiç, belki çok az basınç ve oksijen desteği uygulanan bebeklerde ortaya çıkmaktadır. BPD'nin insidansı doğum tartısı 1251-1500 gram arasındaki bebeklerde %7, 1001-1250 gram arasında %15, 751-1000 gram arasında %34 ve 501-750 gram arasında doğanlarda %52'dir (89).

BPD'yi ilk tanımlayan Northway, klinik, radyolojik ve patolojik kriterlere göre kronik akciğer hastalığına gidiş sürecini evrelere ayırmıştır. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi ve modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli ve çehresi değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek ve ancak düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülür hale gelmiştir. Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından bir “workshop” ortamında geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır (90) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. BPD'nin tanı ölçütleri (Amerikan Ulusal Halk Sağlığı Enstitüleri).

Gebelik yaşı	< 32 GH	≥ 32 GH
Tanı zamanı: en az 28 gün %21'den fazla O ₂ gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 28-56. günde veya taburcu edilirken
Hafif BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken O ₂ ihtiyacı yok	Postnatal yaş 56. günde veya taburcu edilirken O ₂ ihtiyacı yok
Orta BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken O ₂ ihtiyacı <%30	Postnatal yaş 56. günde veya taburcu edilirken O ₂ ihtiyacı <%30
Ağır BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken O ₂ gereksinimi, PBV veya CPAP	Postnatal yaş 56. günde veya taburcu olurken O ₂ gereksinimi, PBV veya CPAP

Bazı prematüre bebeklerde doğumda RDS olmadığı halde neden daha sonra BPD geliştiği antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. Antenatal dönemde oluşan inflamasyon ve/veya enfeksiyonun etkisiyle normalden daha erken akciğer maturasyonunun sağlandığı, böylece RDS'nin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (91). Fetal akciğer antenatal enfeksiyon ve inflamasyonda salınan faktörler için bir hedeftir. Histolojik veya klinik koryoamniyonit bunun en tipik örneğidir. Erken postnatal sistemik veya pulmoner enfeksiyonlar da benzer şekilde etki eder. Özellikle koryoamniyonit varlığında bol miktarda sitokin salınması ile karşı karşıya kalan akciğerlerde postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi de eklenirse akciğer zedelenmesi, pulmoner inflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterli BPD tablosu oluşur. Bunun dışında çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde erken başlangıçlı bakteriyel

enfeksiyonlar ve BPD arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur. Nekrotizan funisit iyi bir histolojik indikatördür, umbilikal kordun ciddi kronik inflamasyonunu gösterir ve BPD ile ilişkili bulunmuştur.

Ağır gidişli RDS'si olan ve erken dönemde ekstitus olan prematüre bebeklerin postmortem çalışmalarında akciğer dokularında nötrofillerde 10 kat, CD 68 ve MAC-387 pozitif makrofajlarda 15 kat artış olduğu bildirilmiştir (92). RDS'den iyileşen ve daha sonra BPD gelişen bebeklerin hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, lökotrien B4, TNF- α , IL-8, trombosit aktive edici faktör (PAF), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranonik asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır. Bu faktörlerin içinde en önemlisi IL-8 gibi görünmektedir. IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (93). BPD gelişimi ile yakın ilişkisi kanıtlanmış başka bir kemokin de makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α)'dır. Hava yolu sekresyonlarında erken dönemde MIP-1 α artışı, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmektedir (94).

BPD'nin yeni bir mediatörü son zamanlarda tanımlanmıştır; Bombesin like peptit (BLP) nöroendokrin hücreler tarafından üretilir. BPD gelişen olgularda diğer hücre gruplarında olduğu gibi nöroendokrin hücrelerde de artış olmaktadır. Anti-BLP blokan antikorlar ile tedavi edilen preterm maymunlarda immünolojik hücrelerde azalma dolayısıyla ile akciğer harabiyetinde azalma saptanmıştır. BLP ve diğer faktörler proinflamatuvar yanıtın artmasına ve BPD gelişimine neden olmaktadır. Preterm maymunlarda üriner BLP seviyeleri ile BPD'nin ciddiyeti arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (90).

BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu en önemli iki mekanizma, proteolitik zedelenme ve aşırı TGF- β salgılanmasıdır. Yüksek elastaz düzeyleri ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, proteolitik zedelenmeye yol açar. Normalde güçlü bir nötral proteinaz olan ve nötrofillerin azürofilik granüllerinde depolanan elastaz, hızla α 1-proteinaz inhibitörü tarafından inaktive edilir ve böylece alveolokapiller ünite korunur (95). Elastaz ve α 1-proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik hava yollarında yüksek elastaz ve düşük α 1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonlarına yol açar, bu da akciğer zedelenmesinin bir

göstergesidir (96). α 1-proteinaz inhibitörü ile inhibe edilemeyen elastaz serbest kalır; esas substratı olan pulmoner elastini parçalar ve alveolar septasyon belirgin derecede bozulur.

Proteolitik zedelenmenin diğer önemli mekanizması alveolokapiller membranda geçirgenlik artışıdır. Bu özellikle BPD'nin erken evrelerinde (10-14. günlerde) etkilidir ve akciğer fonksiyonlarının bozulmasından sorumludur. Bu dönemde bronkoalveolar sıvıda albümin artışı görülür (97). Mikrovasküler ve alveolar geçirgenliğe etki eden inflamatuvar hücreler, çeşitli mediatörler, kemotaktik faktörler, lipid mediatörleri, oksijen radikalleri, surfaktanın serum proteinleri ile inaktivasyonu, hava yollarının enfeksiyöz kolonizasyonu ve enfeksiyonu gibi faktörlerle akciğer zedelenmesi oluşur (95).

Proteolitik zedelenmeye ek olarak BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nin ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir. TGF- β normalde inflamatuvar reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde önemli rol oynar. BPD'li prematürelere hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- β artışı gösterilmiştir (98).

2.3.2. İntraventricüler Kanama, Periventricüler Lökomalazi ve Serebral Palsi

Prematüre bebeklerdeki beyin hasarının çoğu intrakraniyal kanama ile oluşur. Prematürelere intrakraniyal kanamanın en sık rastlanan türü germinal matriks-intraventricüler kanamadır (İVK). İnsidansı %24-30 arasında değişmektedir. Bu oran gebelik yaşı ile direkt ilişkilidir. İVK sonucunda germinal matriks harabiyeti, periventricüler hemorajik infarkt ve posthemorajik hidrosefali oluşabilir. İVK'ya eşlik eden en sık nöropatolojik durum ise periventricüler lökomalazi (PVL)'dir. İVK'dan ölen bebeklerin %75'inde değişik derecelerde PVL saptanmıştır. İVK ve PVL sonucunda gelişen beyaz cevher hasarı ileride gelişecek serebral palsinin (CP) ağırlığı açısından oldukça önemlidir. CP gelişirse bile beyaz cevher hasarı uzun dönemde nöromotor, kognitif ve davranış problemlerine neden olmaktadır. Term ve terme yakın doğan yenidoğanlarda CP görülme oranı 1000 doğumda 2 iken, 32. gestasyon haftasından küçük doğan yenidoğanlarda bu oran 100 doğumda 6'dır. 1500 gramdan düşük ağırlıkta doğan bebeklerde CP oranı normal ağırlıkta doğanlardan 25-31 kat daha yüksektir. CP üst motor sistem nöronlarında harabiyetle

seyreder. Kliniğinde, 1. motor nöron bulguları (artmış derin tendon refleksleri), ekstrapiramidal bulgular (rijidite, postür anomalileri) ve ataksi görülür, diğer nörolojik bulgular ise mental retardasyon, görme harabiyeti ve epilepsidir (99, 100).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden taburcu olan bebeklerin yaklaşık %10'unda CP gelişmektedir. Yirmi beş haftadan erken doğan bebeklerde daha hafif gelişimsel problemlerin sıklığı %50'ye ulaşmaktadır (101). Doğum ağırlığı 1500 gr'dan az olan 591 bebekten yaşayan 407'sinin 324'ü uzun dönemde izlenebilmiş olan bir kohort çalışmada spastik dipleji, EMR ve prematür eylem grubunda %12, diğer nedenlerle iatrojenik prematüre doğum ve preeklampsiye bağlı prematürite grubunda %4 olarak bulunmuş; spastik diplejinin intrauterin enfeksiyöz nedenlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür (102).

İmmatür beyinin anatomik ve vasküler özellikleri hasarın belirleyicisi olmaktadır. Yetersiz serebral otoregülatuar cevap ve basınç-pasif serebral dolaşım en önemli iki özellik olarak göze çarpmaktadır. Sonuçta iskemi-reperfüzyon mikrogial aktivasyona, sitokinlerin salınımına, migrasyonuna ve adhezyonuna ve makrofajların aktivasyonuna neden olarak beyaz cevherde oligodendrosit hasarına neden olmaktadır. Ayrıca prematürelere inflamatuvar mediatörlerin etkilerini bastırma ve oksidatif stresi engelleme yeteneğinin zayıf olması da hasarı arttırmaktadır (103).

Amniyotik sıvı ve fetal kanda artmış pro-inflamatuvar sitokinler ve fetal vaskülit varlığı; PVL, CP gelişimi ile yakından ilişkilidir. Son zamanlarda, maternal inflamatuvar yanıtın çok, fetal inflamatuvar yanıtın preterm doğum, beyaz cevher hasarı, CP ve kognitif problemlerle olan ilişkisinin daha önemli olduğu anlaşılmaya başlamıştır. Yoon ve ark. prematüre bebeklerin %14.5'inde PVL saptamışlar ve kord kanı IL-6 düzeyinin ≥ 400 pg/ml olmasının (%72 duyarlılık ve %74 seçicilik ile) PVL'yi öngördüğünü bildirmişlerdir. Kord kanı IL-6 yüksekliği, PVL ile ilişkili olmakla birlikte TNF- α , IL-1, IL-1ra ile bu ilişkinin gösterilmediği belirtilmiştir (104).

Fetal inflamatuvar yanıt sendromunun oluşum zamanı, hasarın ve prognozun belirleyicisi olmaktadır. Özellikle ikinci trimesterde beyin hasarlanmaya karşı çok korumasızdır çünkü bu sırada serebral beyaz cevher miyelinlenmeye başlar, esas etkilenen beyin kısmı beyaz cevher olmakla birlikte gri cevher, bazal ganglionlar, serebellum ve beyin sapı daha az etkilenir. Oligodendrositlerin gelişim basamakları

açısından bakıldığında pre-oligodendrositler hedef popülasyonu oluşturmaktadır. Bu erken hücreler basit multipolar, mitotik olarak aktif geç oligodendrosit progenitörleridir. İmmatür oligodendrositler ise, postmitotik multipolar hücre kompleksidir. Periventriküler beyaz cevher hasarında major hedef popülasyon pre-oligodendrositlerdir. Beyaz cevherde myelinizasyonun başladığı pre-oligodendrositten, immatür oligodendrosite geçtiği dönemde periventriküler beyaz cevher hasarı riski azalmaktadır. Oligodendrosit prekürsörlerinin bu hasara yatkınlığından artmış serbest radikal hasarı ve yetersiz antioksidan defans sistemi sorumlu tutulmaktadır (103).

Gebeliğin 19-20. günlerinde *E. Coli* lipopolisakkaritleri verilen sıçanların yenidoğan yavrularında beyinde TLR üzerinden sitokin (IL-6, IL-1 β , TNF- α). yanıtını arttırarak hipertermi, hipotansiyon, serebral kan akımı azalması, iskemi ve asidoz yoluyla serebral zedelenme oluşturulabilmiştir. İntrauterin enfeksiyon ve inflamasyonla beyin zedelenmesi gelişebileceği konusunda giderek artan bilgi birikimi oluşmaktadır (101).

Verma ve ark. (105) tarafından doğum ağırlığı 500-1750 gram olan 742 prematüre bebekte üçüncü ve yedinci günde kranial ultrasonografide İVK, PVL aranmış ve gebelik yaşından bağımsız olarak histolojik değil, fakat klinik koryoamniyonitin İVK ve PVL sıklığını ve ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir. Koryoamniyonitte salınan sitokinlerin fetal dolaşıma katılıp fetal kan basıncı ve serebral kan akımı değişiklikleri yaparak İVK ve PVL etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Saliba ve ark. (106) kistik PVL ile koryoamniyonit arasında anlamlı ilişki olduğunu ve PVL'li bebeklerin beyin-omurilik sıvısında (BOS) INF- γ ve IL-1'in anlamlı şekilde arttığını ifade etmişlerdir. De Felice ve ark. (107) tarafından histolojik koryoamniyonitin klinik koryoamniyonite göre daha güvenilir şekilde erken nörolojik prognozu belirlediği, çünkü klinik bulguların silik olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada histolojik koryoamniyonit ile ultrasonografi (USG) ile izlenen PVL, İVK (Evre >3) ve neonatal konvülzyonlar arasında çok yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Doğum ertesi ilk iki günde 40 bebekte ard arda yapılan kohort çalışması ile uygulanan kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de saptanan beyin

zedelenmesi ile koryoamniyonit arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve beyaz cevher hastalığı olan prematürelde kord kanı proinflamatuvar sitokin (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-10) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Antijenle 7-10 gün öncesinde karşılaşmayı gösterecek şekilde bellek hücre CD45RO pozitif T hücrelerde artma da beyaz cevherdeki zedelenmenin intrauterin dönemde geliştiğini göstermiştir (108).

Uygulanım kolaylığı ve ulaşılabilirliği açısından transfontanel USG, İVK'nın tanı ve izleminde önemli bir araçtır. USG'de kanamanın ağırlığı dört evrede sınıflandırılır (Tablo 2.2) (109).

Tablo 2.2. USG'ye göre Germinal matriks(GM)-İVK'nın ağırlığının sınıflaması.

Grade 1	GMK (İVK yok veya minimal-parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin <%10)
Grade 2	İVK (parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin %10-50)
Grade 3	İVK (parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin >%50, genellikle yan ventriküller dilatedir)
Grade 4	İVK + intraparakimial kanama

Değerlendirme zamanı ve intrauterin inflamasyonun zamanı ve şiddeti sonuçları etkilemektedir. Prematüre bebeklerde yapılan seri USG'ler ile kanamanın oluş zamanı hakkında bilgiler edinilebilir. Yapılan bir çalışmada kanamanın %40'ının postnatal ilk günde, %25'inin 2. günde, %35'inin 3-7. günlerde olduğu bildirilmiştir (109).

2.3.3. Nekrotizan Enterekolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan döneminde görülen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan barsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterize gastrointestinal bir hastalıktır (110-112).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerin yaklaşık %10'unda görüldüğü ve bu bebeklerin de %90'ını preterm bebeklerin oluşturduğu bildirilmiştir. Mortalitesi %10-50 arasında değişmekle birlikte son yıllarda erken tanı, ciddi tedavi ve takip ile birlikte bu rakamların %28'lere indirilebildiğini bildiren merkezler bulunmaktadır (113).

Etyolojide intestinal immatürite, intestinal iskemi, beslenmeyle birlikte mikrobiyal floranın değişmesi ve inflamatuvar yanıt suçlanmakla birlikte prematurite esas ve en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır (114-117).

NEK'li bebekler genellikle özgül gastrointestinal semptomlara sahiptir. En sık bulgular abdominal distansiyon (%70-90), beslenme intoleransı ve gastrik rezidülerin artması, safralı kusma (>%70), kanlı gaita (%25-63), gastrointestinal gizli kanama (%22-59) ve nadiren ishaldir (%4-26) (118).

Bell ve ark. NEK'li hastaları klinik ve radyolojik olarak sınıflandıran kriterleri 1978 yılında yayınlamış, bu kriterler Walsh ve Kleigman tarafından 1986 yılında modifiye edilmiştir (Tablo 2.3) (113).

Tablo 2.3. Nekrotizan Enterekolitte modifiye BELL evrelemesi.

<p>EVRE 1 (Şüpheli NEK)</p> <p>1-A Sistemik bulgular: Letarji, ısı düzensizlikleri, apne ve bradikardi</p> <p>GİS bulguları: Beslenme güçlüğü, gastrik rezidü miktarında artış, kusma, hafif distansiyon, gaitada gizli kan pozitifliği</p> <p>Abdominal grafi: Normal veya hafif dilatasyon</p> <p>1-B Yukarıdaki bulgulara ek olarak dışkıda belirgin taze kan ve abdominal grafide hafif ileus</p>
<p>EVRE 2 (Kanıtlanmış NEK)</p> <p>2-A Sistemik bulgular: Evre 1'deki bulguların aynısı</p> <p>GİS bulguları: Evre 1'deki bulgulara ek olarak bağırsak seslerinin alınamaması</p> <p>Abdominal grafi: Dilatasyon ve ileus görüntüsü, pnömotosis intestinalis</p> <p>2-B Yukarıdaki bulgulara ek olarak hafif metabolik asidoz ve trombositopeni, abdominal duyarlılık, sellülit, abdominal grafide asit</p>
<p>EVRE 3 (İleri NEK)</p> <p>3-A (barsak intakt) Sistemik bulgular: Evre 2-B'deki bulgulara ek olarak hipotansiyon, dirençli apne, mikst asidoz, DİK, septik şok bulguları</p> <p>GİS bulguları: Jeneralize peritonit, belirgin abdominal duyarlılık, kitle</p> <p>Abdominal grafi: Evre 2 bulgularına ek olarak belirgin asit varlığı</p> <p>3-B (perfore) Yukarıdaki bulgulara ek olarak abdominal grafide pnömoperitoneum</p>

Yapılan vaka kontrollü retrospektif çalışmalarda EMR ve koryoamniyonitli olgularda NEK insidansı oldukça yüksek oranda saptanmıştır (115). Sitokin yolağı NEK gelişimindeki ana unsurdur, inflamatuvar yanıt sonucunda reperfüzyon hasarı ve iskemik atakla sonuçlanmakta ve bu sırada salınan TNF- α , PAF gibi mediatörlerin intestinal mukozal hasarı arttırması sonucu ülserasyon ve nekrozun geliştiği düşünülmektedir (117). İnflamatuvar mediatörler dokuda ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), PAF, lökotirien C4, nitrik oksit sentaz, endotelin-1 ve tromboksandır. Bu mediatörlerin intestinal epitelde sinyal transdüksiyonunu ve gen transkripsiyonunu etkileyerek apoptozise yol açtıkları,

hücre ölümlerini programladıkları, mukozal permeabilite, sekonder inflamasyon ve sonuçta nekroza yol açtiklarına inanılmaktadır (115). Bu durumun tersi olarak antiinflamatuvar sitokinler (IL-10, IL-11, IL-12), eritropoetin, PAF-asetil hidroksilaz (PAF-AH) ve bir takım büyüme faktörleri intestinal hasara karşı en önemli koruyucu mekanizmalardır (115-117).

TLR enterositlerde patojen ve yararlı bakteriyi ayırt ederek intestinal inflamatuvar mekanizmayı regüle eder. Enterosit ve villüs epitel yüzeylerinde TLR 2 ve TLR 4 reseptörleri bulunmaktadır. TLR spesifik antijeni tanır, bunu izleyerek patojen bağımlı moleküler paternler (PAMPS) oluşur. Sonuç olarak NF- κ B aktive olur ve hücre nükleusuna etki ederek inflamatuvar mediatörlerin oluşması ile sonuçlanacak gen ekspresyonunu sağlar (116).

PAF, NEK gelişiminde en çok suçlanan inflamatuvar mediatördür. Deneysel hayvan modellerinde infantlardakine benzer şekilde ciddi NEK, sepsis, kapiller kaçak ve iskemik barsak nekrozuna yol açar (116). PAF'ın direkt uygulanması geniş intestinal hasarlanmaya sebep olmaktadır. PAF'ın bu etkisi endotoksin, hipoksi ve kompleman yardımı ile olmaktadır. PAF-AH, PAF'ın primer doğal enzimidir ve PAF'ı katalaz ve lizis yardımı ile biyolojik olarak etkisiz lyso-PAF molekülüne dönüştürür (117). Deneysel olarak rekombinant PAF-AH verilen modellerde iskemik barsak hasarlanmasına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. NEK'li hastalarda TNF- α düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Tedavi edilen NEK'li olguların asit sıvısında TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Rezeke barsak spesmenlerinde TNF- α ve IL-1 mRNA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (116).

2.3.4. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre infantların gelişimini tamamlamamış retina damarlarından kaynaklanan fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar gidebilen bir hastalıdır (119). Etiyolojideki en önemli faktör bebeğe uygulanan yüksek konsantrasyondaki oksijendir. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) grubunun çalışmasının verilerine göre, 1000-1250 gram arasında olan bebeklerin %47'sinde, 750 gramdan küçük olan bebeklerin %90'ında çeşitli derecelerde ROP saptanmıştır. Evre 3 ROP, 1000-1250 gram arasında olanların %8'inde, <750 gram olanların ise %37'sinde saptanmıştır.

Benzer durum gestasyonel yaş için de geçerlidir, 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, 31 haftadan küçük olan bebeklerin %30'unda ROP saptanmıştır (120).

İntrauterin dönemde 24 mmHg olan PaO₂'nin birden yüksek oda konsantrasyonuna çıkması ve buna ek olarak prematürelere uygulanan oksijen tedavisi retina damarlarında vazokonstriksiyona ve vazoobliterasyona neden olmakta, buda normal retina damar gelişiminin durmasıyla sonuçlanmaktadır. Yüksek oksijen konsantrasyonlarının serbest oksijen radikalleri oluşturarak retina vaskülarizasyonundan sorumlu olan mezenkimal hücrelerde lipid peroksidasyonuna neden olduğu, zarar verdiği hücrelerin hareket etme ve kanalize olma özelliklerini kaybederek ortama vazoproliferasiyona neden olan anjiogenik faktörler salgılandığı hipotezi ileri sürülmektedir. Bunlardan en iyi bilineni vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF) (121). Bu faktörün normal retina damarlanmasından sorumlu olduğu, yüksek oksijen düzeylerinde azalarak retina vazoproliferasyonunu durdurduğu daha sonra hipoksiye yanıt olarak endotelyal hücrelerden salındığı ve neovaskülarizasyona neden olduğu ileri sürülmüştür (121).

Retinal kan damarlarının gelişiminde, oksijenin VEGF'ye etkisi önemli role sahip olmasına rağmen, patogeneizde diğer biyokimyasal mediatörler de yer almaktadır. Bu mediatörlerin başında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) gelmektedir. IGF-I düzeyindeki azalma ile ROP arasında çok yakın bir ilişki vardır. IGF-I hem VEGF'nin aktivitesini arttırarak hem de VEGF'den ve hipoksiden bağımsız olarak etki eden önemli bir faktördür (122). Siklooksijenaz (COX) enzim sisteminin ROP gelişiminde rol oynadığı, COX-2 inhibisyonunun ROP oluşumunu engellediği sıçanlarda gösterilmiştir (123). Hücre yüzey proteinleri olan integrinlerin de retinanın vasküler gelişiminde önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Özellikle vitronektin reseptörünün retina neovaskülarizasyonunda rol oynadığı yapılan hayvan deneyleriyle ortaya konmuştur (124).

Hastalığın klinik şekilleri akut (aktif) ve kronik (skatrisyel) ROP başlıkları altında incelenir (125). Akut ROP: Uluslararası ROP sınıflamasına göre, vasküler proliferasyonun evresi, hastalığın yerleşim alanı ve tutulum miktarı göz önüne alınarak incelenir. Klinik olarak vasküler proliferasyona göre yapılan evreleme sıklıkla kullanılır (125, 126).

Evre 1: Demarkasyon hattı: vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır

Evre 2: Sırt: hacmi olan yüzeyden kabarık bir yapı şeklinde gözlenir

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler profilasyonun başlaması

Evre 4: Subtotal retina dekolmanı

Evre 5: Total retina dekolmanı

Plus bulgusu arka kutupta vasküler dilatasyon ve kıvrımlanma artışı olarak tanımlanır. Yerleşim alanına göre;

Zon 1: Optik disk merkez olmak üzere 30 derecelik alanı kapsayan dairedir.

Zon 2: Zon 1'in dış sınırından başlayıp nazalde oraserratya kadar uzanan halkadır.

Zon 3: Zon 2'nin dış sınırından başlayıp temporal oraserratya uzanan hilal şeklinde alandır.

Kronik hastalık: Aktif ROP'u olan olguların %20'si skatrisyel döneme ilerler (127).

2.4. İnterferon- γ ile Uyarılabilen Protein 10 (IP-10)

IP-10 (CXCL10), ilk olarak 1985'te Luster tarafından U937 hücrelerinde rekombinant IFN- γ 'ya yanıt olarak üretilen bir cevap geni olarak tanımlandı (128). IP-10, IFN- γ 'ya cevapta endotelial hücreler, keratinositler, fibroblastlar, monositler ve nötrofilleri kapsayan çeşitli hücre tiplerince salgılanabilmektedir (129). IP-10 CXCL ailesine ait bir kemokindir (128). IP-10 gibi kemotaktik sitokinlerin temel biyolojik özelliği bazal homeostatik ve inflamatuvar lökosit hareketinin kontrolüdür. Ayrıca IP-10'un antianjiogenik özelliğide vardır (130). Trofoblast hücrelerinin adezyon, migrasyon ve invazyonuna katkıda bulunur, erken hematopoetik progenitörler üzerinde inhibitör etkisi vardır, hasar sonrası mukozal rejenerasyon sırasında ve fizyolojik durumlarda intestinal kript yenilenmesinde görev alır (131-133). IP-10'un biyolojik özellikleri bir transmembran G protein reseptörü (CXCR3) ile etkileşiminden kaynaklanır. Çeşitli hastalık modellerindeki deneysel çalışmalar CXCR3 eksikliğinde hücre aracılı immünitinin ciddi derecede baskılandığını gösterir (134).

Hücre Kaynakları ve IP-10 Üretimini Kontrol Eden Faktörler: IP-10'un gen ve protein üretimi proinflamatuvar uyarılar tarafından modüle edilir. IFN- γ ; mononükleer hücreler, nötrofiller, eizonofiller, keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, pankreatik β hücreleri ve hayvan astrositleri/mikroglialarında

IP10'un gen ve protein üretimini arttırır (135). TNF- α , IL1- β , viral ve mikrobiyal ürünlerde IP-10 üretimini stimüle edebilir. Ayrıca TLR4, TLR3 reseptörlerine bağlanma ile oluşan NF- κ B yolağının aktivasyonu da IP-10 gen ve protein üretimini arttırır. Bu nedenle IP-10 "NF- κ B yanıt geni" olarak adlandırılır (5, 135-137).

İnflamasyonda IP-10: IP-10'un proinflamatuvar özelliği, aktive T hücrelerinin adezyon ve kemotaksisi ile Natural killer (NK) kaynaklı sitolizin artmasından oluşmaktadır. Bununla birlikte IP-10 zayıf bir nötrofil aktivatörüdür, monosit ve B hücreleri üzerindeki etkileri tartışmalıdır (5, 138).

T lenfositler üzerindeki CXCR3 reseptör üretimi aktive edilmiş hücreler için seçicidir. Spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak polarize T lenfositlerin analiz edildiği bir çalışmada Th₁ hücrelerinin üzerindeki CXCR3 üretiminin yüksek, Th₂ hücrelerinin üzerindeki CXCR3 üretiminin düşük olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle bu reseptör Th₁ tipi hücre sirkülasyonunun klinik bir markırı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca in vitro ölçümlerde poliklonal olarak stimüle edilmiş T hücrelerde, rekombinant IP-10'un IFN- γ protein sentezini selektif olarak arttırdığı, IL-4 üretimi üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (5, 139).

IP-10'un en önemli fonksiyonu T hücre ve NK kemotaksisi olmasına rağmen T hücre ve diğer hücrelerde kemotaksis dışında bir çok fonksiyonuda vardır ki bunlar lökositlerde IFN- γ üretimi, anjiogenesizi baskılanması, defensin benzeri antibakteriyel aktivitedir. Bu ek görevler IP-10'un biyolojik fonksiyonlarındaki kompleksliğine ve hastalık patogenezindeki rollerine aracılık eder.

Patolojik Durumlarda IP-10: IP-10'un T hücre yanıtı ile karakterize durumlarda, özellikle Th₁/Th₂ dengesizliği olduğunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar; 1-multipl skleroz (serum ve serebrospinal sıvı IP-10 konsantrasyonu hastalık aktivasyonu ile koreledir ve santral sinir sisteminde infiltre olan lenfositlerin çoğunda CXCR3 üretimi saptanabilir) (140), 2-sistemik lupus eritamosus (IP-10'un plazma konsantrasyonları yüksektir ve hastalık aktivitesiyle koreledir) (141), 3-kronik hepatit C (IP-10'un serum konsantrasyonları inflamatuvar aktivite ve tedavi yanıtı ile ilişkilidir) (142), 4-inflamatuvar kolon hastalığı (143), 5- tip 1 DM (immünopatogenez IP-10 ile bağlantılı gibi görünür) (144), 6- graves hastalığı ve otoimmün tiroidit (145), 7-sjögren sendromu (IP-10 mRNA ekspresyonu tükürük

bezlerinde anlamlı derecede artmıştır ve IP-10 T hücre birikiminde güçlü bir rolü vardır) (146), 8-farelerde herpetik ensefalit (147), 9-ateroskleroz (5).

Anjiogenezi İnhibitörü Olarak IP-10: IP-10 güçlü antianjiogenik özelliklere sahiptir. Antianjiogenik aktiviteyi CXCR3-B reseptörü ile etkileşim başlatır. CXCR3-B reseptörü insan mikrovasküler endotel hücreleri üzerinde proliferatif fazda saptanmıştır. Bu reseptörün üretimi bölgedeki damarların tipine bağlı olarak (normal, inflamatuvar veya neoplastik) sabit veya değişken olabilir. CXCR3 ve ligandları anjiogenezi inhibisyonu yaparak tümör büyümesi, yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinde görev alır (130, 148).

IP-10'un antianjiogenik güçlerini destekleyen bir başka kanıt pulmoner fibrozis patogeneziindeki rolüdür. Nitekim, pulmoner fibrozisli hastaların akciğer dokusunda ELİSA ile belirlenen düşük IP-10 üretiminin bu hastalarda gözlenen anjiogenik aktiviteyi tetiklediği önerilmiştir. Ek olarak, IP-10 bleomisin ile önceden tedavi edilmiş farelere sistemik olarak uygulandığında lokal anjiogenezi regülasyonu ile ekstraselüler matriks depolanmasını ve fibroplaziyi inhibe eder ve pulmoner fibrozis şiddetinde anlamlı azalmaya neden olur. Bu deneysel kanıt IP-10'un önemli bir antianjiogenik etkiye sahip olduğunu göstermektedir (5, 149).

IP-10'un antianjiogenik güçlerini gösteren kanıtların terapötik değeri olabilir. Bunu destekleyen gözlemler: 1-Burkit tümörü implante edilmiş atimik farelerde IP-10 enjeksiyonu histolojik doku nekrozu, kapiller hasar, intimal kalınlaşma ve vasküler tromboza neden olmaktadır, 2-Lenfoproliferatif hastalığı olanlarda IP-10 serum konsantrasyonlarının yüksek olduğu rapor edilmiştir, 3-IP-10'dan üretilen tümörlerin melanom hücrelere dönüştürülmesi in vivo büyümeyi azaltmıştır ve büyüme inhibisyonu mikrodamar yoğunluğunda anlamlı bir azalma ile ilişkilidir, 4-İnsan melanom hücrelerinde IP-10'un anjiostatik aktivitesi CXCR3'e bağlanmaya bağlı gibi görünmektedir, 5-İnsan fibrosarkom hücrelerinden kaynaklanan ve IP-10 sekrese eden tümörler farelere implante edildiğinde kontrollere göre mikrodamar sayısında anlamlı azalma gözlenmiştir, 6-Ağır kombine immün yetmezlikli farelerde küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin içine rekombinant IP-10 enjeksiyonu anjiogenezi, büyüme ve spontan metastaz insidansını azaltır, IP-10 nötralisasyonu ise tümörden kaynaklanan anjiogenik aktivitenin artmasıyla sonuçlanır. Ayrıca plazma veya tümörle ilişkili IP-10 konsantrasyonları tümör büyümesi ile ters şekilde

koreledir, 7-IP-10, IL-12'nin antianjiogenik ve antitümör özelliklerini arttırır (5, 148, 150, 151).

Prematürelde IP-10: Literatürde prematürelde IP-10 ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalardan birinde geç başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonu saptamada 0 ve 24. saatte IL-6, IL-8, IP-10, MIG, MCP-1, GRO- α , RANTES, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70 ve TNF- α gibi kemokin ve sitokinler çalışılmış ve en yüksek *cutt of* değeriyle en iyi tanısal enfeksiyon markırının IP-10 olduğu gösterilmiştir (6).

Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada preterm bebeklerde sepsisin indüklediği dissemine intravasküler koagülasyonu saptamada IP-10'unda dahil olduğu kemokin ve sitokinler çalışılmış, pro ve anti-inflamatuar sitokin ve kemokin konsantrasyonlarının (RANTES hariç) septisemili ve nekrotizan enterokolitli infantlarda önemli ölçüde arttığı ve preterm infantların patojenlere karşı güçlü bir sitokin ve kemokin cevabı oluşturma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında, 37. gebelik haftasından küçük, rastgele seçilen 86 bebeği kapsamaktadır. Multipl konjenital anomalili bir bebek çalışma dışı bırakılmış ve çalışma 85 bebekle sürdürülmüştür. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21/05/2010 tarih ve 20 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya alınan yenidoğanların ayrıntılı antenatal öyküleri, antropometrik ve demografik bulguları kaydedildi (Ek 1). Bebeklerin gestasyonel yaşları New Ballard skorlamasına göre belirlendi. Yenidoğanlar antenatal dönemdeki hastalıklarına göre 4 gruba ayrıldı. Grup 1: antenatal EMR'si olanlar, Grup 2: antenatal preeklampsisi olanlar, Grup 3: antenatal diyabeti olanlar, Grup 4: antenatal herhangi bir hastalığı olmayanlar.

Prematüre yenidoğanlardan umbilikal kord IL-6 düzeyleri 11 pg/ml üzerinde olanlar fetal inflamatuvar yanıt sendromu olarak kabul edildi. Fetal inflamasyon belirteçleri olarak umbilikal kord kanında IP-10 ve IL-6 düzeyleri çalışıldı. Hastaların ayrıca CBC, AST, ALT, BUN, kreatinin, CRP, umbilikal kord kan gazı ve periferik kan gazı değerleri kaydedildi. Çalışmada bu mediatörlerin klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi. Böylelikle inflamasyonun erken tanısında klinikte kullanabilecek laboratuvar parametrelerinin inflamasyonun şiddetini göstermedeki yerini saptama amaçlandı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları süresince fetal inflamasyon ve prematürelğe bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından (RDS, BPD, sepsis, NEK, İVK ve ROP) ayrıntılı olarak vital bulgu ve laboratuvar takibi yapıldı.

RDS tanısı prematür bebeklerin kliniğine göre siyanoz, solunum sıkıntısı, iniltili solunum, interkostal ve subkostal çekilmeler bulunması ve radyolojik olarak retikülogranüler görünüm, hava bronkogramı ve havalanma azlığı saptanması ile kondu. BPD tanısında Amerikan Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsünün kriterleri kullanıldı ve hafif/orta/ağır şeklinde sınıflandırıldı.

Hastalarda sepsis tanımlaması klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak yapıldı. Klinik bulgular; vücut ısısında instabilite (hipotermi veya hipertermi), solunum sıkıntısı (apne, siyanoz ve takipne), letarji, beslenme problemleri (kusma,

rezidü artışı ve abdominal distansiyon), sarılık (özellikle de direkt bilirubin artışı), konvülziyon ve purpurayı içerir. Laboratuar bulgular ise lökopeni ($<5000 \text{ mm}^3$) yada lökositoz ($>20000 \text{ mm}^3$), düşük trombosit sayısı ($<100000 \text{ mm}^3$), CRP seviyesinin 3 mg/dl 'nin üzerinde olması ve metabolik asidozu kapsıyordu. Sepsis bulguları hayatın ilk 72 saati içinde ortaya çıkıyorsa “erken başlangıçlı sepsis”, hayatın ilk 72 saatinden sonra ortaya çıkıyorsa “geç başlangıçlı sepsis” olarak adlandırıldı. Sepsis düşünülen yenidoğanlardan kan kültürü dahil tüm kültürleri alındı.

Klinik ve radyolojik olarak NEK’i düşündüren bulgu ve semptomları olan hastalarda evreleme Bell skorlamasına göre yapıldı. Evre 2 ve üzerindeki bebekler çalışma kapsamına alındı.

Riskli yenidoğanlara ve klinik bulgularla İVK düşünülen hastalara radyolog tarafından transfontanel USG yapılarak İVK açısından değerlendirildi.

ROP tanısı için 1500 gr ve altındaki veya 32 hafta ve altındaki erken doğanlarda tarama yapıldı. $1500\text{-}2000 \text{ gr}$ veya 32 haftadan büyük bebeklerde klinik gidiş stabil değilse, kardiyopulmoner desteğe ihtiyaç varsa tarama yapıldı. Tarama programına doğumdan sonraki 4-6. haftada veya postkonsepsiyonel 31-33. haftada başlandı. Vasküler proliferasyona göre evreleme yapıldı.

Tüm hastaların plasentası %10 formalin içerisinde, plasental inflamasyon açısından değerlendirilmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Placenta patoloji pozitifliği; funisit, koryoamniyonit, membranöz desiduit veya intervillozit’den en az birinin pozitif olması olarak tanımlandı.

3.1. Örnek Alımı

85 preterm bebekte kan örnekleri IL-6 ve IP-10 düzeylerinin çalışabilmesi amacıyla doğum anında umbilikal korddan alınarak ayrıldı. IL-6 ve IP-10 analizi için biyokimya ve CBC tüplerine alınan kan pıhtılaşmadan 10 dakika 5000 devirde santrifüj edilerek serum ve plazma ayrıldı. Ayrılan serum ve plazma çalışmanın yapılacağı güne kadar -70°C ’de saklandı.

3.2. Sitokin Düzeylerinin Ölçümleri

IL-6 ve IP-10 düzeyleri ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) yöntemi ile çalışılmıştır. IP-10 ölçümleri için “Immunoassays Quantikine kits R&D Systems-human IP-10” ELISA kiti, IL-6 ölçümleri için “Immunoassays Quantikine

kits R&D Systems-human IL-6” ELISA kiti kullanıldı. IL-6 ve IP-10’un birimi pg/ml olarak ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde “SPSS for Windows 16.0” paket programı kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için ki-kare testi ve bağımsız örneklerde t testi, korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. p değerinin 0.05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Yazım Tekniği

2001 yılında güncelleştirilen Amerikan Tıp Dergileri Editörler Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) stili temelinde Amerikan Tıp Birliği (American Medical Association, AMA) tarafından önerilen yöntem kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen, 37. gebelik haftasından küçük 85 bebek dahil edildi. Antenatal dönemde annelerin %36.5'inde erken membran rüptürü (Grup 1), %24.7'sinde preeklampsi (Grup 2), %15.3'ünde diyabet (Grup 3) saptandı. Annelerin %23.5'inde herhangi bir gebelik komplikasyonu saptanmadı (Grup 4) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre dağılımı.

	n (%)
Grup 1	31 (%36.5)
Grup 2	21 (%24.7)
Grup 3	13 (%15.3)
Grup 4	20 (%23.5)

Olguların annelerinin yaşları 17-40 yıl, gravidaları 1-6, gestasyon yaşları 25-36 hafta arasında değişmekteydi. Olguların doğum ağırlıkları ortalama 1924 ± 703 gram, 5. dakika apgar skoru ortalama 8.22 ± 1.8 idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma grubundaki annelerin obstetrik özellikleri ile yenidoğanların doğum ağırlığı, gestasyon yaşı ve apgar skoruna göre dağılımı.

	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum
Anne yaşı (yıl)	28.8 ± 5	(17-40)
Gravida	1.8 ± 1.2	(1-6)
Gestasyon yaşı (hafta)	32.4 ± 2.8	(25-36)
Doğum ağırlığı (gram)	1924 ± 703	(530-3850)
Apgar skoru	1. dakika	6.13 ± 2.2 (1-9)
	5. dakika	8.22 ± 1.8 (1-10)

Çalışma kapsamına alınan 85 olgunun genel irdelenmesi Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Olguların 43'ü (%50.6) erkek, 42'si (%49.4) kız idi. New Ballard skorlamasına göre 72'si (%84.7) AGA, 10'u (%11.8) SGA, 3'ü (%3.5) LGA idi. Annelerin 22'sinde (%25.9) çoğul gebelik vardı. Olguların 60'ı (%70.8) sezaryan, 25'i (%29.4) spontan vajinal yol ile doğdu.

Tablo 4.3. Olguların cinsiyet, New Ballard skorlaması, doğum şekli ve çoğul gebeliğe göre dağılımı.

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	43 (%50.6)
	Kız	42 (%49.4)
New Ballard	SGA	10 (%11.8)
	AGA	72 (%84.7)
	LGA	3 (%3.5)
Çoğul gebelik	Var	22 (%25.9)
	Yok	63 (%74.1)
Doğum şekli	Sezaryan	60 (%70.6)
	Normal	25 (%29.4)

Çalışmaya alınan olguların umbilikal arter kan gazı pH'ları ortalama 7.25 ± 0.07 , baz açığı ortalama -5.7 ± 4.0 olarak saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların umbilikal arter kan gazı analizi değerlendirilmesi.

Umbilikal arter kan gazı	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum
pH	7.25 ± 0.07	7.10-7.36
HCO₃ mmol/L	19.5 ± 3.4	13.6-32
ABE mmol/L	-5.7 ± 4.0	-15-8.6
Laktat mg/dl	25.3 ± 1.5	1.7-58

Olguların Hb düzeyleri ortalama 17.0 ± 2.1 (g/dl), beyaz küre sayıları ortalama 16.510 ± 1.263 (mm^3), ALT düzeyleri ortalama 10.2 ± 1.2 (IU/L), CRP düzeyleri ise ortalama 2.21 ± 0.51 (mg/dl) idi (Tablo 4.5).

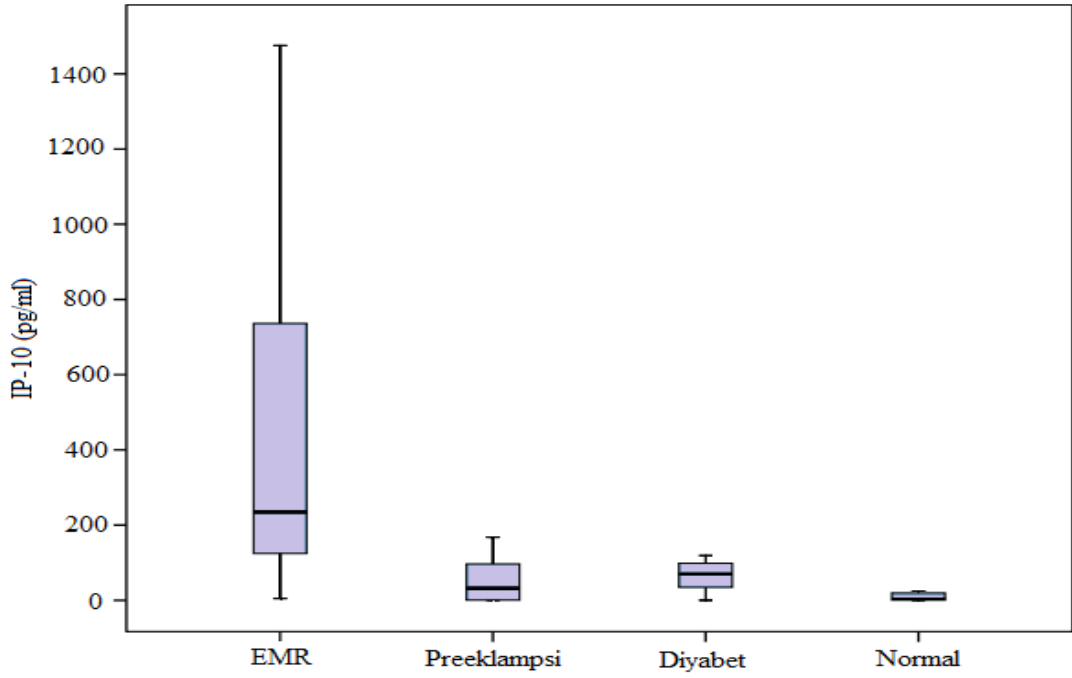
Tablo 4.5. Çalışma grubundaki olguların laboratuvar parametreleri.

	Ortalama \pm SD
Hb (g/dl)	17.0 \pm 2.1
WBC (mm^3)	16.510 \pm 1.263
Trombosit (mm^3)	222.990 \pm 84.640
AST (IU/L)	56.1 \pm 33.5
ALT (IU/L)	10.4 \pm 7.1
CRP (mg/dl)	2.21 \pm 0.51

Çalışmaya alınan olgulardan antenatal EMR'si olanlarda kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek saptanırken, gruplar arasında CRP düzeyleri farklılık göstermiyordu (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).

Tablo 4.6. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre kord kanı IP-10, IL-6 ve CRP düzeyleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
IP-10 (pg/ml)	234 (4.8-1475)	32.1 (0.12-912)	69.7 (0.18-1016)	4.2 (0.11-176)
IL-6 (pg/ml)	14.6 (0.72-118)	4.1 (0.08-33.2)	3.6 (0.6-119)	1.6 (0.03-14.3)
CRP (mg/dl)	0.58 (0.1-41)	0.40 (0.1-11.2)	1.06 (0.01-3.08)	1.75 (0.10-8.8)



Şekil 4.1. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre kord kanı IP-10 düzeyleri.

Antenatal EMR'si olan grupta kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri, antenatal herhangi bir hastalığı olmayan gruba göre belirgin derecede yüksek saptandı (her ikisi içinde $p<0.001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup 1 ve Grup 4'ün kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri.

	Grup 1 (n=31)	Grup 4 (n=20)	p
IP-10 (pg/ml)	234 (4.8-1.475)	4.2 (0.11-176)	$p<0.001$
IL-6 (pg/ml)	14.6 (0.72-118)	1.6 (0.03-14.3)	$p<0.001$

Antenatal preeklampsisini olan olgularda kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri, antenatal herhangi bir hastalığı olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı (her ikisi içinde $p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grup 2 ve Grup 4'ün kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri.

	Grup 2 (n=21)	Grup 4 (n=20)	p
IP-10 (pg/ml)	32.1 (0.12-912)	4.2 (0.11-176)	p=0.206
IL-6 (pg/ml)	4.1 (0.08-33.2)	1.6 (0.03-14.3)	p=0.167

Antenatal diyabeti olan olguların kord kanı IP-10 düzeyi, antenatal herhangi bir hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanırken (p=0.027), her iki grubun kord kanı IL-6 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Grup 3 ve Grup 4'ün kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri.

	Grup 3 (n=13)	Grup 4 (n=20)	p
IP-10 (pg/ml)	69.7 (0.18-1016)	4.2 (0.11-176)	p=0.027
IL-6 (pg/ml)	3.6 (0.6-119)	1.6 (0.03-14.3)	p=0.207

Prematürelliğe bağlı morbiditeler açısından bakıldığında, çalışma grubundaki olguların 20'sinde (%23.5) RDS, 8'inde (%9.4) BPD, 6'sında (%7) NEK, 8'inde (%9.4) İVK, 15'inde (%17.6) ROP saptandı. Olguların takiplerinde 7'sinde (%8.2) erken, 8'inde (%9.4) ise geç sepsis gelişti. Sepsis gelişen 15 hastanın 10'unun antenatal öyküsünde EMR mevcuttu. 13 (%15.2) hastada prematürelliğe ait herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Olguların 10'u (%11.7) eksitus oldu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Antenatal dönemdeki hastalıklara göre morbidite ve mortalite dağılımı.

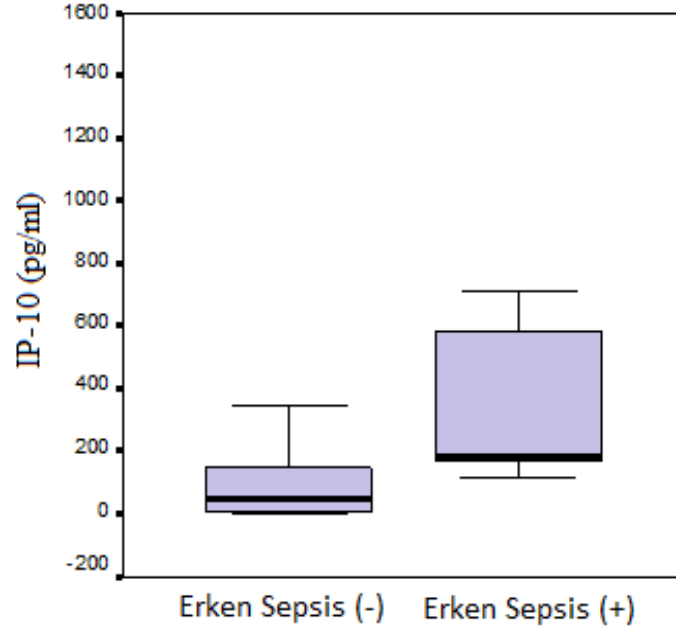
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam (%)
RDS		4	7	-	9	20 (%23.5)
BPD		1	3	-	4	8 (%9.4)
Sepsis	Erken	6	1	-	-	7 (%8.2)
	Geç	4	1	1	2	8 (%9.4)
NEK		-	1	1	4	6 (%7)
İVK		2	-	-	6	8 (%9.4)
ROP		4	4	-	7	15 (%17.6)
Mortalite		3	3	1	3	10 (%11.7)

RDS, BPD, NEK, İVK, ROP saptanan ve saptanmayan olguların kord kanı ortalama IP-10 ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

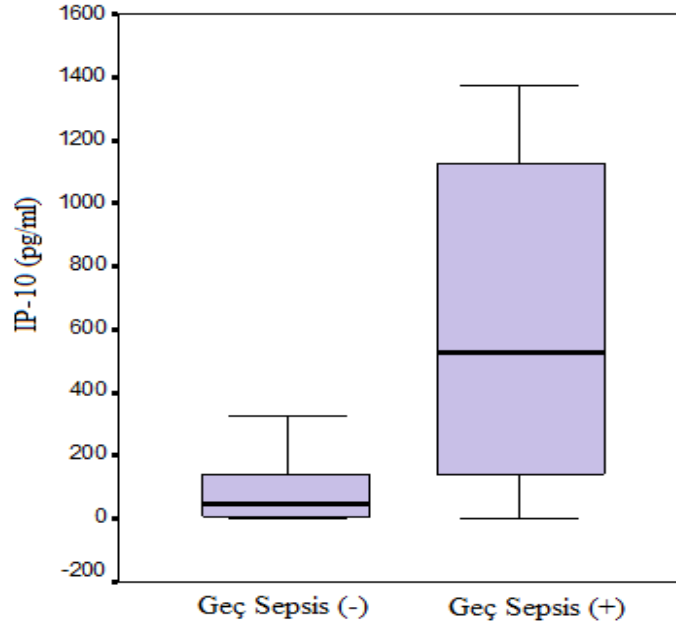
Tablo 4.11. Neonatal morbidite dağılımına göre kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri.

Neonatal Morbidite		IP-10 (pg/ml)	p	IL-6 (pg/ml)	p
RDS	(+)	188 ± 87	p=0.315	16.4 ± 25.3	p=0.133
	(-)	240 ± 45		6.98 ± 7.5	
BPD	(+)	190 ± 150	p=0.160	15.7 ± 24.9	p=0.313
	(-)	230 ± 43		6.6 ± 8.2	
Erken sepsis	(+)	359 ± 97	p=0.009	30.3 ± 14.4	p=0.021
	(-)	201 ± 40		12.7 ± 2.36	
Geç sepsis	(+)	620 ± 190	p=0.013	40.8 ± 17.0	p=0.024
	(-)	191 ± 40		11.4 ± 2.0	
NEK	(+)	55.4 ± 28	p=0.241	5.46 ± 2.6	p>0.05
	(-)	240 ± 43		14.9 ± 2.6	
İVK	(+)	329 ± 199	p=0.494	6.7 ± 2.7	p>0.05
	(-)	210 ± 40		15.4 ± 2.9	
ROP	(+)	243 ± 100	p=0.607	9.23 ± 2.57	p>0.05
	(-)	218 ± 45		15.8 ± 3.2	

Erken ve geç sepsis gelişen olgularda kord kanı ortalama IP-10 (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.013$) ve IL-6 (sırasıyla $p=0.021$, $p=0.024$) düzeyi, sepsis gelişmeyen olgulara göre belirgin derecede yüksek saptandı (Tablo 4.11) (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).



Şekil 4.2. Erken sepsis varlığına göre kord kanı ortalama IP-10 düzeyleri.



Şekil 4.3. Geç sepsis varlığına göre kord kanı ortalama IP-10 düzeyleri.

Erken sepsis gelişen 7 olgunun 6'sının antenatal öyküsünde EMR mevcuttu. Antenatal EMR'si olan grupta erken sepsis gelişme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.008$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Erken sepsis gelişen olguların EMR durumuna göre dağılımı.

	Erken sepsis (+)	Erken sepsis (-)	p	OR (95%CI)
EMR (+)	6	24	p=0.008	13.25 (1.51-116.1)
EMR (-)	1	53		

Geç sepsis gelişen 8 olgunun 4'ünün antenatal öyküsünde EMR mevcuttu. Geç sepsis gelişme oranı açısından her iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p=0.324$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Geç sepsis gelişen olguların EMR durumuna göre dağılımı.

	Geç sepsis (+)	Geç sepsis (-)	p	OR (95%CI)
EMR (+)	4	25	p=0.324	1.840 (0.423-7.99)
EMR (-)	4	46		

Çalışma grubuna alınan 85 prematüre yenidoğanın kord kanı IL-6 düzeyleri 11 pg/ml'nin üzerinde olanlar FIRS olarak kabul edildi. Buna göre çalışma grubundaki yenidoğanların %43.5'i FIRS olarak değerlendirildi. Perinatal morbidite açısından bakıldığında; FIRS saptanan ve saptanmayan yenidoğanlar arasında RDS, BPD, NEK, İVK, ROP ve eksitus sıklığı açısından istatistiksel farklılık saptanmazken ($p>0.05$), erken sepsis ($p=0.022$) ve geç sepsis ($p=0.01$) gelişme riski FIRS saptananlarda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. FIRS varlığına göre olguların morbidite ve mortalite dağılımı.

		FIRS (+) n=37	FIRS (-) n=48	p
RDS (n=20)		13	7	p>0.05
BPD (n=8)		3	5	p>0.05
Sepsis	Erken (n=7)	6	1	p=0.022
	Geç (n=8)	7	1	p=0.01
İVK (n=8)		3	5	p>0.05
NEK (n=6)		2	4	p>0.05
ROP (n=15)		6	9	p>0.05
Eksitus (n=10)		4	6	p>0.05

FIRS saptanan olgularda kord kanı IP-10 düzeyi (472 pg/ml), FIRS saptanmayanlara göre (11.8 pg/ml) anlamlı olarak yüksekti (p<0.001) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. FIRS varlığına göre olguların kord kanı IP-10 düzeyleri.

	FIRS (+) n=37	FIRS (-) n=48	p
IP-10 (pg/ml)	472 (0,12-1475)	11.8 (0.11-274)	p<0.001

Çalışmaya alınan yenidoğanlardan 78'inin plasentası incelendi. 14'ünde koryoamniyonit, 7'sinde funisit, 17'sinde membranöz desiduit, 9'unda da intervillozit saptandı. EMR'li grupta plasenta patoloji pozitifliği diğer gruplara göre daha yüksek oranda bulundu (%85). EMR'li grupta koryoamniyonit (p=0.01) ve funisit (p=0.042) anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Olguların antenatal dönemdeki hastalıklara göre plasenta patoloji sonuçlarının dağılımı.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam
Koryoamniyonit	7/27	0/20	1/11	6/20	14/78
Funisit	5/27	0/20	0/11	2/20	7/78
Membranöz desiduit	6/27	6/20	0/11	5/20	17/78
İntervillozit	5/27	1/20	0/11	3/20	9/78

Plasenta patoloji pozitifliği saptanan (n=47) ve saptanmayan olguların (n=31) kord kanı ortalama IP-10 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.17, Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Olguların plasenta patolojilerine göre kord kanı ortalama IP-10 ve IL-6 düzeyleri.

		IP-10 (pg/ml)	p	IL-6 (pg/ml)	p
Koryoamniyonit	var	263 ± 95	p=0.598	22.7 ± 8.8	p=0.298
	yok	224 ± 48		12.5 ± 2.5	
Funisit	var	419 ± 227	p=0.570	14.7 ± 2.8	p=0.993
	yok	212 ± 41		10.5 ± 3.8	
Membranöz desiduit	var	308 ± 118	p=0.659	15.9 ± 3.3	p=0.758
	yok	209 ± 44		8.7 ± 1.8	
İntervillozit	var	363 ± 181	p=0.690	12.6 ± 4.1	p=0.622
	yok	213 ± 42		14.5 ± 8.9	

Tablo 4.18. Plasenta patoloji pozitifliğine göre kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri.

	Plasenta patolojisi (+) n=47	Plasenta patolojisi (-) n=31	P
IP-10 (pg/ml)	299.3 ± 76.2	178.6 ± 47.4	p=0.516
IL-6 (pg/ml)	14.4 ± 3.9	14.2 ± 3.6	p=0.717

Plasenta patoloji pozitifliği olan olgularda RDS ve BPD gelişme oranı, plasenta patoloji pozitifliği olmayanlara göre, belirgin derecede yüksek saptanırken (her ikisi içinde $p<0.05$), diğer neonatal morbiditeler ile plasenta patoloji pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Plasenta patoloji pozitifliğine göre morbidite ve mortalite dağılımı.

		Plasenta patolojisi (+)	Plasenta patolojisi (-)	p
RDS	(+)	12	7	p=0.044
	(-)	22	37	
BPD	(+)	7	1	p=0.012
	(-)	24	38	
Erken sepsis	(+)	3	4	p=0.659
	(-)	30	40	
Geç sepsis	(+)	6	2	p=0.071
	(-)	26	38	
NEK	(+)	4	1	p=0.115
	(-)	30	42	
İVK	(+)	5	3	p=0.222
	(-)	26	37	
ROP	(+)	9	5	p=0.076
	(-)	22	35	
Eksitus	(+)	4	5	p=0.614
	(-)	30	39	

Çalışma grubundaki 85 prematüre yenidoğandan 10'u (%11.7) eksitus oldu, bu hastaların kord kanı IP-10 düzeyi 81 pg/ml (0.11-1370), IL-6 düzeyi 6.47 pg/ml (1.02-24.5) olarak ölçüldü. Eksitus olmayan hastaların kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (her ikisi içinde $p>0.05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Eksitus olan ve eksitus olmayan hastaların kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri.

	Eksitus (+) (n=10)	Eksitus (-) (n=75)	p
IP-10 (pg/ml)	81 (0.11-1370)	70 (0.12-1475)	p=0.817
IL-6 (pg/ml)	6.47 (1.02-24.5)	6.35 (0.03-119.0)	p=0.825

Kord kanı IP-10 düzeyleri ile kord kanı IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.797$, $p<0.001$).

Kord kanı IP-10 düzeyleri ile EMR süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.767$, $p<0.001$).

5. TARTIŞMA

Preterm doğumlar, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Tüm gebeliklerin %8-12'si preterm doğumla sonuçlanmaktadır. Preterm doğum; intrauterin enfeksiyon, uteroplasental iskemi veya hemoraji, servikal hastalık, stres, endokrin bozukluk ve diğer immün kaynaklı süreçlerden oluşan birçok mekanizma tarafından başlatılan bir durumdur. Vakaların çoğunda tam mekanizması belirlenemez ancak risk faktörlerinin artması preterm doğum insidansını arttırmaktadır (8). Neredeyse tüm preterm doğum nedenlerinden en sık görüleni intrauterin enfeksiyon ve inflamasyondur (1). Özellikle 28. haftadan küçük preterm doğumlarda bakteri ve virüslerin indüklediği inflamatuvar yanıt preterm doğumun esas nedenini oluşturmaktadır. Gebelik haftası ilerledikçe enfeksiyon oranları düşmektedir (11). Çalışma grubumuzdaki prematüre yenidoğanların prenatal öykülerinde %36.5'inde EMR, %24.7'sinde preeklampsi, %15.3'ünde diyabet gibi inflamatuvar yanıtı başlatacak gebelik morbiditeleri mevcuttu.

Mikroorganizmalar fetusa veya amniyotik kaviteye çoğunlukla assendan transservikal yolla ulaşır. Mikroorganizmaların dokulara invazyonu ve sonrasında oluşan doku hasarlanması fetusda inflamatuvar bir yanıt oluşturur. Fetusda ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap "fetal inflamatuvar yanıt sendromu, FIRS" olarak adlandırılır. FIRS ilk olarak EMR'si olan ve preterm doğum yapan gebelerde saptanmış ve fetal plazma IL-6 konsantrasyonunun >11 pg/ml olması olarak tanımlanmıştır (70, 71). Çalışma grubumuzdaki olguların gebelik haftaları 25-36 hafta arasında değişmekteydi ve bunlardan 37'sinin (%43.5) umbilikal kord kanında IL-6 düzeyi >11 pg/ml olarak saptandı. Gebelik haftası düşük prematürelere literatürdekine uyumlu olarak fetal inflamatuvar yanıt sendromu daha sık gözlemlendi. Fetal inflamasyon saptanan yenidoğanlarda kord kanı IP-10 düzeyi (472 pg/ml), fetal inflamasyon saptanmayan yenidoğanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu da IP-10'un inflamasyon mekanizmasındaki proinflamatuvar rolünü desteklemektedir.

Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile prematür doğum arasındaki ilişki ilk olarak Gomez ve arkadaşları (70) tarafından gösterilmiştir. Prematür eylem saptanan 105 ve EMR'li 152 kadında kordosentez ile elde edilen fetal plazma IL-6 değerinin 11 pg/ml üzerinde olmasının fetal inflamatuvar yanıt "cut-off" değeri olarak kabul edilebileceğini ve bu rakamın üzerindeki IL-6 değerlerinin neonatal morbidite ile

anlamli olarak iliskili oldugunu gostermislerdir. Ayni grup tarafından yapilan bir baska calismada umbilikal ven ortanca IL-6 duzeyleri, klinik koryoamniyotit bulgusu olan annelerden dogan bebeklerde kontrol grubundan belirgin olarak yuksek saptanmis ve klinik bulgu veren koryoamniyotitli annelerden dogan bebeklerin %62'sinde IL-6'nin 11 pg/ml uzerinde oldugu gostermistir (153).

Jacopsson ve ark. EMR'li olgularda, PCR ile kanitlanmis intraamniyotik enfeksiyonu olanlarda, enfeksiyonu olmayanlara gore amniyotik sivi ve kord kanı IL-6 duzeyinin anlamli derecede yuksek oldugunu gostermislerdir (154). Calismamizda EMR'si olan hastalarda kord kanı IL-6 duzeyi 14.6 pg/ml (0.72-118) olarak saptandi. EMR'si olmayan hastalarla karstisirlidiginda anlamli olcude yuksek bulundu.

Calismamizda prenatal oykude EMR'nin en sik neden olarak saptanmasi sasirtici degildir, cunku yenidoğan enfeksiyonlarının patogenezinde en cok arastirilan ve dikkati ceken EMR'dir. Preterm dogumların en sik nedeni EMR'dir ve en az %27'sinde EMR vardır. Calismamizda preterm yenidoğanların %36.5'inin antenatal oykusunde EMR mevcuttu. EMR'li olgularda perinatal mortalite ve morbidite 4 kat artar ve bu artista rol oynayan en onemli etkenlerden biride neonatal sepsistir. Yaklasik %25 morbidite ile sonuclanan neonatal sepsis EMR'li olgularda %3.5-18.8 oranında gorulur (14, 15). Calismamizda EMR'li olgularda sepsis gorulme oranı %32.2 olarak bulundu. Ozellikle erken sepsis gelisen 7 hastanın 6'sinin antenatal oykusunde EMR mevcuttu ve EMR'li grupta sepsis gorulme oranı istatistiki olarak daha yuksekti. EMR'li olgularda literatur verilerinden daha yuksek sepsis saptanmasinin nedeni sepsis gelisenlerin cogunun 30. gebelik haftasından kucuk olmasi olabilir. Balda ve arkadaslarının yaptigi bir calismada 28-37 haftalik EMR'li bebeklerin %9.7'sine sepsis tanisi koyulurken, ayni oranin 38-42 haftalik bebeklerde %3.5 oldugu tespit edildi (155). Miller ayni gebelik haftalari icin bu oranlari sirasi ile %6.6 ve %0.0 olarak buldu (156). Bunlardan baska pek cok calisma EMR'li prematire yenidoğanlarda, sepsisin term olgulara nazaran daha yuksek oranda gelistigini gostermistir (157). Guncel, cok merkezli bir arastirma dogumdan sonraki 72. saatte hayatta kalan cok dusuk dogum agirlikli bebeklerin %21'inde en az bir septisemi episodunu gostermistir (158).

EMR ile birlikte, EMR ile dogum arasında gezen sure de neonatal enfeksiyonların olusumunda rol oynayan onemli bir faktordur. Bilindiği gibi

amniyotik sıvı, membran yırtılmadan önce sterildir. Ancak membran yırtıldıktan 4-6 saat sonra amniyon mayii enfekte olmaya başlar (156). Preterm bebeklerde EMR ile doğum arasındaki sürenin term bebeklere nazaran, genellikle daha uzun olması ve buna bağlı olarak korioamniyonitin daha yüksek oranda olaya eklenmesi sepsisin daha sık görülmesine ortam hazırlar. Dahler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre EMR'den 18 saat sonra amniyon mayii bakteri kolonizasyonun en üst düzeye ulaştığı bulunmuştur. Geme ve arkadaşları EMR zamanı ile sepsis arasındaki ilişkiyi araştırmış ve EMR ile doğum arasında geçen sürenin 18-24 saat olduğu durumlarda neonatal sepsisin görülme olasılığının arttığını göstermiştir (159). Çalışmamızda erken sepsis gelişen EMR'li hastalarda EMR ile doğum arasında geçen süre ortalama 107.3 ± 42.6 saat, geç sepsis gelişenlerde ise bu süre ortalama 125.5 ± 71.1 saat olarak bulunmuştur. Ayrıca kord kanı ortalama IP-10 düzeyleri ile EMR süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.767$, $p<0.001$).

EMR'li bebeklerde tespit edilen yüksek asfiktik doğum oranında enfeksiyona duyarlılığı arttıran diğer bir faktördür. Bu sonuçlara göre özellikle preterm bebeklerde olmak üzere EMR neonatal sepsis gelişiminde önemli bir etkindir.

Preterm bebeklerde sepsisin daha sık görülmesinin başka bir nedeninde immünolojik nedenler olabilir. Bilindiği gibi preterm bebeklerde serum immunglobulin ve kompleman düzeyleri term bebeklere nazaran daha düşüktür, lökosit fonksiyonları yeterli değildir. Preterm bebeklerin immünolojik defanslarının immatür ve/veya yetersiz olduğu düşünüldüğünden, bu bebekler erken postnatal periyotta ağır ve oportunistik enfeksiyon gelişimine daha yatkın olurlar (158, 160). Fakat, erken sistemik enfeksiyonun uyarı bulguları ve semptomları sıklıkla nonspesifiktir, göze çarpmaz ve kolaylıkla prematüre apnesi, gastrointestinal dismotilite ve akut bronkopulmoner dizplazi alevlenmesi gibi nonenfektif nedenler ile karışabilir. Bu nedenle, bakteriyel sepsisli bebeklerin erken teşhisi majör bir tanısal güçlük olarak kabul edilmiştir (6, 161). Çalışmamızda 7 (%8.2) olguda erken, 8 (%9.4) olguda geç sepsisin klinik ve laboratuvar bulgularını saptadık. Kan kültür pozitifliği 9 olguda saptandı. Erken sepsis ve geç sepsis gelişen hastalarda kord kanı ortalama IP-10 düzeyi, sepsis gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu da IP-10'un erken sepsis ve geç sepsisin saptanmasında değerli bir markır olduğuna dair önemli bir kanıttır.

Mikroorganizmalar ve bunların ürünlere maruz kalmak inflamasyon alanları veya mikrobiyal invazyon siteleri içinde lökosit hareketine neden olan reaksiyonları tetikler (162). Spesifik dokularda lökosit hareketinin regülasyonu temel olarak kemoatraktan sitokinler veya kemokinler tarafından kontrol edilir. Lökosit aktivasyonu ile birlikte pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin birleşmesi anti-enfeksiyöz sürecin düzenlenmesini ve doku hasarının boyutunu etkiler (163). Bu mediatörlerin up-regülasyonu (veya down-regülasyonu) inflamatuvar sürecin çok erken evrelerinde oluşur ve bu nedenle, erken bir sistemik neonatal sepsis göstergesi veya markırı olarak bu bileşenlerin sirkülasyondaki seviyelerindeki artış kullanılabilir. Sağlıklı ve enfekte vakalarda birçok kemokin ve sitokinin sirkülasyondaki konsantrasyonu farklı olsa da, bu mediatörlerin sadece az bir kısmı tanınan enfeksiyon markırı olarak kabul edilmek için yeterince sensitif ve spesifiktir (6, 161).

İnflamatuar mediatörler üzerindeki ilgi son zamanlarda kemokinler olarak bilinen küçük molekül ağırlıklı bir grup sitokin üzerinde odaklandı. Bilindiği gibi kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar cevabı başlatmak ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak savunması için gereklidir. Kemokinler sadece fizyolojik lökosit trafiğini düzenlemez, aynı zamanda mikrobiyal invazyon bölgelerine lökosit mobilizasyonunu da sağlar. Kemokinler en çok inflame veya enfekte dokulardan salgılanır. Bu nedenle inflamasyon sürecinin değişik evrelerinde kemokinler önemli bir rol oynar (164, 165).

Literatürdeki çalışmalar enfeksiyöz hastalıklarda kemokin salınımının miktarı ile inflamatuvar cevabın şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. IP-10 (10 kDa interferon- γ indükleyici protein) CXCL ailesine ait bir kemokindir ve monosit, nötrofil, fibroblast ve endotelial hücreler gibi farklı hücre tiplerinde interferon- γ ile indüklenebilir. IP-10 kemokin reseptör CXCR3 aracılığıyla çalışır ve aktive T hücreleri için kemoatraktandır. IP-10'un üretimi bir çok Th₁ tipi inflamatuvar hastalıklarda (multipl skleroz, romatoid artrit, ateroskleroz, doku rejeksiyonu, psöryazis, kronik aktif hepatit, viral menenjit, pulmoner sarkoidoz) artar ve IP-10 aktive T hücrelerinin inflamasyon bölgesine göçünde rol alır. Bu hastalıklarda IP-10'un seviyesi T lenfositlerin doku infiltrasyonu ile koreledir (5, 164, 166).

Yenidoğanlarda veya küçük bebeklerde kemokin üretimi ve dolaşımdaki konsantrasyonlarından söz eden az sayıda çalışma yer almaktadır (IL-8 hariç). Son çalışmalarda non-enfekte preterm yenidoğanlarda, kemokinlerin serum konsantrasyonunun term bebek ve yetişkinlerde ölçülenlerle benzer veya yüksek olduğu gösterildi (152, 164).

Fotopoulos ve ark. (167) 2005 yılında perinatal asfiksili ve perinatal-nazokomiyal enfeksiyonlu yenidoğanlarda periferal dolaşımda inflamatuvar kemokinleri incelemiştir; perinatal asfiksili grupta yaşamın 1. gününde IL-8 seviyesinin önemli ölçüde arttığını, IP-10 seviyesinin de arttığını ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, perinatal enfeksiyonu olanlarda yaşamın 1. gününde, nazokomiyal enfeksiyonu olanlarda ise enfeksiyonun başlangıcında IL-8, IP-10 ve MIP-1 α seviyelerinin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada sadece 10 bebekte enfeksiyon saptanmıştır.

Ng ve ark. (152) preterm bebeklerde sepsisin indüklediği dissemine intravasküler koagülasyonu (DİK) erken dönemde saptamak amacıyla çeşitli kemokin ve sitokin düzeylerine bakmışlar; sepsisin başlangıç değerlendirmesinde, IP-10 ve diğer kemokinlerin (IL-8, MIG ve MCP-1) enfekte grupta, non-enfekte gruptakinden önemli ölçüde yüksek olduğunu, ayrıca pro ve antiinflamatuvar sitokin ve kemokin konsantrasyonlarının (RANTES hariç) septisemili ve nekrotizan enterokolitli infantlarda önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. DİK gelişen sepsislilerle, DİK gelişmeyen sepsislilerin IP-10 düzeyleri arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır.

Ng ve ark.'nın (6) 2006 yılında yaptığı başka bir çalışmada, preterm bebeklerde geç başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonu saptamada 0 ve 24. saatte IL-6, IL-8, IP-10, MIG, MCP-1, GRO- α , RANTES, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70 ve TNF- α gibi kemokin ve sitokinler çalışılmıştır. Bu çalışma geç başlangıçlı enfeksiyonda inflamatuvar mediatörleri tanısal markır olarak değerlendirmeyi amaçlayan en kapsamlı çalışmadır. Çalışmada 0 ve 24. saatte en yüksek *cutoff* değeriyle en iyi tanısal enfeksiyon markırının IP-10 olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda geç sepsis gelişen 8 (%9.4) olgu mevcuttu. Bu hastalarda kord kanı IP-10 düzeyi sepsis gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızda sepsisten ölen 6 olgu mevcuttu. 4'ünde kord kanı IP-10 konsantrasyonu anlamlı derecede yüksekti.

Biz bu nedenle enfeksiyonun şiddetinin IP-10'un upregulasyonunun gücü ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bu fenomen daha önce diğer Th₁ ile ilişkili inflamatuvar hastalıklarda da gözlenmiş ve IP-10'un doku T lenfosit infiltrasyonu ve hastalık şiddeti ile korele olduğu bulunmuştur (6, 162).

IP-10'un bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün cevapta önemli bir rol oynadığı, antimikrobiyal aktivitesinin nötrofilik granüllerden salgılanan α defensine benzediği bilinmektedir (168). Chen ve arkadaşları (164) yenidoğanlarında dahil olduğu 4 aylıktan küçük bebeklerde, ciddi bakteriyel enfeksiyonları belirlemede plazma IP-10 seviyesinin WBC sayısı ve CRP seviyelerinden üstün olduğunu göstermişlerdir.

Günümüzde klinik olarak saptanamayan ağır bakteriyel enfeksiyonların erken tanısı için en yaygın kullanılan laboratuvar parametresi CRP seviyesidir. Bununla birlikte özellikle de küçük bebeklerde, CRP konsantrasyonu enfeksiyonun başlangıç fazında daha yavaş yükselir ve sepsis değerlendirme aşamasındaki sensitivitesi sadece %60'tır (169). Çalışmamızda sepsis gelişen 15 hastadan sadece 3'ünde CRP düzeyi pozitif olarak saptandı, böylece CRP'nin çok duyarlı bir enfeksiyon markırı olmadığı bir kez daha gösterilmiş oldu.

Yenidoğanlar özellikle fetal inflamasyonun tanımlandığı prematürelere ciddi neonatal morbiditeler ile karşı karşıyadır. Bu bebeklerde RDS, BPD, NEK, İVK, PVL, sepsis en sık morbidite ve mortalite nedenleridir (115). RDS görülme oranı prematürelilik derecesi ile ilişkilidir. RDS sıklığı 26 ve 28. haftalarda %50 iken, 30-31 haftalarda %20-30 oranına sahiptir (170). BPD, oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilen prematüre bebeklerde gelişen kronik akciğer hastalığıdır (87, 89). Çalışma grubumuzda ortalama 32 gestasyon haftasında prematüre yenidoğanlar bulunmakta olup, literatür verilerine uyumlu olarak olgularımızın %23.5'inde RDS, %7'sinde de BPD saptandı.

Fetal akciğer antenatal enfeksiyon/inflamasyonda salınan faktörler için bir hedeftir ve antenatal olarak proinflamatuvar sitokinlere maruz kalma BPD gelişimi için bir risk faktörüdür. Ghezzi ve ark. (171) preterm doğum yapan (gestasyonun 24 ila 28. haftaları arasında) EMR'li ve sağlam membranlı kadınların amniyotik sıvılarında IL-8 konsantrasyonunu ölçmüşler, vakaların %23.4'üne BPD tanısı konmuştur. Pozitif amniyotik sıvı kültürü prevelansı %44 olarak bildirilmiştir.

Doğduktan hemen sonra BPD gelişen yenidoğanların amniyotik sıvılarındaki IL-8 konsantrasyonu BPD gelişmeyenlerdekinden yüksek bulunmuştur. BPD gelişen fetusların annelerinin çoğunluğunda amniyotik sıvı IL-8 konsantrasyonu 11.5 ng/ml'den yüksek bulunmuştur.

Amniyotik sıvı IL-6, TNF- α , IL-1 β ve IL-8 konsantrasyonu ile BPD oluşumu arasındaki ilişki başka bir çalışmada 69 preterm (≤ 33 hafta) bebekte incelenmiştir. Yenidoğanların %19'una BPD tanısı konmuş ve BPD gelişen bebeklerin amniyotik sıvılarında IL-6, IL-1 β ve IL-8 konsantrasyonları BPD gelişmeyenlerdekinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (172).

Yoon ve ark. (72) 203 preterm doğumda (25 ila 34 hafta) doğum anında kord kanı IL-6 konsantrasyonu ve bronkopulmoner displazi oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, vakaların %17'sine BPD tanısı konmuştur. Bronkopulmoner displazi gelişen yenidoğanlarda ortalama IL-6 konsantrasyonu anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak IL-6 yüksekliği ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Prematürelde IP-10 yüksekliği ve BPD gelişimi ile ilgili literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır ancak Kallapur ve ark. (173) intraamniyotik endotoksin verildikten sonra preterm kuzuların akciğerlerinde IP-10 ve MIG mRNA konsantrasyonunun 30 ila 40 kat arttığını göstermişler, preterm kuzuların bronşial epitelinde immunohistokimyasal yöntemle IP-10 ve MIG reseptörü CXCR3'ü saptamışlardır. IP-10 ve MIG'in güçlü anjiostatik etkiyle akciğer hasarına katkıda bulunduğunu ve pulmoner vasküler gelişimi değiştirerek (alveol sayısı azalırken alveol boyutu artar, arteriolar duvarların ortalama kalınlıkları artar) BPD'ye benzer tabloya yol açtığını göstermişlerdir. Bu çalışma, inflamasyondan sonra oluşan artmış anjiostatik aktivitenin pulmoner vasküler gelişimi azaltarak BPD'ye neden olacağını öne sürmüştür.

Çalışmamızda fetal inflamatuvar yanıt gelişen ve gelişmeyen prematürelde RDS ve BPD görülme sıklığı açısından istatistiki bir farklılık saptanmadı. RDS gelişen hastalarda kord kanı ortalama IP-10 düzeyi 188 ± 87 pg/ml, BPD gelişen hastalarda kord kanı ortalama IP-10 düzeyi 190 ± 150 pg/ml olarak saptandı. RDS ve BPD gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, kord kanı ortalama IP-10 düzeyleri arasında istatistiki bir farklılık bulunmadı.

NEK, prematüre yenidoğanlarda en sık görülen gastrointestinal sistem morbiditeleri arasındadır. NEK gelişen prematürelere mortalite riski 3 kat daha yüksektir (6). Çok düşük doğum tartılı bebeklerde insidansı %7 olarak bildirilmiş ve insidansının doğum tartısı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. NEK insidansı 401-750 gram arasında %11.5, 751-1000 gram arasında olanlarda %9, 1001-1250 gram arasında %6, 1251-1500 gram arasında olanlarda ise %4 dür (113). Sitokinler, NEK gelişimindeki ana unsurdur, inflamatuvar yanıt gelişmesi sonucunda reperfüzyon hasarı ve iskemik atak oluşmakta ve NEK'in karakteristik semptomları ortaya çıkmaktadır. Caplan ve ark. (174) 12 NEK'li yenidoğanda yaptıkları çalışmada PAF ve TNF- α 'nın yükseldiğini saptamışlardır. Birk ve ark. (175) yaptıkları çalışmada tedavi edilen NEK vakalarının asit mayisinde IL-6, TNF- α ve IL-1 düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Sepsis ve NEK'li olgularda plazma IL-6 seviyeleri yüksek düzeyde bulunmuştur, ayrıca ileri evre NEK olgularında gaita örneklerinde IL-6 saptanmıştır (116). Ramognoli ve ark. (176) sepsis, pnömoni ve NEK'li bebeklerde IL-6, IL-10 ve CRP'nin yüksek olduğunu, yüksek IL-10 düzeyinin mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Goepfert ve ark. (177) umbilikal kord IL-6 düzeyinin yüksek olmasının NEK ve SIRS ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda NEK gelişen prematürelere umbilikal kord IL-6 düzeyi NEK gelişmeyen olgularla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Ng ve ark. (6) 155 preterm bebekte yaptıkları çalışmada, IP-10'un ≥ 1250 pg/ml'lik *cut off* değeriyle tüm septisemi ve NEK'li vakaları erken dönemde belirleyebileceğini gösterdiler. Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada preterm bebeklerde sepsisin indüklediği dissemine intravasküler koagülasyonu saptamada çeşitli kemokin ve sitokinler çalışılmış, pro ve anti-inflamatuvar sitokin ve kemokin konsantrasyonlarının (RANTES hariç) septisemili ve NEK'li infantlarda önemli ölçüde arttığı ve preterm infantların patojenlere karşı güçlü bir sitokin ve kemokin cevabı oluşturma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (152). Bizim olgularımızın ortalama doğum tartısı 1924 ± 703 gram idi ve FIRS (+) olan 37 hastanın 2'sinde, FIRS (-) olan 48 hastanın 6'sında NEK saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. NEK gelişen hastaların kord kanı ortalama IP-10 düzeyi 55.4 ± 28 pg/ml olarak saptandı. NEK gelişmeyen hastaların ortalama IP-10 düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı.

Prematürelikle ilişkili nörolojik sorunlar erken dönemde intraventriküler-periventriküler kanamalardır, ilerleyen dönemlerde ise PVL olup, PVL varlığı serebral palsi gelişimi için ciddi bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Perinatal enfeksiyona ve inflamasyona maruz kalma ve beyin hasarı arasında bağlantı olduğunu destekleyen güçlü kanıtlar vardır. Dammann ve Leviton intrauterin enfeksiyonun fetal inflamatuvar yanıtı neden olduğunu ve bunun da preterm doğum, İVK, beyaz cevher hasarı ve nörogelişimsel morbidite (temel olarak serebral palsi) gibi komplikasyonlara neden olduğunu göstermiştir (109).

Intrauterin inflamasyon ile serebral hasar arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada, doğumdan hemen sonra çekilen beyin MRI ile umbilikal kord kanında artmış sitokin konsantrasyonları (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10) ve CD45RO+ T lenfositleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Sonuçlar intrauterin immün cevabı artanlarda serebral lezyon riskinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (178). Koryoamniyoniti olan 92 olgunun, benzer gestasyonel yaştaki 606 kontrol ile karşılaştırıldığı çalışmada İVK görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (179). Klinik ve histolojik koryoamniyonit ile serebral palsi veya kistik periventriküler lökomalazi gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı 30 araştırmanın metaanaliz sonuçları; klinik koryoamniyonitin term ve pretermelerde her iki bileşen açısından, histolojik koryoamniyonite göre daha riskli olduğunu ortaya koymuştur (180). Literatürdeki diğer çalışmalarda da funisitinin İVK riskini 2 kattan daha fazla arttırdığını, kronik koryoamniyonit ile *grade* 3 ve 4 İVK arasında korelasyonun bulunduğu bildirilmektedir. Çok düşük doğum tartılı bebeklerde klinik koryoamniyonitin PVL ile anlamlı düzeyde ilişkisi olduğu ($p < 0.001$), maternal yada plasental enfeksiyonlara intrauterin yaşamda maruz kalmanın hem preterm hem de term doğanlarda serebral palsi riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Kaukola ve arkadaşlarının (181) serebral palsi ile ilgili yaptığı güncel bir çalışmada 19 serebral palsili yenidoğan ile benzer gestasyonel yaştaki 19 kontrol grubu karşılaştırmış, serebral palsi gelişen yenidoğanların kord kanında IP-10'unda dahil olduğu kemokin ve sitokinler yüksek saptanmıştır. Yaptığımız çalışma uzun süreli izleme dayalı olmadığı için olguların serebral palsi açısından takibi yapılamadı, transfontanel USG ile erken dönem morbiditesi olan İVK açısından değerlendirme yapıldı ve olguların %9.4'ünde İVK saptandı. Periventriküler

lökomalazi tanısı için altın standart olan MR incelemesi çalışma kapsamında uygulanmadığından hastalarımızda PVL sıklığı belirlenemedi. Çalışma grubumuzda İVK saptanan olguların kord kanı ortalama IP-10 düzeyi 329 ± 199 pg/ml, ortalama IL-6 düzeyi 6.7 ± 2.7 pg/ml olarak saptandı. İVK gelişmeyen hastaların kord kanı ortalama IP-10 ve IL-6 düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda plasenta patoloji pozitifliği ile İVK arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Umbilikal kordun patolojik incelenmesi, fetal inflamasyonun doğumdan önce olup olmadığının belirlenmesi için bir alternatiftir. Funisit ve koryonik vaskülitler FIRS'in histopatolojik işaretleridir (75). Funisit organ hasarı gelişiminde anahtar bir mekanizma olan endotelyal aktivasyon ile ilişkilidir ve funisitli yenidoğanlarda neonatal sepsis (77), BPD (72) ve CP (78) gibi uzun dönem komplikasyon riski yüksektir. Çalışmamızda 7 (%9) hastada funisit, 14 (%18) hastada koryoamniyonit saptandı. Çalışmamızda plasenta patoloji pozitifliği ile RDS ve BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, plasenta patoloji pozitifliğinin diğer neonatal morbiditeler ile ilişkisi bulunamamıştır.

Plasental inflamasyon ve perinatal ölüm arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (80, 182). Moyo ve ark. (182) bir vaka-kontrol çalışmasında ölü doğan ve yaşayan bebekler arasında plasental koryonik plaktaki vaskülit sıklığını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar ölü doğan bebeklerin %9'unda (yaşayanların hiç birisinde) koryonik plakta vaskülit olduğunu göstermişlerdir. Diğer araştırmacılar akut plasental inflamasyonun (membran, desidua, villi veya umbilikal kordu tutan inflamasyon) prematürite, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum ve perinatal ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda plasenta patoloji pozitifliği ile perinatal ölüm arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak prematüreliliğin yenidoğan morbidite ve mortalitesi üzerine ne kadar büyük bir etkisi olduğu bir kez daha gösterilmiş oldu. EMR, preeklampsi, diyabet gibi inflamatuvar yanıtı başlatacak sebepler prematüreliliğe yol açan nedenler arasındaydı. Fetal inflamasyonun preterm yenidoğanlar için kısa dönem ve uzun dönem morbiditeye ve mortaliteye yol açan önemli bir sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yenidoğanlarda son zamanlarda çalışılmaya başlanan ve verilerin kısıtlı olduğu kord kanı IP-10 yüksekliğinin yenidoğan morbiditesi, mortalitesi ve

diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisi konusunda önemli veriler elde edilmiştir. Antenatal EMR'si ve diyabeti olan ve erken sepsis gelişen yenidoğanlarda kord kanı IP-10 düzeyinin yüksekliğini gösteren literatürde yapılan ilk çalışmadır. Antenatal EMR'si ve diyabeti olan grupta ve FIRS'ı olan prematürelde kord kanı IP-10 düzeyinin yüksek saptanmasından dolayı bu kemokinin sistemik inflamasyonu tetikleyerek preterm doğum ile ilişkili olabileceği, bu nedenle prematüre bebeklerde inflamasyon varlığı ve derecesinin belirlenmesinde erken gösterge olarak kullanımının faydalı olabileceği, inflamasyon ile indüklenen preterm doğum yapan hastalarda fetal hasarın engellenmesi ve gestasyonun uzatılmasında immünomodülasyonun etkili bir girişim olabileceği düşünülmüştür. Yenidoğanlarda IP-10 düzeyleri ile ilgili olarak daha geniş sayıda hastanın olduğu randomize çalışmaların düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 36 hafta ve altı preterm olgular çalışma kapsamına alınmıştır.

Çalışmamızdaki yenidoğanların antenatal öykülerinde %36.5’inde EMR, %24.7’sinde preeklampsi, %15.3’ünde diyabet mevcuttu. Annelerin %23.5’inde herhangi bir gebelik komplikasyonu yoktu. Olguların gebelik haftaları 25-36 hafta arasında ve ortalama gestasyon yaşı 32.4 ± 2.8 hafta idi. Çalışma kapsamına alınan 85 olgunun 43’ü (%50.6) erkek, 42’si (%49.4) kız idi. Olguların 60’ı (%70.8) sezaryan, 25’i (%29.4) spontan vajinal yol ile doğdu.

Çalışmaya alınan olgularda yeni bir inflamasyon parametresi olarak IP-10 (CXCL10) çalışıldı. Çalışmamızda preterm yenidoğanlarda umbilikal kord kanı IL-6 ve IP-10 düzeylerinin neonatal morbidite, mortalite ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Çalışma grubundaki olguların 20’sinde (%23.5) RDS, 8’inde (%9.4) BPD, 6’sında (%7) NEK, 8’inde (%9.4) İVK, 15’inde (%17.6) ROP gözlemlendi.
- 2- Olguların takiplerinde 7’sinde (%8.2) erken, 8’inde (%9.4) ise geç sepsis gelişti. Sepsis gelişen 15 hastanın 10’unun annesinde EMR mevcuttu. 13 (%15.2) hastada prematüriteliğe ait herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Olguların 10’u (%11.7) kaybedildi.
- 3- Antenatal EMR’si olan yenidoğanlarda erken sepsis gelişme oranı anlamlı derecede yüksek saptandı (**p=0.008**).
- 4- Antenatal EMR’si olan grubun kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri, antenatal herhangi bir hastalığı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (her ikisi içinde **p<0.001**).
- 5- Antenatal preeklampsi olan grubun kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri antenatal herhangi bir hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (her ikisi içinde $p>0.05$).

- 6- Antenatal diyabeti olan grubun kord kanı IP-10 düzeyi antenatal herhangi bir hastalığı olmayanlarınkinden anlamlı derecede yüksek saptanırken (**p=0.027**), her iki grubun kord kanı IL-6 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- 7- RDS, BPD, NEK, İVK, ROP saptanan ve saptanmayan olguların kord kanı ortalama IP-10 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$), erken sepsis ve geç sepsis gelişen olgularda kord kanı ortalama IP-10 düzeyi, sepsis gelişmeyen olgulara göre belirgin derecede yüksek saptandı (sırasıyla **p=0.009**, **p=0.013**). Bu da IP-10'un erken sepsis ve geç sepsisin saptanmasında değerli bir markır olduğuna dair önemli bir kanıttır.
- 8- Çalışma grubuna alınan 85 prematüre yenidoğandan kord kanı IL-6 düzeyleri 11 pg/ml üzerinde olanlar FIRS olarak kabul edilmiştir. Buna göre çalışma grubundaki yenidoğanların %43.5'i (n=37) FIRS olarak değerlendirilmiştir.
- 9- FIRS saptanan olguların kord kanı IP-10 düzeyi 472 (0,12-1.475) pg/ml saptandı. FIRS saptanan hastaların kord kanındaki IP-10 düzeyi FIRS saptanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (**p<0.001**).
- 10- FIRS saptanan yenidoğanlar ile FIRS saptanmayan yenidoğanlar arasında RDS, BPD, NEK, İVK, ROP sıklığı açısından istatistiksel bir farklılık saptanmazken ($p>0.05$), FIRS saptanan olgularda FIRS saptanmayanlara göre erken sepsis (**p=0.022**) ve geç sepsis (**p=0.01**) gelişme oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.
- 11- Çalışmaya alınan yenidoğanlarda plasenta patoloji pozitifliği ile kord kanı IP-10 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- 12- EMR'li grupta plasenta patoloji pozitifliği diğer gruplara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (%85).
- 13- Plasenta patoloji pozitifliği ile RDS (**p=0.044**) ve BPD (**p=0.012**) gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, diğer neonatal morbiditeler ve mortalite ile plasenta patoloji pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

- 14- Eksitus olan ve sağ kalan hastaların kord kanı IP-10 değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- 15- Kord kanı IP-10 düzeyleri ile kord kanı IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.797$, $p<0.001$).
- 16- Kord kanı IP-10 düzeyleri ile EMR süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.767$, $p<0.001$). Erken sepsis gelişen EMR'li hastalarda EMR ile doğum arasında geçen süre ortalama 107.3 ± 42.6 saat, geç sepsis gelişenlerde ise bu süre ortalama 125.5 ± 71.1 saat olarak bulunmuştur.
- 17- Çalışmamızda antenatal EMR'si ve diyabeti olan olgularda ve erken sepsis gelişen prematürelere yüksek IP-10 düzeylerinin gösterilmesi literatürde ilk kez tanımlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-07.
2. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res* 2004; 55(6): 1009-17.
3. Stoll BJ, Kliegman RM. The high-risk infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th edition. W.B.Saunders Company, U.S.A: 2000; 477-485.
4. John RC, Charles JL, Leslie M, Jane EN, Jerome FS, Felice P. Inflammation and Pregnancy. *Reproductive Sciences* 2009; 16:2, 206-215.
5. Gotsch F, Romero R, Firieli L, Kusanovic JP, Espinoza J, Erez O, Than NG, Mittal P, Edwin S, Kim CJ, Yoon BH, Mazaki-Tovi S, Chaiworapongsa T. CXCL-10/IP-10: A missing link between inflammation and antiangiogenesis in preeclampsia. *The journal of maternal-fetal&Neonatal medicine* 2007; 20:11, 777-792.
6. Ng PC, Li K, Chui KM, Leung TF, Wong RP, Chu WC, Wong E, Fok TF. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr Res* 2007; 61: 93–98.
7. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 891-900.
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84.
9. Bucciarelli RL. Neonatology in the United States: scope and organization. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia Lippincott 1999: 15-33.
10. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterin infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(1): 3-13.

11. Garlanda C, Botazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337-366.
12. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies*. Third Edition 1996; 743-820.
13. Amy P. Murtha, Tammy Sinclair, Elizabeth R. Hauser, Geeta K. Swamy, William N. P. Herbert, and R. Phillips Heine. Maternal Serum cytokines in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007;109: 121-7.
14. Morales WJ, Washington SR 3rd, Lazar AJ. The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. *J Perinatol*. 1987;7: 105-10.
15. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 75-80.
16. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 372.
17. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 130.
18. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663.
19. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Seventy Edition: 1994; 305-316.
20. Reddy U, Witter F: Hypertensive disorders of pregnancy. In: Nicholas C, Lambrou AN, Morse EW. *The Johns Hopkins manual of Gynecology and Obstetrics*. Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 192: 130-138.
21. Mobie WC, Sibai BM: Hypertensive states of pregnancy. In: Pernoll MI. *Current Obstetric-Gynecologic Diagnosis-Treatment (Seventh Ed.)*, new Jersey, Apleton-Lange. 1991; 373-87.

22. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks D. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 850–856.
23. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, et al. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7: 259-27.
24. Romero, R. & Mazor, M. Infection and preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1988; 31: 553–584.
25. Gotsch F, Romero R, Kusonovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Espinoza J, Erez O, Hassan SS. The Fetal Inflammatory Response Syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 50: 3, 652-683.
26. Elovitz MA, Wang Z, Chien EK, Rychlik DF, Phillippe M. A new model for inflammation-induced preterm birth: the role of platelet-activating factor and Toll-like receptor-4. *Am J Pathol.* 2003; 163: 2103-2111.
27. Lorenz E, Hallman M, Marttila R, Haataja R, Schwartz DA. Association between the Asp299Gly polymorphisms in the Toll-like receptor 4 and premature births in the Finnish population. *Pediatr Res.* 2002; 52:373-376.
28. Krediet TG, Wiertsema SP, Vossers MJ, et al. Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth. *Pediatr Res.* 2007; 62: 474-476.
29. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, et al. The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001; 276: 10229-10233.
30. Taylor KR, Yamasaki K, Radek KA, et al. Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J Biol Chem.* 2007; 282: 18265-18275.
31. Schaefer L, Babelova A, Kiss E, et al. The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2223-2233.
32. Tsung A, Klune JR, Zhang X, et al. HMGB1 release induced by liver ischemia involves Toll-like receptor 4 dependent reactive oxygen species production and calcium-mediated signaling. *J Exp Med.* 2007; 204: 2913-2923.

33. Lackwood CJ, Ramin SM, Barss VA, Pathogenesis of Spontaneous Preterm Birth 2010; 16: 1074-1076.
34. Van Meir, CA, Sangha, RK, Walton, JC, et al. Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta* 1996; 17: 291.
35. Challis JR, Lye SJ, Gibb W, et al. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 225.
36. So T, Ito A, Sato T, Mori Y, et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells. *Biol Reprod* 1992; 46: 772.
37. Fortunato, SJ, Menon, R, Lombardi, SJ. Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1159.
38. Oner C, Schatz F, Kizilay G, et al. Progestin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidual cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 252-259.
39. Hollier LM, Rivera MK, Henninger E, Gilstrap LC 3rd, Marshall GD Jr. T helper cell cytokine profiles in preterm labor *Am J Reprod Immunol*. 2004; 52: 192-196.
40. Romero R, Wu YK, Brody DT, et al. Human decidua: a source of interleukin-1. *Obstet Gynecol*. 1989; 73: 31-34.
41. Romero R, Durum S, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins*. 1989; 37: 13-22.
42. Romero R, Mazor M, Manogue K, et al. Human decidua: a source of cachectin tumor necrosis factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991; 41: 123-127.
43. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160: 1117-1123.

44. Romero R, Mazor M, Wu YK, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol.* 1988; 12: 262–279.
45. Sadowsky DW, Novy MJ, Witkin SS, et al. Dexamethasone or interleukin-10 blocks interleukin-1 beta-induced uterine contractions in pregnant rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 252–263.
46. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1125–1130.
47. Romero R, Mazor M, Tartakovsky B. Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 969–971.
48. Fidel PL Jr, Romero R, Cutright J, et al. Treatment with the interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein does not prevent endotoxin-induced preterm parturition in mice. *J Soc Gynecol Invest.* 1997; 4: 22–26.
49. Chwalisz K, Benson M, Scholz P, et al. Cervical ripening with the cytokines interleukin 8, interleukin 1 [beta] and tumour necrosis factor [alpha] in guineapigs. *Hum Reprod.* 1994; 9: 2173–2181.
50. King AE, Kelly RW, Sallenave JM, Bocking AD, Challis JR. Innate immune defences in the human uterus during pregnancy. *Placenta.* 2007; 28: 1099-1106.
51. Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod.* 2000; 6: 375-381.
52. Young A, Thomson AJ, Ledingham M, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod.* 2002; 66: 445-449.
53. Xu P, Alfaidy N, Challis JR. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1353-1361.

54. Riley SC, Leask R, Denison FC, Wisely K, Calder AA, Howe DC. Secretion of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by human fetal membranes, decidua and placenta at parturition. *J Endocrinol.* 1999; 162: 351-359.
55. Pollard JK, Mitchell MD. Intrauterine infection and the effects of inflammatory mediators on prostaglandin production by myometrial cells from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 682-686.
56. Slater DM, Dennes WJ, Campa JS, Poston L, Bennett PR. Expression of cyclooxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 880-884.
57. Zuo J, Lei ZM, Rao CV, Pietrantonio M, Cook VD. Differential cyclooxygenase-1 and -2 gene expression in human myometria from preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 894-899.
58. Rauk PN, Friebe-Hoffmann U, Winebrenner LD, Chiao JP. Interleukin-6 up-regulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells. *Am J Reprod Immunol.* 2001; 45: 148-153.
59. Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science.* 1998; 280: 243-248.
60. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 531-562.
61. Cupedo T, Nagasawa M, Weijer K, et al. Development and activation of regulatory T cells in the human fetus. *Eur J Immunol.* 2005; 35: 383-390.
62. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1990; 172: 603-606.
63. Berry SM, Romero R, Gomez R, et al. Premature parturition is characterized by in utero activation of the fetal immune system. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 1315-1320.
64. Thompson PJ, Greenough A, Davies E, et al. Fetal C-reactive protein. *Early Hum Dev.* 1993; 32: 81-85.

65. Sarzotti M, Robbins DS, Hoffman PM. Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science*. 1996; 271: 1726–1728.
66. Matsuoka T, Matsubara T, Katayama K, et al. Increase of cord blood cytokine producing T cells in intrauterine infection. *Pediatr Int*. 2001; 43: 453–457.
67. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, et al. Changes in the proportion of T helper 1 and T helper 2 cells in cord blood after premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 267: 217–220.
68. Aboudy Y, Fogel A, Barnea B, et al. Subclinical rubella reinfection during pregnancy followed by transmission of virus to the fetus. *J Infect*. 1997; 34: 273–276.
69. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of immunoglobulin M antibodies to the 70-kd heat shock protein in fetal serum. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 955–959.
70. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 194–202.
71. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 186–193.
72. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 773–779.
73. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, et al. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 1178–1182.
74. Witt A, Berger A, Gruber CJ, et al. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. *J Perinat Med*. 2005; 33: 22–26.

75. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 11: 18–25.
76. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res.* 2005; 57: 263–269.
77. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1124–1129.
78. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 675–681.
79. Romero R, Athayde N, Gomez R, et al. The fetal inflammatory response syndrome is characterized by the outpouring of a potent extracellular matrix degrading enzyme into the fetal circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: S3.
80. Madan E, Meyer MP, Amortequi A. Chorioamnionitis: a study of organisms isolated in perinatal autopsies. *Ann Clin Lab Sci.* 1988; 18: 39–45.
81. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001; 357: 979–988.
82. Rodts-Palenik S, Wyatt-Ashmead J, Pang Y, et al. Maternal infection induced white matter injury is reduced by treatment with interleukin-10. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1387–1392.
83. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Macrophage migration inhibitory factor in patients with preterm parturition and microbial invasion of the amniotic cavity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18: 405–416.
84. Ben Haroush A, Harell D, Hod M, et al. Plasma levels of vitamin E in pregnant women prior to the development of preeclampsia and other hypertensive complications. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 54: 26–30.

85. Gravett MG, Sadowsky D, Witkin M, et al. Immunomodulators plus antibiotics to prevent preterm delivery in experimental intra-amniotic infection (IAI). *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: S56.
86. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 505-515.
87. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48: 279-286.
88. Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Naçar N, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde respiratuvar distres sendromunun tedavisinde iki farklı doğal surfaktan preparatının klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 161-166.
89. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol* 2004; 31: 613-628.
90. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
91. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17.
92. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
93. Speer CP. Inflammation and Bronchopulmonary Dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(5): 354-62.
94. Inwald DP, Costeloe K, Murch SH. High concentrations of GRO-alpha and MCP-1 in brochoalveolar fluid of infants with respiratory distress syndrome after surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: 234-35.
95. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.

96. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 656-66.
97. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93: 712-18.
98. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128: 464-69.
99. Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and chorioamnionitis: The inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 433-6.
100. Aprino C, Argenzio L, Ticconi L, Di Paolo, A., Stellin, V, Lopez L. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Ist super sanita* 2005; 41: 229-37.
101. Levene MI. Causes and prevention of perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
102. Dammann O, Alfred EN, Veelken N. Increased risk of spastic diplegia among very low birth weight children after preterm labor or prelabor rupture of membranes. *J Pediatr* 1998; 132: 531-35.
103. Fukuda S, Kato T, Kakita H, Yamada Y, Hussein MH, Kato I, Suzuki S, Togari H. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2006; 117: 1-8.
104. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002; 22: 106-32.
105. Verma U, Tejani N, Klein S, M.R. Reale, D. Beneck, R. Figueroa. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 275-81.

106. Saliba E, Rousset C, Potin J, et al. Inflammation, cytokines and perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 291-302.
107. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, Tanganelli P, Buonocore G, Bracci R. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 138: 101-04.
108. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokines concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358: 699-1700.
109. Dammann O, Leviton A. Inflammatory brain damage in preterm newborns dry numbers, wet lab, and causal inferences. *Early Hum Dev* 2004; 79:1-15.
110. Oygur N. Nekrotizan Enterokolit. Yurdakok M, Erdem G (eds). *Neonatoloji*. 2.Baski. Alp Ofset I. 2004. p.552-6.
111. Cetinkaya M, Koksall N. Nekrotizan Enterokolit. *Guncel Pediatri* 2004;2:146-51.
112. Arnold M, Moore SW, Sidler D, Kirsten GF. Long-term outcome of surgically managed necrotizing enterocolitis in a developing country. *Pediatric Surgery* 2010; 6: 355-60.
113. Lin PW, Stoll BJ Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006; 368: 271–1283.
114. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, GonzalezCrussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 6-23.
115. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 459-70.
116. Martin C, Walker W. Intestinal immune defences and inflammatory response in necrotizan enterecolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 369-77.
117. Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterecolitis. *Shock* 2006; 25: 329-37.

118. Dimmit RA, Lawrance R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *American Academy of Pediatrics* 2001; 2: 10-7.
119. Reynold JD. Retinopathy of prematurity. In Olitsky SE, Nelson LB eds. *Pediatric Ophthalmology Philadelphia: W.B Saunders Co*, 1991; 9 (21): 303-339.
120. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-9.
121. Arsan S. Prematüre Retinopatisi. *T Klin Pediatri* 2004; 2: 382-6.
122. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica Suppl* 2002; 91: 26-8.
123. Wilkinson- Berka JL, Alousis NS, Kelly DJ, et al. COX 2 inhibition and retinal angiogenesis in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 974-9.
124. Brook PC, Clark RAF, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin Xvb3 for angiogenesis. *Science* 1994; 264: 563-71.
125. Şener EC. Göz Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (eds). *Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I.* 2004: 856-84.
126. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology *Neo Reviews* 2001; 2: 153-66.
127. Kanski JJ. Retinopathy of Prematurity. In: Kanski JJ (eds). *Clinical Ophthalmology. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994: 374-6.*
128. Neville LF, Mathiak G, Bagasra O. The immunobiology of interferon gamma inducible protein 10 kD (IP-10): A novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 207–219.
129. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 40–49.
130. Strieter RM, Burdick MD, Gomperts BN, Belperio JA, Keane MP. CXC chemokines in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 593–609.

131. Nagaoka K, Nojima H, Watanabe F, Chang KT, Christenson RK, Sakai S, Imakawa K. Regulation of blastocyst migration, apposition, and initial adhesion by a chemokine, interferon gamma-inducible protein 10 kDa (IP-10), during early gestation. *J Biol Chem* 2003; 278: 29048–29056.
132. Sarris AH, Broxmeyer HE, Wirthmueller U, Karasavvas N, Cooper S, Lu L, Krueger J, Ravetch JV. Human interferon inducible protein 10: Expression and purification of recombinant protein demonstrate inhibition of early human hematopoietic progenitors. *J Exp Med* 1993; 178: 1127–1132.
133. Sasaki S, Yoneyama H, Suzuki K, Suriki H, Aiba T, Watanabe S, Kawauchi Y, Kawachi H, Shimizu F, Matsushima K, et al. Blockade of CXCL10 protects mice from acute colitis and enhances crypt cell survival. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3197–3205.
134. Liu L, Callahan MK, Huang D, Ransohoff RM. Chemokine receptor CXCR3: An unexpected enigma. *Curr Top Dev Biol* 2005; 68: 149–181.
135. Gasperini S, Marchi M, Calzetti F, Laudanna C, Vicentini L, Olsen H, Murphy M, Liao F, Farber J, Cassatella MA. Gene expression and production of the monokine induced by IFN-gamma (MIG), IFN-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC), and IFN-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokines by human neutrophils. *J Immunol* 1999; 162: 4928–4937.
136. Park C, Lee S, Cho IH, Lee HK, Kim D, Choi SY, Oh SB, Park K, Kim JS, Lee SJ. TLR3-mediated signal induces proinflammatory cytokine and chemokine gene expression in astrocytes: Differential signaling mechanisms of TLR3-induced IP-10 and IL-8 gene expression. *Glia* 2006; 53: 248–256.
137. Hoffmann A, Levchenko A, Scott ML, Baltimore D. The IkappaB-NF-kappaB signaling module: Temporal control and selective gene activation. *Science* 2002; 298: 1241–1245.
138. Muehlinghaus G, Cigliano L, Huehn S, Peddinghaus A, Leyendeckers H, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A, Arce S, Manz RA. Regulation of CXCR3 and CXCR4 expression during terminal differentiation of memory B cells into plasma cells. *Blood* 2005; 105: 3965–3971.

139. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998; 187: 129–134.
140. Trebst C, Ransohoff RM. Investigating chemokines and chemokine receptors in patients with multiple sclerosis: Opportunities and challenges. *Arch Neurol* 2001; 58: 1975–1980.
141. Lit LC, Wong CK, Tam LS, Li EK, Lam CW. Raised plasma concentration and ex vivo production of inflammatory chemokines in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 209–215.
142. Narumi S, Tominaga Y, Tamaru M, Shimai S, Okumura H, Nishioji K, Itoh Immunol 1997; 158: 5536–5544.
143. Uguccioni M, Gionchetti P, Robbiani DF, Rizzello F, Peruzzo S, Campieri M, Baggiolini M. Increased expression of IP-10, IL-8, MCP-1, and MCP-3 in ulcerative colitis. *Am J Pathol* 1999; 155: 331–336.
144. Christen U, Von Herrath MG. IP-10 and type 1 diabetes: A question of time and location. *Autoimmunity* 2004; 37: 273–282.
145. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Romagnani P, Ferrari SM, Barani L, Ferrannini E, Serio M. Increase of interferon-gamma-inducible CXC chemokine CXCL10 serum levels in patients with active Graves disease, and modulation by methimazole therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 189–195.
146. Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kD protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2730–2741.
147. Wickham S, Lu B, Ash J, Carr DJ. Chemokine receptor deficiency is associated with increased chemokine expression in the peripheral and central nervous systems and increased resistance to herpetic encephalitis. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 51–59.

148. Yang J, Richmond A. The angiostatic activity of interferoninducible protein-10/CXCL10 in human melanoma depends on binding to CXCR3 but not to glycosaminoglycan. *Mol Ther* 2004; 9: 846–855.
149. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. CXC chemokines in angiogenesis related to pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122: 298–301.
150. Feldman AL, Friedl J, Lans TE, Libutti SK, Lorang D, Miller MS, Turner EM, Hewitt SM, Alexander HR. Retroviral gene transfer of interferon-inducible protein 10 inhibits growth of human melanoma xenografts. *Int J Cancer* 2002; 99: 149–153.
151. Pertl U, Luster AD, Varki NM, Homann D, Gaedicke G, Reisfeld RA, Lode HN. IFN-gamma-inducible protein-10 is essential for the generation of a protective tumor-specific CD8 T cell response induced by single-chain IL-12 gene therapy. *J Immunol* 2001; 166: 6944–6951.
152. Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, Wong E, Cheng FW, Fok TF. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem* 2006; 52: 1181–1189.
153. Introna M, Alles VV, Castellano M, Picardi G, Gioia L, Bottazzai B, Peri G, Breviario F, Salmona M, DeGregorio L, Dragani TA, Srinivasan N, Blun TL, Hamilton TA, Mantovani A. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996; 87: 1862-1872.
154. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, Bokstrom H, Holst RM, Nikolaitchouk N, et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 423–31.
155. Balda HS, Alojipan LC, Andrews BF. Premature rupture of membranes and its effect on the newborn. *Pediatr Clin North Am* 1977; 24: 491.

156. Milner HM, Hill GB, Welt SI, Pupkin MJ. Bacterial colonization of amniotic fluid in the presence of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 451.
157. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clinics In Perinatology* 1991; 18: 2.
158. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaren S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285–291.
159. Urgancı N, Demirkıran F, Kayaalp N, Aka N, Erken Membran rüptürünün fetal ve neonatal etkileri. *Anatolian J Gynecol Obst* 1993, 3: 25-29.
160. Schultz C, Temming P, Bucsky P, Gopel W, Strunk T, Hartal C Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 130–136.
161. Ng PC, Lam HS Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125–131.
162. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 535–544.
163. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176–180.
164. Chen HL, Hung CH, Tseng HI, Yang RC Plasma IP-10 as a predictor of serious bacterial infection in infants less than 4 months of age. *Journal of Tropical pediatrics* 2008; 55: 103-108.
165. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 241–9.
166. Manes TD, Pober JS, Kluger MS. Endothelial cell-T lymphocyte interactions: IP-10 stimulates rapid transendothelial migration of human effector but not

- central memory CD4⁺ T cells. Requirements for shear stress and adhesion molecules. *Transplantation* 2006; 82: 9–14.
167. Fotopoulos S, Mouchtouri A, Xanthou G, Lipsou N, Petrakou E, Xanthou M. Inflammatory chemokine expression in the peripheral blood of neonates with perinatal asphyxia and perinatal or nosocomial infections. *Acta Paediatr* 2005; 94: 800–806.
168. Cole A, Ganz T, Liese A, Burdick M, Liu L, Strieter R. Cutting edge: IFN-inducible ELR7 CXC chemokines display defensin-like antimicrobial activity. *J Immunol* 2001; 167: 623–7.
169. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: 221–227.
170. Whitsett J A, Rice WR, Warner BB. Acute respiratory disorders. In Mhairi G, MacDonald, Mary M.K. Seshia, Martha D. Mullett (editors). *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of The Newborn*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin, 2005; 553- 57.
171. Ghezzi F, Gomez R, Romero R, et al. Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 78: 5–10.
172. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 825–830.
173. Kallapur SG, Jobe AH, Ikegami M, et al. Increased IP-10 and MIG expression after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 779–786.
174. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor- α in necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 116: 960-64.

175. Birk D, Berger D, Limmer J, Beger HG. Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative procedure in necrotizing enterocolitis? *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396: 24-6.
176. Ramognoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, Vento G, Antinori A, and Tortorolo G. Plasma levels of IL-6 and IL-8 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Paediatr* 2001; 16: 345-50.
177. Goepfert AR, Andrews WW, Waldemar C, C, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Umbilical Cord plasma Interlukin 6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1375-81.
178. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, Al-Nakib L, Rutherford MA, Battin M, Roberts I, Edwards AD. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 17; 358: 1699-700.
179. Davies JK, Gibbs RS. Obstetric factors associated with infections in the fetus and newborn infant. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (editors). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6 th ed, Elsevier, USA; 2006; 60-87.
180. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. *JAMA* 2000; 284:1417-24.
181. Kaukola T, Satyaraj E, Patel DD, et al. Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum. *Ann Neurol*. 2004; 55: 186–194.
182. Moyo SR, Hagerstrand I, Nystrom L, et al. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996; 54: 115–123.

