

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİMDALI

YENİDOĞANDA İNFLAMASYON MARKERLARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semiha Tutar

Danışman: Prof. Dr. Özkan ALATAŞ

ESKİŞEHİR, Mart 2006

KABUL VE ONAY YAZISI

Semiha TUTAR' ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı “Yenidoğanda İnflamasyon Markerları” başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği' nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “KABUL” edilmiştir.

15.03.2006

Prof. Dr. Ömer ÇOLAK
JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Arif AKŞİT
ÜYE

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
ÜYE

Doç. Dr. Güngör KANBAK
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Emine SUNAL
ÜYE

Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu' nun
18.04.2006 Tarih ve 663/2055 Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Ferruh YÜCEL
Sağ. Bil. Enst. Müdürü

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ – AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Yenidoğanda İnflamasyon.....	3
2.1.1. İnflamasyon.....	3
2.1.2. Sitokinler ve IL-8.....	9
2.1.2.1.Sitokinler.....	9
2.1.2.1.1.IL-8.....	10
2.1.3.CRP ve hsCRP.....	13
2.1.4. MPO.....	15
3. MATERYAL – METOD.....	16
3.1. MATERYAL.....	16
3.1.1. Olguların Seçimi.....	16
3.1.2. Çalışma Protokolü.....	16
3.2. METODLAR.....	17
3.2.1. IL-8 Ölçümü.....	17
3.2.2. MPO Ölçümü.....	18
3.2.3. hsCRP Ölçümü.....	20
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20

4. BULGULAR.....	21
4.1. IL-8 Sonuçları.....	22
4.2. hsCRP Sonuçları.....	23
4.3. MPO Sonuçları.....	24
4.4. Annelerin Sağlık Durumuna Göre Karşılaştırma.....	25
5. TARTIşMA.....	27
6. SONUÇ.....	34
VERİ TABLOLARI.....	35
KAYNAKLAR.....	39
ZGEMIş.....	45

ÖZET

Doku hasarı veya vücudun patojen mikroorganizmalar tarafından hücumu uğraması, organizmada lokal ve sistemik olaylar oluşturmaktadır. Zedelenmeye karşı oluşan bu cevaba inflamasyon denir. İnflamasyon, aterosklerotik hastalıklar, romatoid artrit ve myokard infarktüsü patofizyolojisinde önemli rol oynar.

İnflamasyon mediatörlerinin etkisiyle kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve fonksiyonlarda azalma semptomları oluşmaktadır.

Biz bu çalışmada doğum şekline göre (vajinal doğum n: 27, sezeryan doğum n: 36) yenidoğan serumlarında, inflamasyon markerlarından interleokin-8 (IL-8), high sensitif C-reaktif protein (hsCRP) ve miyeloperoksidaz (MPO) düzeylerini çalıştık.

IL-8 ve hsCRP düzeyleri gruplara göre farksızdı. Vajinal yolla doğan bebeklerde MPO düzeyleri, sezeryanla doğanlara göre yüksekti.

Sonuç olarak inflamasyon markerlarının doğum şekline göre farklılık gösterebileceği bulunmuştur. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, yenidoğan, IL-8, hsCRP, MPO

SUMMARY

After tissue injury or invasion by microorganisms, a cascade of systemic and local events is triggered. This generalized response to injury is referred to as an inflammatory response. Inflammation plays a key role in the pathophysiology of atherosclerotic disease, rheumatoid arthritis and myocardial infarction.

Color (heat), rubor (redness), tumor (swelling), dolor (pain), functio laesa (loss of function) taken form with the mediators of inflammation.

In this study we studied the levels of interleukin-8 (IL-8), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and myeloperoxidase (MPO) which are inflammation markers in the blood of the newborn according to mode of delivery (spontaneous vaginal delivery n:27, cesarean section n:36).

Serum IL-8 and hsCRP levels were not different in groups. But Serum MPO levels were higher in vaginal delivery than cesarean section.

In the results, it was found that the inflammation markers may be change with the mode of delivery. Future studies are needed to understand this mechanisms.

Key words: Inflammation, newborn, IL-8, hsCRP, MPO

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. IL-8 serum konsantrasyonları

ŞEKİL 2. hsCRP serum konsantrasyonları

ŞEKİL 3. MPO enzim aktivitesi

ŞEKİL 4. hsCRP serum konsantrasyonları

ŞEKİL 5. IL-8 serum konsantrasyonları

ŞEKİL 6. MPO enzim aktivitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE 1. Sitokin ve koloni stimüle edici faktörlerin özellikleri

ÇİZELGE 2. Grupların, doğum ağırlığı, Apgar skorları, gestasyonel yaş, baş ve boyun çevresi, ateş, dakikadaki nabız ve solunum sayısına göre karşılaştırılması

ÇİZELGE 3. Gruplar arası IL- 8 serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

ÇİZELGE 4. Gruplar arası hsCRP serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

ÇİZELGE 5. Gruplar arası MPO serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

ÇİZELGE 6. Anne sağlık durumuna göre grupların hsCRP, IL-8 ve MPO serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

ÇİZELGE 7. Sezeryan doğum grubundaki bebeklerin cinsiyetleri, APGAR 1. ve 5. dak. değerleri, gestasyonel yaşları (GY), vücut ağırlığı, boy ve anne sağlık durumları

ÇİZELGE 8. Vajinal doğum grubundaki bebeklerin cinsiyetleri, APGAR 1. ve 5. dak. değerleri, gestasyonel yaşları (GY), vücut ağırlığı, boy ve anne sağlık durumları

ÇİZELGE 9. Sezeryan doğum grubundaki bebeklerin hsCRP, IL-8 ve MPO değerleri

ÇİZELGE 10. Vajinal doğum grubundaki bebeklerin hsCRP, IL-8 ve MPO değerleri

KISALTMALAR DİZİNİ

CRP: C reaktif protein

CSF: Koloni stimulan faktör

hsCRP: High sensitif C reaktif protein

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HOCl: Hidrokloröz asit

IFN: İnterferon

IgG: İmmunglobulin G

IL: İnterlökin

IL-8: İnterlökin 8

G-CSF: Granülosit koloni stimulan faktör

MPO: Miyeloperoksidaz

NAF: Nötrofil aktivatör faktör

NAP-1: Nötrofil aktivasyon protein-1

NK: Naturel killer

PGE₂: Prostoglandin E 2

RES: Retikuloendotelial sistem

RDS: Respiratuvar distres sendrom

SAA: Serum amiloid A

SD: Sezeryan doğum

TNF- α : Tümör nekroz faktör α

VD: Vajinal doğum

1. GİRİŞ – AMAÇ:

İnflamasyon, organizmanın zararlı ve yabancı yıkıcı etkilere karşı verdiği, birçok hücre ve mediatörlerin karıştığı doğal bir savunma mekanizmasıdır. Ateroskleroz, miyokard infarktüsü, romatoid artrit, yenidoğan akciğer hastalığı, sepsis, menenjit gibi ciddi hastalıkların patogeneğinde önemli yere sahiptir (22).

İnflamatuvar reaksiyonlarda, o bölgede salınan mediyatörlerin etkisiyle kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve fonksiyonlarda azalma semptomları ortaya çıkmaktadır (22).

İnflamasyon reaksiyonlarında nötrofiller, makrofajlar, sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi) ve akut faz reaktanları (CRP, SAA, fibrinojen) ve diğerleri gibi pek çok mediatör rol almaktadır (22).

Yenidoğanda en önemli inflamasyon sebebi enfeksiyonlardır ve en önde gelen morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır (40).

İnflamasyonda önemli fonksiyona sahip olan nötrofillerin, kemotaksi, agregasyon ve şekil değiştirme yetenekleri neonatal dönemde yetersizdir (6,14,40). Premature bebeklerde kemotaksi yetersizliği daha da belirgindir. Kemotaksi, erişkin düzeyine 2 yaş civarında erişir (14). Sağlıklı yenidoğanların nötrofillerinin opsonizasyon, fagositoz ve öldürebilme işlevleri erişkinlerinkine benzerdir, ancak hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve sepsis gibi ağır hastalık durumlarında mikrobisidal aktivitenin bozulduğu gösterilmiştir (6).

Diğer inflamasyon faktörlerinden monositlerin dolaşımdaki düzeyleri yenidoğanda normaldir. Ancak retikuloendotelial sistemdeki (RES) makrofaj kitlesi ve fonksiyonu azalmıştır. Monosit kemotaksisi bozulmuş olmasına rağmen erişkinlerdeki gibi mikroorganizmayı fagosite eder ve öldürebilir (6).

Yenidoğan T hücreleri IL-2 sentez ederler. Yüksek afiniteli IL-2 reseptörleri eksprese eder ve erişkin T hücrelerine benzer şekilde mitojen ve allojeneik hücrelere yanıt olarak proliferer olur. Bu bulgular, neonatal T hücrelerinde IL-2 aracılığıyla olan otokrin ve parakrin proliferasyonun tam olduğunu göstermektedir. TNF- α sentezi erişkine oranla önemsiz derecede azalmıştır. Ancak IL-3, IL-4, IL-5 ve INF- γ belirgin şekilde azalma göstermiştir. Amnionitli annelerden doğan term ve preterm yenidoğanların periferik kanında bol miktarda IL-8 saptanmıştır. Bu da IL-8' in yapısının yenidoğanlarda normal olduğunu göstermektedir (14).

CRP' nin transplasental geçişi minimaldir ve konsantrasyonu gestasyonel yaşa göre farklılık göstermez (6,14). Yenidoğan bebek, doğumu izleyen dakika, saat ve günlerde vücudunun hemen tüm sistemlerini içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler ile ortama uyum sağlamak zorundadır. Birçok yenidoğanda dış ortama uyum güçlükleri, bu dönemde morbidite ve mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır (40).

Bu tez çalışmasında, doğum biçiminin (sezeryan veya normal spontan vajinal doğum), inflamasyon markerlarının düzeyi üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda yeni doğanların kordon kanından elde edilen serum örneklerinde IL-8 ve hsCRP düzeyleri ile MPO aktivitelerinin belirlenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞANDA İNFLAMASYON

2.1.1. İNFLAMASYON

İnflamasyon, lokal zedelenmeye karşı canlı dokunun reaksiyonudur. Bakteri, travma, kimyasal maddeler, aşırı sıcak ve inflamasyon mediatörlerinin salınımını uyaran sinek ısırması vb. gibi diğer olaylar nedeniyle zedelenen dokudan salgılanan çeşitli maddeler, lokal ve bazen sistemik sekonder değişiklikler ortaya çıkarır. Tüm doku değişikliklerine inflamasyon denir (22). Bu lokal zedelenme, vasküler ve hücresele yanıtla yol açarak plazmadan ve lokal hücrelerden çok sayıda değişik inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açar (30).

İnflamasyonun temel amacı; etkenin tahribi, yoğunluğunun azaltılması, etkenin bulunduğu yerde sınırlı tutulması, dokudan atılması ve kontrol sağlandıktan sonra doku hasarının tamir ederek normale dönülmesini sağlamaktır. Onarım, inflamasyonun erken döneminde başlar ve etkenin nötralizasyonundan sonra da devam eder. İnflamatuvar reaksiyon, organizmanın çeşitli etkenlere karşı direncini ve sağlıklılığını sürdürmesini sağlar. Romatoid artrit, anaflaktik reaksiyon ve otoimmün rahatsızlıklar gibi hastalıkların patogenezinde de kontrol edilemeyen inflamatuvar reaksiyonlar önemli rol oynar (30).

İnflamasyon ilk kez M.S. 1. yy' da Cornelis Celsus tarafından rubor (yerel kızarıklık), tumor (yerel şişlik), color (yerel ısı artışı), dolor (yerel ağrı) olarak tanımlamıştır. Daha sonra Virchous tarafından "functio laesa" olarak fonksiyon kaybı da beşinci klinik bulgu olarak ilave edilmiştir (22,30). 1882' de Rus biyolog Elie Matchnikoff, fagositozu tanımlamış ve daha sonra mikroorganizmalara karşı savunmada hem sellüler (fagosit), hem de serum faktörlerinin (antikor) kritik

önemi ortaya çıkmıştır. Yaptıkları bu çalışmalar Matchnikoff ve Paul Erlich' e 1908 Nobel ödülünü kazandırmıştır.(22)

İnflamasyonun özellikleri: 1) erken dönemde lokal kan damarlarında vazodilatasyona bağlı kan akımı artışı 2) kapiller permeabilitenin artması ile büyük miktarda sıvının interstisyel aralığa sızması 3) interstisyel aralıktaki sıvının, kapillerden sızan fazla miktardaki fibrinojen ve diğer proteinler nedeniyle pıhtılaşması 4) çok sayıda granülosit ve monositin dokuya göçü 5) dokunun şişmesi. Bu reaksiyona neden olan ürünlerden bazıları histamin, bradikinin, serotonin, prostoglandin, kompleman sisteminin çeşitli reaksiyon ürünleri, kan pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri ve uyarılmış lenfosit, monosit, makrofaj ve trombositlerden salınan, sitokin diye adlandırılan hormonal maddelerdir (23,40).

Başta nötrofil ve monositler olmak üzere lökositlerin birikimi inflamatuvar reaksiyonun en önemli özelliğidir. İnflamasyonun nedeni bir enfeksiyon ise, ilk savunma hattı doku makrofajlarıdır. İnflamasyon başladıktan sonra dakikalar içinde dokuda var olan makrofajlar, deri altı dokudaki histiyositler, akciğerdeki alveoler makrofajlar, beyindeki mikroglialar ve diğerleri hemen fagositik aktivitelerine başlarlar. İnflamasyon mediatörleri ve mikroorganizmalardan kaynaklanan faktörler, bu hücreleri uyararak yapısal değişiklikleri başlatır ve hücreler aktive olur. Aktive olan makrofajlar, buldukları RES dokusundan ayrılarak hareketli hale gelirler ve inflamasyon bölgesine ulaşarak enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluştururlar. İnflamasyon başladıktan sonra ilk saat içinde çok sayıda nötrofil kandan inflamasyon bölgesine doğru yayılmaya başlar (22). Kandaki nötrofil miktarı normalde μl ' de 4000- 5000 iken inflamasyonda 15.000- 25.000' e çıkar. Buna "nötrofili" denir (22,30).

İnflamasyona bağlı olarak lökositlerdeki değişiklikleri; 1) marjinyasyon, 2) adhezyon, 3) kemotaktik uyarıya doğru migrasyon, 4) fagositoz ve intrasellüler degradasyon 5) lökosit ürünlerinin ekstrasellüler salınımı olarak sıralanabilir (30).

1) MARJİNASYON: İnflamasyon bölgesinde açığa çıkan ürünler kapiller endotelin iç yüzünü değiştirerek nötrofillerin inflamasyon bölgesinde kapiller duvarına yaklaşmasına neden olur. Bu etkiye marjinasyon denir (23).

2) ADHEZYON: Hücre adhezyon molekülleri, hemen hemen tüm hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen, glikoprotein moleküllerinden oluşan bir gruptur. Adhezyon molekülleri, hücreleri, özellikle de lökositleri birbirlerine, endotel hücrelerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmalarını sağlayan yüzey proteinleridir. Bu moleküller inflamasyonda, inflamatuvar reaksiyonun olduğu bölgeye gelen lökositlere bağlanarak endotel aralarından kolaylıkla geçmelerini sağlarlar (23).

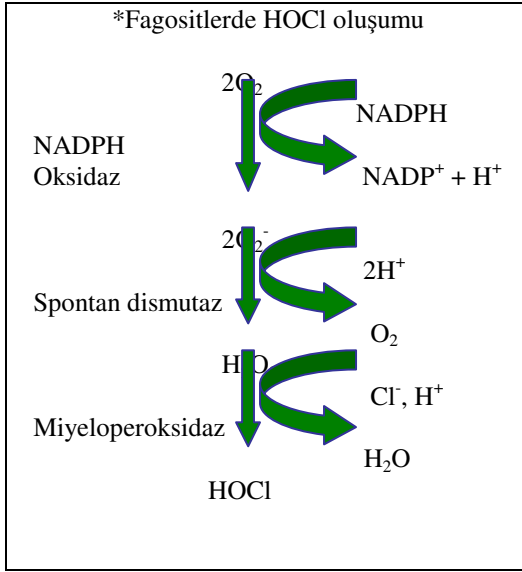
3) KEMOTAKSİS ve MİGRASYON: Adhezyonu takiben lökositler endotel yüzeyi boyunca hareket eder, psödopodlarını hücre aralıklarına sokarlar, önce endotelle bazal membran arasına ve daha sonra bazal membranı da geçerek ekstravasküler boşluğa giderler (23,30). İnflamatuvar olayda rol alan kemotaktik özelliğe sahip IL-8 ve IL-1 gibi sitokinler ve bazı proteinler kimyasal maddeler etkisiyle nötrofillerin inflamasyon bölgesine migrasyonuna sebep olur. Kimyasal etkileşimler sonucu oluşan migrasyona kemotaksis denir (30).

4) FAGOSİTOZ: Mikroorganizmaların veya yabancı maddelerin görevli fagositler tarafından alınarak parçalanması ve sindirilmesi olayıdır (17,41). Serbest radikal oluşumunun sorumlu olduğu oksidatif mekanizmalar ve çoğu lökosit granüllerinden salınan bakterisid etkili sitokinlerin rol aldığı oksidatif olmayan mekanizmaların birlikte çalıştığı bir biyokimyasal süreçtir (17). Fagositik özelliğe sahip hücreler monositler, doku makrofajları ve nötrofillerdir. Fagositozda dışarıdan alınan maddeler hücreye ve dokuya zararlı maddelerdir. Bakteri, virüs, hücre parçaları, ölü dokular ve büyük zararlı maddeler fagositozla fagosit içine alınır ve burada lizozomların parçalayıcı maddelerinin de katılımıyla parçalanır (30).

İnflamasyonda rol alan nötrofil ve monositlerin en önemli fonksiyonu fagositozdur. Monositlerden ve makrofaj sistemini oluşturan diğer hücrelerden (dokularda; histiyosit, kanda; monosit, santral sinir sisteminde; mikroglia, lenf yumrusu, dalak, karaciğer ve kemik iliği sinozoidleri) kökalan makrofaj çok daha yüksek fagositik yeteneğe sahiptir ve nötrofillerin yuttuğu parçacıklardan beş kat daha fazla parçacık yuttukları görülür. Nötrofiller bakterilerden daha büyük parçacıkları fagosite edemezler. Makrofajlar nekrotik dokuyu nötrofillerden daha çok fagosite ederler (23,41).

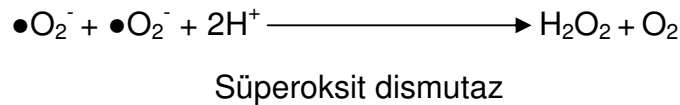
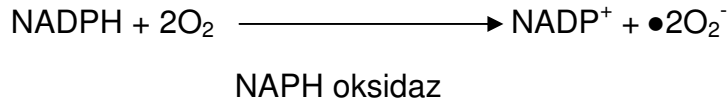
Lökositler, fagosite edecekleri maddeler hakkında seçicidirler. Vücudun fagositozu kolaylaştıran yardımcı molekülleri vardır. Fagosite edilecek bazı maddeler “opsonin” adı verilen bir globulin molekülü (IgG- C3b kompleksi) ile birleştirilirler. Bu birleşme sonrasında fagositin yabancı maddeyi tanınması kolaylaşır. Bu birleşmeye “opsonizasyon” denir (23,30,41).

Fagositik hücre, yabancı maddeyle karşılaştığında öncelikle pseudopod (yalancı ayak) salarak mikroorganizmayı sarar ve içeriye doğru girinti yapan hücre membranı ile çevrili bir vakuol halinde hücre içine alır (fagositik vakuol; sindirim vakuolu). Lökositin sitoplazmasında membranla çevrili ve proteolitik enzimle dolu birçok granül bulunmaktadır (lizozom). Fagositik vakuole yakın bulunan granüllerin membranı vakuol membranı ile kaynaşır ve granül içeriği vakuol içine boşalır (degranülasyon). Fagositozis ve degranülasyon ile birlikte lökositin metabolik aktivitesi birdenbire artar. Glukoz kullanımı, laktik asit yapımı, fosfolipid yıkımı ve yapımı artmıştır. O₂ kullanımı büyük ölçüde artar. Fagositler sindirim enzimlerinden başka bakterisid maddelerde taşırlar ve bakterilerin çoğalıp fagosite zarar vermesine meydan vermeden yok edilmesini sağlarlar. Nötrofil granülleri miyeloperoksidaz (MPO) adı verilen bir enzim taşırlar. Bu enzim lökositlerden başka vücudun hiçbir hücresinde yoktur (41).



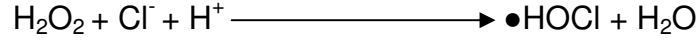
Nötrofillerde bulunan antimikrobiyal sistemler; MPO, bir halojen (klorid iyonu veya bromid) ve H_2O_2 ' den oluşur. MPO ve halojen bileşikler fagosit içinde mevcutken, H_2O_2 fagositoz esnasında meydana gelir (9). H_2O_2 , artmış O_2 kullanımına bağlı olarak oluşmaktadır. Fagositik hücreler bakterileri fagosite ettiğinde, fagozom membranında lokalize olmuş NADPH oksidaz aracılığıyla solunum patlaması (respiratory burst) adı verilen bir

süreç gerçekleşir (7). Solunum patlamasından sorumlu, elektron taşıma zinciri sisteminde yer alan NADPH oksidaz ve sitokrom b_{558} O_2 ' nin süperoksit anyona tek e^- indirgenmesini sağlar. NADPH oksidaz dinlenme halindeki fagositik hücrelerde etkin olmayıp çeşitli ligandların (kemotaktik peptitler gibi) plazma zarındaki almaçlarla temas etmesiyle aktif hale geçer. Sistem fagositik hücrelerin plazma zarında yerleşiktir. NADPH pentoz fosfat döngüsü tarafından üretilir ve bu döngünün etkinliği fagositoz sırasında belirgin şekilde artar (39). Solunum patlaması sırasında oluşan süperoksit moleküllerinden, spontan dismutasyon reaksiyonu sonucu hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur (17,39).



H_2O_2 daha sonra miyeloperoksidaz tarafından kullanılır veya glutatyon ya da katalaz etkisiyle yok edilir (39).

Nötrofillerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan miyeloperoksidaz enzimi H_2O_2 ve Cl^- kullanarak hipokloröz asit ($\bullet HOCl$) oluşturur (17,39). $\bullet HOCl$, lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır (17).



MPO

Fagositoz ile meydana gelen morfolojik ve biyokimyasal olaylar, mikroorganizmanın ölümüyle sonuçlanır (41).

Yeni doğan bebeklerde lökositlerin fagositik aktivitelerinin az olduğu hakkında yayınlar vardır. Mc. Cracken ve Eichen yaptıkları incelemede, yeni doğan bebeklerde lökosit fagositik aktivitesini normal düzeyde bulmuşlardır. Ancak kanın opsonik aktivitesinin, bebeğin doğum ağırlığıyla ilişkili olduğunu; üç kilodan az olarak doğanlarda bu aktivitenin düşük olduğunu bildirmişlerdir (14,41).

5) LÖKOSİTLERİN EXTRASELLÜLER SALINIMI: Nötrofiller ve makrofajlar çok sayıda bakteri ve nekrotik dokuyu yuttuğunda, nötrofillerin tamamı ve makrofajların az bir kısmı ölür. Günler sonra inflamasyonlu dokuda, içinde değişen miktarlarda nekrotik doku parçaları, ölü nötrofiller, ölü makrofajlar ve doku sıvısı bulunduran bir kavite oluşur. Bu karışım "irin (püye)" olarak bilinir. Nötrofil ölümüyle açıkta kalan nötrofil enzimi miyeloperoksidaz (MPO) püye yeşil rengi veren maddedir. İnflamasyon bastırıldıktan sonra, püydeki ölü hücreler ve nekrotik doku, günler içinde otolize uğrar ve son ürün genellikle doku harabiyetinin belirtilerinin çoğu kayboluncaya kadar çevredeki dokular tarafından absorbe edilir (23).

2.1.2. SİTOKİNLER VE IL-8

2.1.2.1. SİTOKİNLER

Sitokinler immun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için, uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20 -30 kD ağırlığında peptid ve glikoprotein yapısında maddelerdir. İnflamasyon olayında akut faz proteinlerinin oluşumunda esas mediatörlerdir. İnflamasyonda en önemli mediatörler IL-1, IL-6, TNF- α ve IL-8' dir (21,27,30).Otokrin, parakrin ve endokrin etkileriyle immun sistem hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarırlar (40).

Rekombinant DNA teknolojisiyle 100' den fazla sitokin tanımlanmıştır. Önemli bazı sitokinler Çizelge 1' de gösterilmiştir (14).

Aktive olmuş T lenfositleri tarafından sentezlenen sitokinler "lenfokin", aktive monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenenler "monokin" ve lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokinler de "interlökin" olarak isimlendirilir.

Temel proinflamatuvar sitokinler; IL-1, TNF- α ve IL-6

Temel antiinflamatuvar sitokinler; IL-1a, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 ve IL-13

Kemokinler: IL-8 (40).

Yenidoğanda karşılaşılan en önemli inflamatuvar reaksiyonlar, bakteriyel kaynaklı sepsis durumlarıdır. TNF- α gibi bazı sitokinler, sepsisin erken tanısı için kullanılabilir. Son zamanlarda IL-6 ve IL-8' de sepsis erken tanısı için kullanılmaya başlanmıştır. IL-6 hem intrauterin hem de postnatal sepsiste artar. Amnios sıvısında IL-6 artışı korioamnionit lehine kabul edilebilir. Kordon kanındaki artış intrauterin infeksiyonu gösterir. Doğumdan sonra konjenital pnömoni, sepsis, nekrotizan enterekolit veya evre II-IV intrakranial kanama gelişen yenidoğanların

kordon kanında IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (34). IL-6, inflamatuvar uyarıya yanıt olarak monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınır. Karaciğerde CRP, fibrinojen ve serum amiloid A protein gibi akut faz reaktanlarının yapımını uyarır. Bu nedenle serumda CRP artışından daha önce yükselmesi beklenir(15).

IL-1 reseptör antagonisti de bakteriyemiden 2-4 saat sonra serumda artar ve 24 saat yüksek kalır (15).

Çözünür IL-2 reseptörleri de sepsis tanısı için kullanılabilir ancak tanı için sensitivitesi yüksek değildir (15).

Koloni stimulan faktörlerin (CSF) düzeyi gestasyon yaşı, doğum şekli, beslenme durumu, hipertansiyon, annenin steroid tedavisi ve infeksiyon gibi çok değişik faktörlerden etkilenir. Doğumdan sonraki 7-12. saatlerde granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) düzeyi en yüksek seviyesine ulaşır ve birlikte nötrofiller de zirve noktasına erişir. Sepsisli bebeklerde bu maksimal düzey daha yüksek bulunur (15).

2.1.2.1.1. IL-8: Tüm immün sistem hücreleri tarafından sentezlenen 8 kDa ağırlığında protein yapıda bir moleküldür, Akut inflamasyon bölgesine nötrofilleri, bazofilleri ve bazı T hücrelerini çekebilme yeteneğine sahip bir kemokindir (30,35,47). Bu sebeple IL-8 genelde Nötrofil Aktivasyon Protein (NAP-1) (33) veya Nötrofil Aktivatör Faktör (NAF) (53) olarak isimlendirilir.

Otoimmün hastalıklarda proinflamatuvar etkiler gösterir (8). Kistik fibrosis, idiyopatik pulmoner fibrosis ve romatoid artrit gibi inflamasyon kaynaklı pek çok hastalıkta IL-8 serum seviyesi yükselmektedir (15).

IL-8, nötrofil aktivasyon ve migrasyonunda önemli düzenleyici bir faktör olmasına rağmen, neonatal çalışmalarda IL-8 ile ilgili çok az bilgi vardır.

ÇİZELGE 1. Sitokin ve koloni stimüle edici faktörlerin özellikleri (14)

Adı	Kaynak hücre	Majör biyolojik etkiler	Neonatal hücrelerde yapım özellikleri
IL-1 (lenfosit aktive edici faktör, endojen pirojen)	Birçok hücre; mononükleer fagositler ana kaynak	Ateş, inflamatuvar yanıt, T hücre ve B hücre büyümesinde kofaktör, kemik iliği kök hücre büyüme ve çoğalması	Normal (term ve preterm)
IL-2 (T hücre büyüme faktörü)	T hücreleri, NK hücreleri	T ve B hücre büyümesi, T hücre sitokin yapımında artış, T hücre ve NK hücre sitotoksitesinde artış	Birçok uyarıda normal; ∇ anti- CD3
IL-3 (multi- CSF)	T hücreleri	Erken hematopoetik öncüllerin büyümesi	Erişkinin %10-25' i
IL-4 (B hücre stimüle edici faktör, B hücre büyüme faktörü-1)	T hücreleri, mast hücreleri, bazofil	B ve T hücre büyümesinde kofaktör, IgE sentezinde gerekli, T hücre sitotoksitesini artırır, mast hücre büyüme faktörü, makrofajların pekçok inflamatuvar fonksiyonunu baskılar	Erişkinin <% 10' u
IL-5 (B hücre büyüme faktörü)	T hücre, mast hücre, bazofil, eozinofil	B hücrelerinin büyümesi ve imünoglobulin salınımı, eozinofil büyümesi ve farklılaşması	∇ ∇
IL-6 (B hücre uyarıcı faktör-1, B hücre farklılaşma faktörü)	Mononükleer fagositler, fibroblastlar, T hücreleri	Karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezi, ateş, aktive B lenfositlerinde Ig sentezinin uyarılması, kemik iliği öncüllerinin yapımını destekleme, T hücre büyümesi	Termlerde normal pretermlerde erişkinin %25'i
IL-7	Kemik iliği	B hücre öncüllerinin, olgun T hücrelerinin büyümesi	Bilinmiyor
IL-8	Makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar, T lenfositleri, epitelyal hücreler	Nötrofil kemotaksis ve aktivasyonu, T hücrelerinin kemotaksisi	Normal (term ve preterm)
IL-9	CD4+T hücreleri	CD4+T hücre klonlarının büyümesi, mast hücre büyümesi	Bilinmiyor
IL-10	CD4+T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar	T hücrelerinden IFN-γ, IL-2, IL-3 ve TNF yapımını inhibe eder, makrofajların inflamatuvar etkilerini baskılar	Bilinmiyor
IL-11	İlik hücreleri	B hücre/ plazma hücresi büyümesi, hematopoetik hücre büyümesi	Bilinmiyor
IL-12	Makrofajlar, B hücreleri	NK ve T hücreleri tarafından IFN-γ yapımı uyarır, T hücre ve NK hücre sitotoksitesini artırır, T hücre büyümesi	Bilinmiyor
IL-13	T hücreleri	B ve T hücre büyümesinde kofaktör, IgE sentezinde gerekli, T hücre sitotoksitesini artırır, mast hücre büyüme faktörü, makrofajların pekçok inflamatuvar fonksiyonunu baskılar	Bilinmiyor

İnterferon - α	Mononükleer fagositler, lenfositler	Viral replikasyon ile interferans, hücre replikasyonunu azaltır, NK hücrelerinin fonksiyonunu artırır	Termlerde normal pretermelerde ? \downarrow
İnterferon- β	Fibroblastlar, epitelyal hücreler	Viral replikasyon ile interferans, hücre replikasyonunu azaltır, NK hücrelerinin fonksiyonunu artırır	Normal
İnterferon- γ	T hücreleri, NK hücreleri	IFN- γ ve IFN- β ile benzerdir, makrofaj fonksiyonunu artırır, IgE fonksiyonunu baskılar	Erişkinin < %10
TNF- α (kaşektin)	Mononükleer fagositler, T hücreleri, NK hücreleri	IL-1 benzeri ateş ve inflamatuvar yanıt, tümörlerin hemorajik nekrozu, endotelyal hücre fonksiyonlarını artırır, katabolik durum	Termlerde T hücreleri monositler \approx erişkinin %50' si pretermelerde erişkinin %25' i
TNF- β (lenfotoksin)	T hücreleri, NK hücreleri	TNF- α benzeri	Normal
GM-CSF	Thücreleri, endotelyal hücreler, mononükleer fagositler, fibroblastlar	GM öncüllerinin büyümesi, fonksiyonlarını artırır	T hücreleri erişkinin %50' si Monositler normal
M-CSF (CSF-1)	Monositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler	Monositlerin büyümesi, makrofaj fonksiyonlarında artış	Normal
G-CSF	Mononükleer fagositler, epitelyal hücreler, fibroblastlar	Granülositlerin proliferasyonunu sağlama, granülosit fonksiyonunu artırır	Normal veya hafif \downarrow

2.1.3. CRP ve hsCRP

C-reaktif protein, beş eşit glikozile olmayan polipeptit alt ünitenin nonkovalen bağlanması ile oluşan, disk şeklinde bir akut faz proteindir. Karaciğerde sentezlenir. En önemli fonksiyonu fosfokolinlere bağlanma özelliğidir. Bu şekilde yabancı patojenleri ve hasar görmüş hücrelerin fosfolipit içeren artıklarını tanır ve bağlanır. Sentezini etkileyen faktörler arasında, çeşitli ekstra hepatik bölgelerden salgılanan sitokinler önemli yer tutmaktadır. Serum CRP düzeyi inflamasyon, enfeksiyon ve maligneteler gibi pek çok duruma bağlı olarak yükselebilir (31).

C-reaktif protein, ilk kez 1980' de Tillet ve Francis tarafından S. Pneumoni' nin C polisakkariti ile birleştiğinde çöken bir glikoprotein olarak tanımlanmıştır (14,31).

Yenidoğanda normal konsantrasyonu 1 mg/dl veya daha azdır. CRP' nin artışı 12-18 saatte saptanabilir. CRP piki inflamasyon başladıktan 8-60 saat sonra görülür. Serum yarı ömrü 25-30 saattir. Uygun tedaviyle hızla azalmasına rağmen birkaç klinik çalışmada tedavi kesildikten sonra CRP' nin normale döndüğü saptanmıştır (4).

Sistemik bakteriyel enfeksiyonlu bebeklerde bulguların başlangıcında CRP düzeyinde, %50-90 ölçüde anlamlı artma görülür. Cevabın yoğunluğu enfeksiyonun şiddetini yansıtmamasına rağmen CRP ile hasarın derecesi arasında ilişki vardır ve derin doku tutulumunun veya sistemik enfeksiyonun pozitif bir göstergesidir. Derinin yüzeysel enfeksiyonları konakta az reaksiyona yol açar veya bir reaksiyon göstermez (49).

Viral enfeksiyonlarda CRP serum konsantrasyonu düşük, akut bakteriyel enfeksiyonlarda ise yüksek olarak gözlenmektedir (26,28). Akut bakteriyel enfeksiyonlar yanında kollojen doku hastalıkları, malign hastalıklar ve

akut miyokard infarktüsü gibi doku hasarı olan durumlarda da CRP düzeyi artmaktadır (26).

CRP düzeyi tek başına neonatal bakteriyel enfeksiyonların tanısında erken belirleyici olarak tavsiye edilmemektedir. Diğer testlerle kombinasyonunun tanı için yardımcı olmasına rağmen, tek başına kullanıldığında vakaların %10' u gözden kaçabilir, sağlıklı bebeklerin %5' inde gereksiz tanı konabilir. Çünkü yenidoğanlarda normalin 10 katı kadar artması fetal asfiksi, solunum sıkıntısı sendromu (RDS- Respiratuvar Distres Sendromu) , mekonyum aspirasyon pnömonisi gibi durumlarda da görülebilmektedir (1,14,19). Bununla birlikte CRP düzeyinin saptanması, enfeksiyonun takibinde ve tedavinin sonucunun izlenmesinde önemlidir (44,51). İnvaziv enfeksiyonlu bebeklerde başlangıçta CRP normal olmasına rağmen, 8 saat içinde yükselmeye başlar, 2-3 günde pik yapar, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar yüksek kalır. Daha sonra düşmeye başlayarak 5-10 günde normale döner (44).

CRP yıllardır enfeksiyonları da içine kapsayan inflamasyon durumlarının tanı ve takibinde kullanılmaktadır (24). Ancak yenidoğan sepsis tanısı için CRP' nin spesifitesi %90-96 iken, sensitivitesi %33-44' tür (29,38).

Son yıllarda, laboratuvarlarda rutin olarak kullanılan 3-200 mg/dl arası ölçüm yapabilen CRP testine ek olarak "High Sensitivity CRP (hsCRP)" adı altında başka bir yöntem uygulamaya konulmuştur. Bu testin özelliği daha fazla duyarlı oluşu, 0,2 mg/ml gibi düşük düzeylerdeki değişiklikleri kolaylıkla saptayabilmesidir (18).

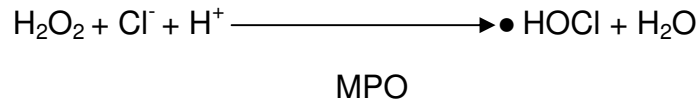
Laboratuvarlarda radioimmünassay, immunonefelometre, immunoturbidimetri ve ELISA yöntemleriyle ölçülür (18,45).

2.1.4. MPO (MİYELOPEROKSİDAZ-HİDROJENPEROKSİT OKSİDOREDUKTAZ)

Miyeloperoksidaz sadece nötrofillerde ve monositlerde lokalize olmuş, 144 kD ağırlığında, glikozile proteinden oluşmuş bir enzimdir (EC1.11.1.7).

Bu enzim fagositoz sırasında Cl⁻ (klorid) iyonu ve hidrojen peroksitten (H₂O₂) hipokloröz asit (•HOCl) oluşumunu katalizler (3). Miyeloperoksidaz elverişli substratları okside etmesi için H₂O₂'yi aktive ederken, katalaz H₂O₂'yi parçalar ve H₂O ile O₂ meydana getirir. Nötrofillerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan miyeloperoksidaz enzimi, H₂O₂ ve Cl⁻ iyonunu kullanarak kuvvetli bir okside edici bileşik olan •HOCl oluşturur (41,50). HOCl lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır (9). Bu mekanizma doku harabiyeti, inflamasyon ve kanser, ateroskleroz, Alzheimer gibi ciddi hastalıklarda oldukça önemlidir (3).

Mikroorganizmanın fagositozundan sonra, O₂ kullanımında ani bir artış görülür. Solunum patlaması adı verilen bu olayda, fagozom membranında bulunan NADPH oksidaz enzimi tarafından O₂'nin süperoksite tek e⁻ indirgenmesi sağlanır. Oluşan süperoksit moleküllerinden, spontan dismutasyon reaksiyonuyla hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşur. Nötrofillerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan MPO, H₂O₂'yi kullanarak güçlü bir mikrobisid olan •HOCl oluşturur (39).



İnflamasyon sonrasında oluşan püyn yeşil rengi, nötrofillerin ölümü sonucu açıkta kalan MPO'dan oluşur.

3. MATERYAL - METOD

3.1. MATERYAL

3.1.1 OLGULARIN SEÇİMİ

Hasta grubu; Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisi ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi' nde Ocak 2005 ile Temmuz 2005 tarihleri arasında doğan 63 bebekten (n: 63; 37 sezeryan doğum, 26 spontan vajinal doğum) oluşturuldu. Bebeklerin genel durumu iyi ve orta olanları çalışmaya dahil edilip, genel durumu kötü olanlar değerlendirilme dışı bırakıldı. Çalışma grubundaki bebeklerin doğum ağırlıkları 2000gr-4300gr, anne yaşı 19-42 arası ve gestasyonel yaşları 35 haftadan büyüktü.

3.1.2.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bebeklere ait kordon kanından, doğumu hemen takiben pıhtılaşma aktivatörlü serum separatör içeren steril tüplere alındı.

Kan örneklerinin pıhtılaşması için 30 dakika bekletildi. Pıhtılaşma sonrasında bütün örnekler 500 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Serumları farklı tüplere alınarak çalışma zamanına kadar -80°C saklandı.

3.2.METODLAR

3.2.1. IL-8 ÖLÇÜMÜ

Kemilüminesans immünassay yöntemle çalışan Immulite ONE otoanalizöründe DPC orijinal kitleri (DPC, Los Angeles USA) kullanılarak belirlendi.

DPC IL-8 ölçümleri katı faz yarışmalı immünassay yöntemleridir. Katı faz olarak test ünitleri içindeki polistren bilyeler kullanılır. Bu bilyeler IL-8 için spesifik poliklonal antikorlar ile kaplanmıştır. Hasta serumu ve alkali fosfataz ile işaretlenmiş konjugat test ünit içinde, 37°C' de 30 dakika inkübe edilir. Örnek içindeki IL-8 bir antikor sandviç oluşturmak üzere bağlanır. Bağlanmayan fraksiyonlar uzaklaştırılır. Adomantil dioksetan' ın fosfat esterinin substrat olarak ilavesinden sonra, enzimin meydana getirdiği hidroliz ile oluşan kararsız ürünler, lüminesans ışık ortaya çıkarır.

Kemilüminesans, bir reaksiyon sonucu gelişen ışık saçılmasını ölçen tekniktir. Luminal, izoluminal, lusiferin ve akridinyum esterleri(dioksetan) gibi bir organik bileşiğin bir oksidan tarafından oksidasyonu ile ışık oluşur (hidrojen peroksit, hipoklorit veya oksijen). Işık, oksidasyon reaksiyonunda oluşan uyarılmış üründen saçılır. Bu reaksiyonlar enzimler (alkalen fosfataz, peroksidaz, luciferaz), metal iyonları (Cu^{+2} , Fe^{+3}) ve metal kompleksleri gibi katalizörlerin varlığında meydana gelir.

Kemilüminesansda solid faz olarak antikor kaplı boncuk kullanılır. Antikor kaplı boncuk üzerine antijen içeren örnek ilave edilir ve oluşan antijen-antikor kompleksi üzerine bu kompleksi antijen olarak gören reaktif ilave edilir ve sandviç kompleksi oluşur. Ortama, enzim substratı olarak oksidasyona uğradığında ışık reaksiyonu oluşturan moleküller eklenir. Örnekteki antijen

miktarıyla ışık çakmaları doğru orantılıdır. ve fotodedektörleri tarafından foton sayımı yapılır (5,37).

Örnek IL-8 konsantrasyonları Immulite ONE otoanalizöründe belirlendi ve pg/ml olarak ifade edildi.

3.2.2. MPO (Miyeloperoksidaz) ÖLÇÜMÜ

MPO ölçümü için gerekli olan Tampon ve Substratların hazırlanması:

- pH' sı 5,4 olan 160 mM Potasyum Fosfat Tamponu

KH_2PO_4 (MA: 136, 09)

1 M 136, 09

0,16 M x

x: 21,77 gr/L

K_2HPO_4 (MA: 174,18)

1 M 174,18

0,16 M x

x: 27,868 gr/L

0,16 M KH_2PO_4 çözeltisinin pH' sı 5,3 olduğundan birkaç damla K_2HPO_4 eklenmesiyle pH 5,4'e ayarlandı. %1 oranında HETAB (hexadecyltrimethylammoniumbromide) katıldı. HETAB nötr olduğu için pH' ya etki etmedi.

- 3,3' – 5,5' – tetrametilbenzidin (TMB)

MA: 240,3 gr/mol

16 mM: 0,016 mol TMB

1M 240,3

0,016 M x

x: 3,84 gr/L : 0,384 gr/dl

- %0,06' lık H₂O₂

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$$

$$30 \cdot V_1 = 0,06 \cdot 100$$

$$V_1 = 0,2 \text{ ml/L}$$

: 0,1 ml H₂O₂ alınarak distile suyla 500 ml' ye tamamlandı.

MPO Çalışma prosedürü:

Serum örnekleri aşağıdaki gibi hazırlanarak spektrofotometrede köre karşı okutuldu.

	<u>KÖR</u>	<u>NUMUNE</u>
% 1 HETAB içeren		
Potasyumfosfat tamponu	500 µl	500 µl
TMB	100 µl	100 µl
Serum	—	20 µl
Distile Su	350 µl	330 µl
H ₂ O ₂	50 µl	50 µl

Tüplere tüm reaktifler sırayla koyularak bu şekilde hazırlandıktan sonra 37°C su banyosunda 2 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrası tüplere 50 µl % 0,06' lık H₂O₂ eklenerek numuneler kuvars tüplere alındı. Bütün örnekler 655 nm dalga boyunda köre karşı okutuldu. Okuma işlemi 5 dakika boyunca birer dakika aralıklarla gerçekleştirilerek absorbans artışı izlendi.

MPO Sonuçların Hesaplanması:

Ölçülen absorbands değerleri aşağıdaki denkleme göre değerlendirilerek sonuçlar elde edildi.

$$\Delta A \times \frac{\text{Total hacim } (\mu\text{l})}{0.09 \times 1 \times 20} = \text{Sonuç (U/L)}$$

(ΔA : 5 dakika boyunca ölçülen absorbands değerlerinin farkı)

3.2.3. hsCRP ÖLÇÜMÜ

Turbidimetrik yöntemle çalışan Roche Diagnostics firmasının ticari kitleri kullanılarak Roche Modüler Sistem (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany)' de ölçüldü. hsCRP konsantrasyonları mg/dl olarak ifade edildi.

Turbidimetrik yöntemde İmmun kompleks içeren örnekten geçirilen ışık demetinin şiddetindeki azalma ölçülür. Türbidite, spektrofotometrelerde ve analizörlerde ölçülebilir (5).

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilimdalı' nda yapıldı. Sınıflandırılmış değişkenlerin grup karşılaştırılması için Student-t testi kullanıldı. Birbirine paralel olmayan dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi. $p < 0,05$ değerleri önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Tez çalışmamızda; 36' sı sezeryan, 27' si spontan vajinal yolla doğan 63 bebekten doğum şekline göre iki grup oluşturulmuştur. Çalışma grubundaki bebeklerin doğum ağırlıkları 2000gr-4300gr, anne yaşı 19-42 arası ve gestasyonel yaşları 35 haftadan büyüktü. Doğan bebeklerin cinsiyeti % 52 kız, %48 erkekti. Bebeklerin apgar skorları 1. dakika ≥ 5 , 5. dakika ≥ 7 olarak belirlendi.

ÇİZELGE 2. Grupların, doğum ağırlığı, Apgar skorları, gestasyonel yaş, baş ve boyun çevresi, ateş, dakikadaki nabız ve solunum sayısına göre karşılaştırılması

	Vajinal doğum (n: 27)	Sezeryan doğum (n: 36)
Doğum ağırlığı (gr)	3268 \pm 90	3249 \pm 86
APGAR 1.dk	5-9	5-9
APGAR 5.dk	7-10	7-10
Gestasyonel yaş	38,4 \pm 1,4	38,6 \pm 1,07
Boy (cm)	50 \pm 0,3	49,4 \pm 0,4
Baş çevresi (cm)	35,2 \pm 0,4	35,3 \pm 0,2
Ateş (°C)	36,2 \pm 0,1	36,3 \pm 0,1
Nabız / dk	143 \pm 3	143 \pm 3
Solunum sayısı / dk	49 \pm 2	50 \pm 2

Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi.

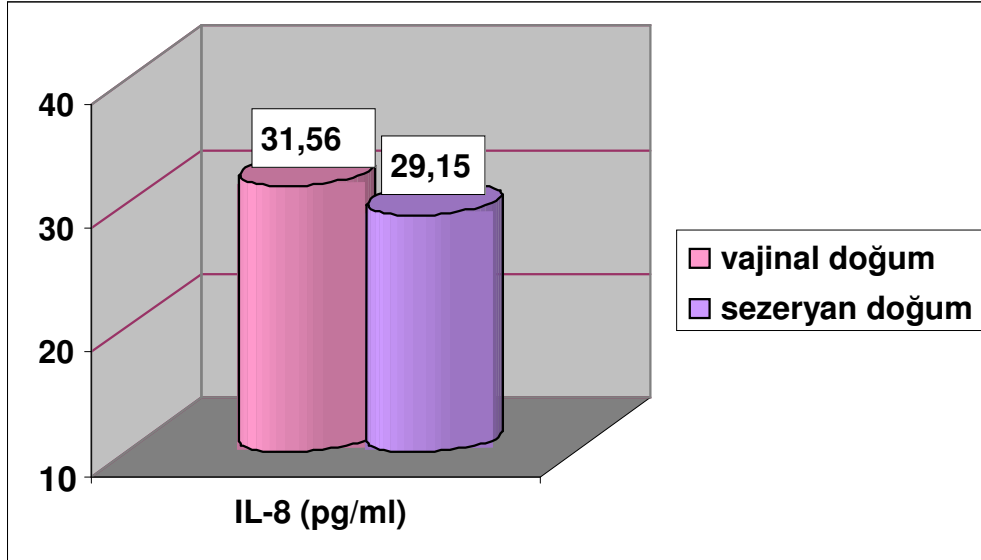
4.1. IL-8 SONUÇLARI:

Çalışmamızda, vajinal yolla doğanların IL-8 serum konsantrasyonları, sezeryanla doğanlara göre değer olarak fazla olmasına rağmen (VD; 31,56±6,94, SD; 29,15±6,96) istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

ÇİZELGE 3. Gruplar arası IL- 8 serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	Vajinal Doğum (n: 27)	Sezeryan Doğum (n: 36)
IL-8 (pg/ml)	31,56±6,94	29,15±6,96

Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi ($p > 0,05$).



ŞEKİL 1. IL-8 serum konsantrasyonları

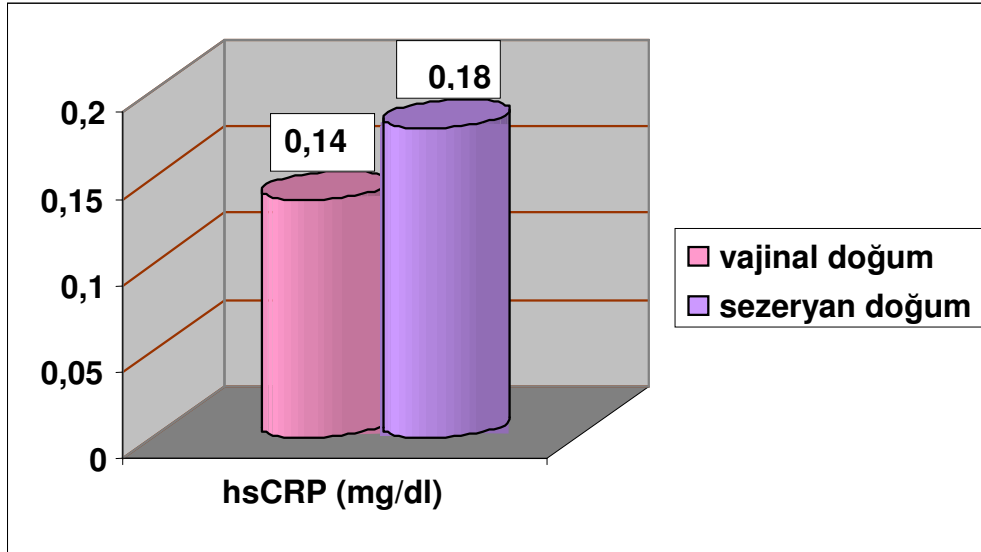
4.2. hsCRP SONUÇLARI:

hsCRP serum konsantrasyonları değer olarak VD; $0,14 \pm 0,01$, SD; $0,18 \pm 0,2$ bulunmuş olup, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

ÇİZELGE 4. Gruplar arası hsCRP serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	Vajinal Doğum (n: 27)	Sezeryan Doğum (n: 36)
hsCRP (mg/dl)	$0,14 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,2$

Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi ($p > 0,05$).



ŞEKİL 2. hsCRP serum konsantrasyonları

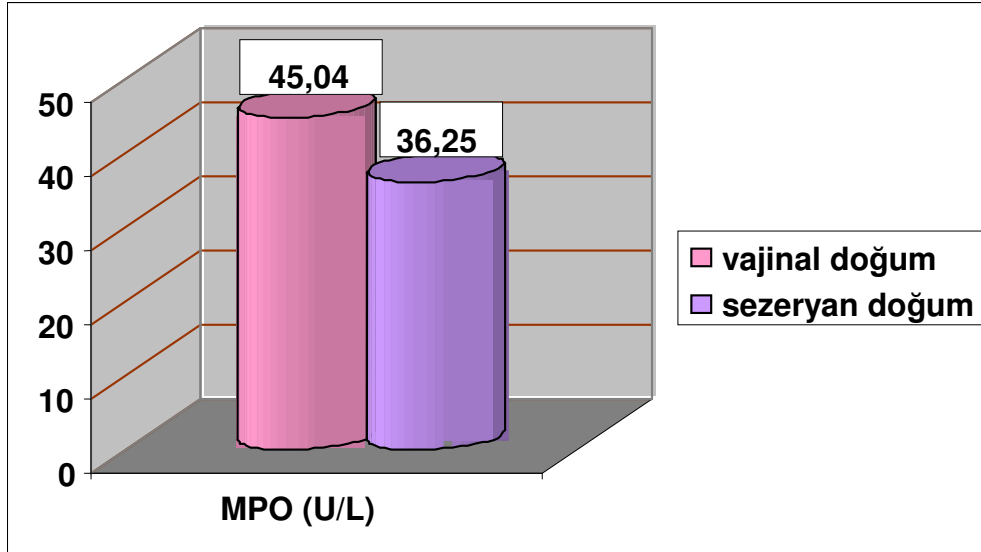
4.3. MPO SONUÇLARI:

Çalışmamızın sonucunda vajinal yolla doğanların MPO aktivitesi, sezeryanla doğanlara göre fazla olup (VD: 45,04±4,56, SD: 36,25±5,38), gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,039$ $p < 0,05$).

ÇİZELGE 5. Gruplar arası MPO serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	Vajinal Doğum (n: 27)	Sezeryan Doğum (n: 36)
MPO (U/L)	*45,04±4,56	36,25±5,38

Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi ($p < 0,05$).



ŞEKİL 3. MPO enzim aktivitesi

4.4. ANNELERİN SAĞLIK DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMA

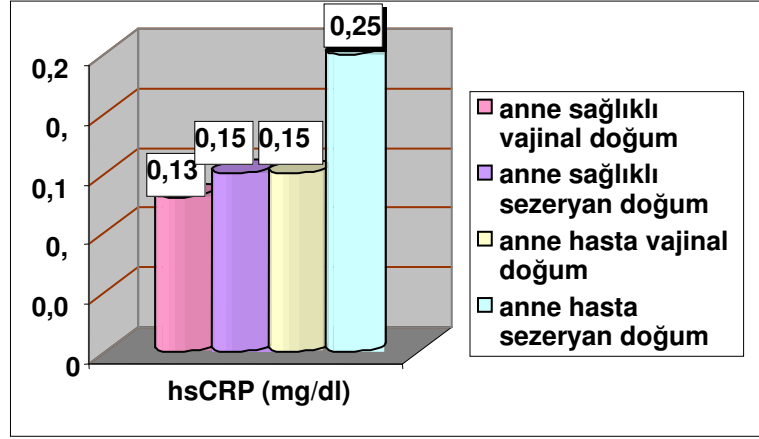
Çalışmaya dahil ettiğimiz bebeklerin 43' ünün annesi sağlıklı iken 20 annede ilave patolojiler bulunmaktaydı. Annelerdeki bu patolojiler; diabet, hipertiroidi, kronik hipertansiyon, hepatit B taşıyıcı, preeklamsi, class 1 kalp hastalığı, HELLP sendromu, eritem polimorf, polihidramniyozdu. Buna göre parametrelerimizi yine vajinal ve sezeryan doğum olarak karşılaştırdığımızda hsCRP ve IL-8' in anlamlı farklılık göstermediği, vajinal doğum grubunda; annesi sağlıklı olanların MPO enzim aktivitesinin annesinde hastalık olanlara oranla yükselmiş olduğunu gözlemledik ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,019$ $p < 0,05$).

ÇİZELGE 6. Anne sağlık durumuna göre grupların hsCRP, IL-8 ve MPO serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması

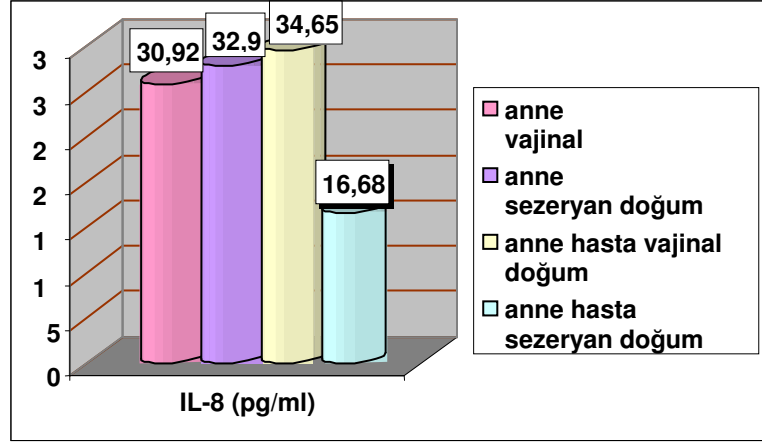
	hsCRP (mg/dl)	IL-8 (pg/ml)	MPO (U/L)
Anne sağlıklı vajinal doğum (n: 18)	0,13±0,016	30,92±9,4	44,85±6,2
Anne sağlıklı sezeryan doğum (n: 25)	0,15±0,03	32,9±9,8	45,44±6,4
Anne hasta* vajinal doğum (n: 9)	0,15±0,02	34,65±9,7	30,65±6,02
Anne hasta* sezeryan doğum (n: 11)	0,25±0,06	16,68±4,6	49±10,5

Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi. ($p < 0,05$)

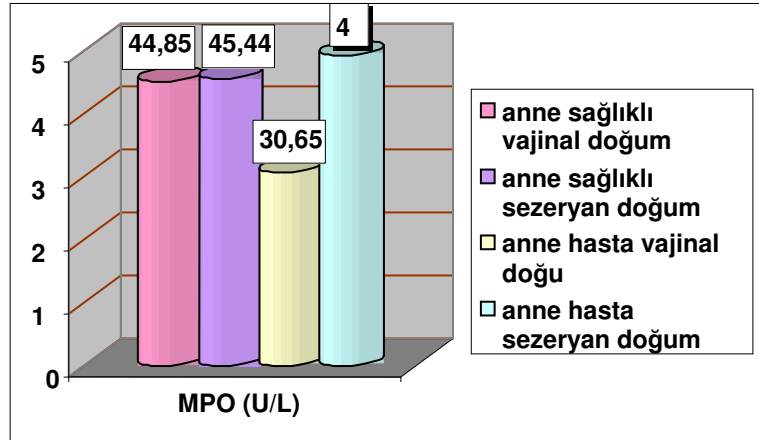
*Annelerde bulunan hastalıklar; diabet, hipertiroidi, kronik hipertansiyon, hepatit B taşıyıcı, preeklamsi, class 1 kalp hastalığı, HELLP Sendromu, Eritem polimorf, polihidramniyozdur.



ŞEKİL 4. hsCRP serum konsantrasyonları



ŞEKİL 5. IL-8 serum konsantrasyonları



ŞEKİL 6. MPO enzim aktivitesi

5. TARTIŞMA

Doğum; yaklaşık 9 aydır uterus içerisinde, tamamiyle izole ve steril bir ortamda gelişen canlının, dış dünya ile ilk karşılaşması anıdır. Steril olarak dünyaya gelen bebekte doğum sonrası vücudunun bir çok bölgesinde flora denilen patojen olmayan bakterilerin yerleşmesinin yanı sıra, enfeksiyon ajan olan patojenlerin de organizmaya yerleşmesi söz konusudur. Daha önce hiç mikroorganizma ile karşılaşmamış bir yenidoğan, patojen olmayan organizmalardan oluşmuş bir floranın koruyuculuğundan faydalanamaz. Yenidoğan derisi çok ince ve zayıf olduğu için kolaylıkla hasara uğrayabilir ve enfekte olabilir. Enfeksiyonların yenidoğan ölüm nedenlerinin başında geldiği düşünülürse bebeğin dış ortama uyum sağlaması oldukça önemlidir.

Yenidoğanlar üzerinde yaptığımız bu tez çalışmasında inflamasyon markerlarından IL-8, hsCRP ve MPO' nun düzeylerinin doğum şekline göre farklılığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya dahil edilen bebekler sağlıklı ve normal kilolardaydı, gestasyonel yaşlarına göre full term bebeklerdi. Anneler arasında diabet, class I kalp hastalığı, kronik hipertansiyon, hipertiroid, hepatit B taşıyıcısı, Hellp sendromu, eritem polimorf, polihidramniyoz ve preeklamsi gibi patolojik durumları olan bireyler de mevcuttu. Anne sağlık durumu dikkate alınmadan doğum şekline göre karşılaştırma yaptığımızda, IL-8 ve hsCRP' nin serum konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık olmadığını, vajinal yolla doğanların MPO enzim aktivitesinin sezeryanla doğanlara oranla fazla olduğunu bulduk. Annenin sağlık durumu göz önüne alınıp değerlendirme yapıldığında ise, sadece anne sağlıklı vajinal doğum grubunda, anne hasta vajinal doğum grubuna oranla MPO enzim aktivitesinin fazla olduğunu bulduk. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hücre zedelenmesine yol açan endojen ve eksojen uyarılar, dokularda inflamasyon olarak adlandırılan bir kompleks reaksiyona yol açar. Esasında inflamasyon koruyucu bir yanıttır. Temel amaç, hücre zedelenmesine neden olan etkeni ve bu zedelenmeden etkilenen nekrotik dokuyu belirli bir alanda sınırlı tutmak ve daha sonra yok edilmesini sağlamaktır. İnsanlar inflamasyonun koruyucu yanıtları olmaksızın zedelenmelerle uzun süre yaşayamazlar. İnfeksiyonlar azar, yanıklar iyileşmez ve yaralar açık, ağrılı, irinli olur. Her ne kadar vücudun savunma mekanizmasında önemli yeri olsa da, kontrol altında tutulamayan inflamasyon, ateroskleroz, miyokard infarktüsü, romatoid artrit, sepsis ve menenjit gibi ciddi hastalıkların da oluşmasına neden olabilen bir mekanizma haline dönüşebilmektedir (22,30).

İnflamasyonda, sitokinler, akut faz reaktanları, adhezyon molekülleri gibi mediatörler, nötrofiller, makrofajlar, trombositler ve endotel hücreleri rol almaktadır (30).

Sitokinlerden IL-1, IL-6, ve TNF- α inflamasyon başlangıcından itibaren hızla artış gösterirler (21,27,30). IL-8' in inflamasyondaki en önemli görevi kemotaktik özelliği sayesinde lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü sağlamaktır (30,35). Yenidoğan IL-8 çalışmaları ağırlıklı olarak preterm ve full term bebekler arası karşılaştırmalara dayanmaktadır. Çalışmalarda preterm bebeklerin IL-8 düzeylerinin full term bebeklere oranla yüksek olduğu bulunmuştur (2,25).

Ariadne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum şekline (spontan vajinal doğum-sezeryan doğum) göre sitokin konsantrasyonları karşılaştırılmış ve IL-8'in serum konsantrasyonlarının doğum şekline göre değişiklik göstermediği belirtilmiştir (36). Farklılık olmaması bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Bakteriyel, viral enfeksiyonlar ya da inflamasyon nedeni olan travma, ısı artışı gibi nedenler sonucu bozulan homeostazın yeniden sağlanması için konakta

birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistematik değişiklikler akut faz yanıtı olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immunolojik olayları kapsar. İnflamasyona yol açan etkenin uyarısıyla sentezlenen IL-1, IL-6, ve TNF- α gibi sitokinler akut faz yanıtını başlatır (13,42). Akut faz reaktanları olarak bilinen SAA, CRP ve fibrinojen hızla karaciğerde sentezlenir (42).

Sağlıklı kişilerde CRP çok düşük düzeyde (< 1 mg/dl) bulunur. İnflamasyon başlangıcından sonra ilk 12-18 saatten itibaren yükseliş gösterir ve 60. saatte pik yapar. Serum yarı ömrü 5-7 saattir. Bu sebeple CRP ölçümleri erken tanıda faydalı olan bir yöntem değildir. Aynı zamanda tek başına gösterge olarak kullanılması da yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Çünkü kollajen doku hasarı, malign hastalıklar, yenidoğan mekonyum aspirasyon pnömonisi, fetal asfiksi ve RDS gibi durumlarda da CRP düzeyinde artış gözlenmektedir (1,4,14,19,26).

CRP infeksiyon varlığını göstermede kullanılabilir. Akut bakteriyel infeksiyonlarında %80-85' inde 30-35 mg/dl ve viral infeksiyonlarda < 20 mg/dl düzeyindedir, ancak infeksiyonun bakteriyel ya da viral kaynaklı olup olmadığını ayırmada faydalı bir yöntem değildir (52).

CRP' nin seri ölçümleri tedavinin etkisini göstermesi açısından önemlidir. Yenidoğanda CRP yanıtının değerlendirilmesi bu anlamda yararlı bulunmuştur (10).Yapılan başka bir çalışmada yenidoğan sepsis tanısı için CRP spesifitesi %90-96 iken, sensitivitesinin %33-44 olduğu gözlemlenmiş ve tek başına CRP değerlendirmesinin yanlış tanı konulmasına neden olabileceği sonucuna varılmıştır (29,38).

Franz ve arkadaşları kültür pozitif nazokomiyal bakteriyel enfeksiyonlarda IL-8 ve CRP kombinasyonunun spesifitesini %80, sensitivitesini %93 olarak bildirmiştir. Bu çalışma sonucunda CRP' nin başka markerlarla

beraber değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlar verebileceği düşünülmüştür (20).

Buck ve arkadaşları erken başlangıçlı sepsisi olan 222 yenidoğan bebekte IL-6 ve CRP ölçümleri yapmıştır. Kültür pozitif infeksiyonlu bebeklerin %73'ünde, klinik olarak sepsis ile uyumlu fakat kültür negatif vakaların %87'inde artmış IL-6 düzeyi saptamışlardır. İnfeksiyonun kanıtları olmayan bebeklerin %78'inde normal IL-6 düzeyi saptanmıştır. Normal IL-6 düzeyi olan infekte bebeklerin %55'inde artmış CRP düzeyi saptanmıştır., bu da IL-6 pikinin yarı ömrü kısa olması nedeniyle kaçırıldığını düşündürmektedir. Buck ve arkadaşları IL-6 ve CRP kombinasyonunun sepsisin erken tanısında yardımcı olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Doellner ve arkadaşları ise IL-6 ve CRP kombinasyonunun sensitivitesinin %96, spesifitesinin %74 olduğunu bildirmişlerdir (16).

CRP ölçümlerine göre daha duyarlı olan hsCRP, 0,2 mg/ml' nin altındaki değerleri ölçebildiğinden biz de çalışmamızda hsCRP ölçümünü kullandık. Ancak doğum şekline göre hsCRP düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediğini bulduk.

Yetişkinlerde yapılan bilimsel çalışmalar görünüş olarak sağlıklı kişilerde saptanan yüksek hsCRP düzeylerinin; felç, miyokard infarktüsü, periferik damar hastalıkları için kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. hsCRP serum düzeyi yüksek olanların aterosklerotik hastalık gelişme riski, düşük olanlara göre 2-4 kez daha fazladır (31).

Anders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı yaş grupları arasında SAA ve hsCRP düzeyleri karşılaştırılmış, yenidoğanlarda SAA ve hsCRP düzeylerinin diğer yaş gruplarına göre düşük olduğu belirtilmiştir. Ancak proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanların dinamiğinin anlaşılması için, doğum şekline göre, sağlıklı yenidoğanlarda inflamasyon markerlerinin

karşılaştırılmasının daha faydalı olabileceğini savunmuşlardır (32). Bizim çalışmamız da bu konudaki değerlendirmelere katkıda bulunabilecektir.

İnflamasyon mekanizmasında etkenin yok edilmesinde en önemli görev şüphesiz fagositik hücrelere düşmektedir. Fagositik hücreler olarak bilinen nötrofil, monosit ve makrofajlar, bu özellikleri sayesinde bakteri, virüs, ölü dokular gibi organizmaya zararlı maddeleri içlerine alarak ortadan kaldırırlar (17,41). Neonatal dönemde nötrofillerin kemotaksi, agregasyon ve şekil değiştirme yetenekleri tam gelişmemiştir (6,14,40). Monositler yetersiz kemotaksise rağmen yetişkinler gibi mikroorganizmaları fagosit edip öldürebilirler (6).

Lökosit sayısının $<20.000/\text{mm}^3$ olması veya $5000/\text{mm}^3$ den az olması neonatal sepsis için risk faktörüdür. Lökosit sayısı, önceleri enfeksiyonun güvenilir parametresi olarak kabul edilirken şimdi sensitif olmadığı ve nonspesifik olduğu bilinmektedir (43). Rozycki sepsis tanısı için doğumdan kısa süre sonra saptanan tek lökosit sayısının sensitif olmadığını, lökosit değerlendirmelerinin, bebeğin gestasyonel yaşı ve klinik durumuyla birlikte değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlar vereceğini bildirmiştir (48).

Total nötrofil sayısı inferksiyon varlığını tespit etmede yararlı bir parametredir. İnfekte bebeklerin %80-90' ında anormal değerler bildirilmiştir (12,46).

Fagositoz edilecek maddenin fagositler tarafından kolayca tanınması için vücudun bazı yardımcı molekülleri vardır. Bu maddelere opsonin, opsoninlerin fagositoz edilecek maddeyle birleşmesine opsonizasyon denir. Yenidoğanlarda opsonizasyonun normal olduğu gösterilmiştir (6). Ancak Mc. Cracken ve Eichen yaptıkları araştırmada opsonik aktivitenin, bebeğin doğum ağırlığıyla ilişkili olduğunu; üç kilodan az olarak doğanlarda bu aktivitenin düşük olduğunu bildirmişlerdir (14,41).

Fagositik hücre yalancı ayaklar oluşturarak yabancı maddeyi vakuol halinde hücre içine alır. Fagositik vakuol, yakınında bulunan lizozomların proteolitik enzimlerle dolu içeriği ile birleşir. Fagositoz ile birlikte lökositlerin artmış aktiviteleri ve granüller içinde bulunan enzimler sayesinde yabancı maddelerin ölümü gerçekleşir (41). Yapılan çalışmalarda yenidoğanların fagositik aktivitelerinin yetişkinlere benzer olduğu, ancak ağır hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve sepsis durumlarında mikrobisidal aktivitenin bozulduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışma grubumuzdaki bebeklerde bu tip bozukluklar yoktu. Yenidoğanlardaki fagositik aktivitenin az olduğu hakkında yayınlar da vardır (14,41).

Nötrofil ve monositler fagositoz esnasında aktif hale geçen miyeloperoksidaz (MPO) adı verilen bir enzimi taşırlar. Fagositozla artış gösteren O_2 kullanımına bağlı olarak solunum patlaması gerçekleşir (39,41). Fagozom membranında lokalize olan NADPH oksidaz katalizliğinde O_2 'nin süperoksit anyona tek e^- indirgenmesi sağlanır. Oluşan süperoksitlerden spontan dismutasyonla H_2O_2 oluşur. MPO, H_2O_2 ve Cl^- kullanarak hipokloröz asit ($\bullet HOCl$) oluşumunu katalizler. $\bullet HOCl$ lökositlerde üretilen, mikrobisidal etkiye sahip güçlü bir oksidandır (17,39). Fagositoz, etkenin ölümüyle sonuçlanır (41).

Literatürlerde, yenidoğanların MPO aktivitesi ve düzeyi ile ilgili çok detaylı araştırma görülmemiştir. Hsin- Chun ve arkadaşları, preterm bebeklerin gestasyonel yaşlarına göre, fagositik aktivasyon mediatörleri; IL-8, MPO ve vasküler mediatör PGE_2 düzeylerini karşılaştırmış, IL-8 ve MPO'nun gestasyonel yaşları 32 haftadan küçük preterm bebeklerde full term bebeklere oranla yüksek olduğunu, ancak IL-8, MPO ve PGE_2 'nin düzeylerinin gestasyonel yaşla olan ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (25).

Yaptığımız çalışmada MPO enzim aktivitesinin vajinal yolla doğanlarda, sezeryanla doğanlara oranla yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konulmuştur. Bu artış, vajinal yolla doğan bebeklerin, anne doğum

kanalında karşılaştıkları floradan ya da vajinal doğumun yol açtığı travmalardan kaynaklanabilir. Başka bir şekilde ise; yenidoğanı, ilk defa karşılaşacağı ve amnion sıvıdaki sterilliğin kaybolduğu dış dünyaya hazırlamak MPO' nun aktivitesinin fazla oluşunun nedeni olarak düşünülebilir.

Bu tez çalışmasında MPO aktivitesinin doğum biçimine göre değişiklik gösterdiği, IL-8 ve hsCRP düzeylerinin ise etkilenmediği gösterildi. Annelerinde ilave patojenler olan bebeklerin MPO düzeyleri, eş doğum şekli ile dünyaya gelen bebeklerde düşük olarak bulundu. Sonuç olarak doğum biçiminin inflamatuvar mekanizmalar üzerine etkili olabileceği ortaya konulmuştur. Ancak bu mekanizmaların daha detaylı olarak incelenebilmesi ileri çalışmalar ile mümkün olabilecektir.

6. SONUÇ

Tez çalışmamızda önemli inflamasyon markerlarından; IL-8, hsCRP ve MPO' nun serum konsantrasyonlarının doğum şekline göre farklılık gösterip göstermediğini bulmayı amaçladık.

Çalışma sonuçları;

1. IL-8 serum konsantrasyonları doğum şekline göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).
2. CRP serum konsantrasyonları doğum şekline göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).
3. MPO serum konsantrasyonları doğum şekline göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).
4. Anne sağlık durumuna göre IL-8 serum konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).
5. Anne sağlık durumlarına göre hsCRP serum konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).
6. Anne sağlık durumlarına göre MPO serum konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Çalışma neticesinde IL-8 ve hsCRP' nin serum konsantrasyonlarının doğum şekline göre farklılık göstermediğini, MPO' nun serum düzeylerinin vajinal yolla doğanlarda sezeryanla doğanlara oranla fazla olduğunu bulduk. Anne sağlık durumlarına göre karşılaştırma yaptığımızda, vajinal doğum grubunda annesi sağlıklı bebeklerin MPO serum konsantrasyonlarının, annesi hasta bebeklere oranla fazla olduğunu bulduk.

VERİ TABLOLARI

ÇİZELGE 7. Sezeryan doğum grubundaki bebeklerin cinsiyetleri, APGAR 1. ve 5. dakika değerleri, gestasyonel yaşları (GY), vücut ağırlığı, boy ve anne sağlık durumları

SEZERYAN DOĞUM								
Hasta adı	Cinsiyet	Anne Yaşı	Apgar 1. dk	Apgar 5. dk	GY	Vücut Ağırlığı (gr)	Boy (cm)	Anne Sağlık Durumu
A. Bebek	Kız	26	10	10	38 hafta	2950	50	Sağlıklı
K.Bebek	Kız	35	9	10	39 hafta	3840	51	Sağlıklı
Y.Bebek	Erkek	33	9	10	38 hafta	2980	46	Sağlıklı
B.Bebek	Erkek	32	8	10	38 hafta	3220	50	Sağlıklı
G.Bebek	Kız	32	9	10	40 hafta	3850	51	Sağlıklı
Ö.Bebek	Kız	35	8	10	39 hafta	3440	50	Sağlıklı
Y.Bebek	Erkek	25	9	10	39 hafta	3580	49	Sağlıklı
U.Bebek	Erkek	26	9	10	39 hafta	3700	49	Sağlıklı
K.Bebek	Kız	21	9	10	38 hafta	2420	49	Sağlıklı
G.Bebek	Erkek	30	7	9	40 hafta	3470	53	Sağlıklı
B.Bebek	Erkek	35	9	10	39 hafta	3380	47	Hipertiroidi
T.Bebek	Kız	27	9	10	38 hafta	3760	54	Sağlıklı
E.Bebek	Erkek	26	9	10	40 hafta	2620	48	Sağlıklı
E.Bebek	Erkek	29	9	10	40 hafta	4270	52	Hipertiroidi
Y.Bebek	Kız	21	7	9	37 hafta	2350	45	Sağlıklı
U.Bebek	Erkek	30	9	10	38 hafta	3500	49,5	Sağlıklı
T.Bebek	Kız	31	8	9	37 hafta	2470	48	Sağlıklı
A.Bebek	Kız	19	5	7	39 hafta	2540	46	HELLP sendromu
S.Bebek	Erkek	22	8	9	40 hafta	4330	54,5	Class I kalp hastası
Ç.Bebek	Erkek	27	5	8	39 hafta	3400	36	Sağlıklı
Y.Bebek	Kız	42	8	9	37 hafta	2440	48	Eriterm polimorf
U.Bebek	Erkek	33	5	10	39 hafta	3800	54	Diabet
A.Bebek	Erkek	22	9	10	38 hafta	3080	48	Sağlıklı
Y.Bebek	Erkek	32	7	8	38 hafta	3360	51	Diabet
C.Bebek	Kız	24	9	10	38 hafta	2950	49	Sağlıklı
A.Bebek	Erkek	38	9	10	36 hafta	3520	48	Sağlıklı
S.Bebek	Erkek	24	8	9	39 hafta	2960	50	Sağlıklı
G.Bebek	Erkek	28	9	10	40 hafta	3750	50	Sağlıklı
S.Bebek	Kız	29	9	10	39 hafta	3040	46,5	Sağlıklı
K.Bebek	Erkek	32	8	9	38 hafta	3200	50,5	Polihidramniolu
M.Bebek	Erkek	38	9	10	39 hafta	2940	50	EMR' lı
Ü.Bebek	Erkek	23	7	8	38 hafta	3610	51	Makrozomik
R.Bebek	Kız	35	9	10	37 hafta	2530	44	Sağlıklı
K.Bebek	Kız	28	5	8	38 hafta	3040	47	Hipertiroid
S.Bebek	Kız	27	9	8	38 hafta	3250	49	Sağlıklı
E.Bebek	Kız	27	8	9	41 hafta	3040	50	Sağlıklı

ÇİZELGE 8. Vajinal doğum grubundaki bebeklerin cinsiyetleri, APGAR 1. ve 5. dak. değerleri, gestasyonel yaşları (GY), vücut ağırlığı, boy ve anne sağlık durumları

VAJİNAL DOĞUM								
Hasta adı	Cinsiyet	Anne Yaşı	Apgar 1.dk	Apgar 5. dk	GY	Vücut Ağırlığı (gr)	Boy (cm)	Anne sağlık durumu
G. Bebek	Kız	25	8	10	38 hafta	3070	48	Sağlıklı
S. Bebek	Erkek	36	9	10	38 hafta	3555	51	Sağlıklı
H. Bebek	Erkek	32	9	10	39 hafta	3600	51	Sağlıklı
Ü. Bebek	Erkek	25	8	10	39 hafta	3150	50	Sağlıklı
D. Bebek	Kız	36	9	10	40 hafta	3965	53	Diabet
S. Bebek	Kız	35	8	9	40 hafta	4300	52	Sağlıklı
B. Bebek	Erkek	38	9	10	38 hafta	3140	50	Sağlıklı
K. Bebek	Kız	28	9	10	39 hafta	3180	50	Sağlıklı
G. Bebek	Erkek	21	8	9	38 hafta	3360	50	Hepatit B taşıyıcısı
Ç. Bebek	Kız	32	8	9	39 hafta	3450	49	Diabet
Ö. Bebek	Kız	30	8	9	35 hafta	2110	48	Diabet
Y. Bebek	Erkek	27	9	10	38 hafta	2950	49,5	Sağlıklı
A. Bebek	Erkek	29	9	10	40 hafta	3945	52	Sağlıklı
K. Bebek	Kız	31	8	9	39 hafta	3660	52	Diabet
S. Bebek	Kız	25	9	10	40 hafta	2865	48	Sağlıklı
Y. Bebek	Kız	24	8	10	38 hafta	3380	51	Sağlıklı
E. Bebek	Kız	24	6	8	38 hafta	3240	48	Sağlıklı
S. Bebek	Erkek	28	7	9	38 hafta	2690	49	Sağlıklı
M. Bebek	Erkek	27	8	9	39 hafta	3500	50	Sağlıklı
G. Bebek	Kız	34	9	10	38 hafta	2750	49	Sağlıklı
B. Bebek	Kız	33	9	10	38 hafta	2810	49	Preeklantik
U. Bebek	Kız	28	8	9	39 hafta	3550	50	Sağlıklı
Y. Bebek	Kız	28	5	10	39 hafta	3260	51	Preeklantik
A. Bebek	Erkek	25	9	10	35 hafta	2725	48	Diabet
D. Bebek	Kız	33	8	9	39 hafta	3380	49	Sağlıklı
Ö. Bebek	Kız	27	9	10	39 hafta	2950	49,5	Sağlıklı
K. Bebek	Kız	32	6	410	37 hafta	3690	51	EMR' lı

ÇİZELGE 9. Sezeryan doğum grubundaki bebeklerin hsCRP, IL-8 ve MPO değerleri

SEZERYAN DOĞUM			
Hasta adı	hsCRP (mg/dl)	IL-8 (pg/ml)	MPO (U/L)
A. Bebek	0,1	11,1	30,11
K.Bebek	0,1	12,2	24,14
Y.Bebek	0,2	13,3	19,84
B.Bebek	0,2	56,9	5,96
G.Bebek	0,1	18,6	8,05
Ö.Bebek	0,2	14,7	4,3
Y.Bebek	0,1	11,1	3,74
U.Bebek	0,1	27,8	11,52
K.Bebek	0,1	11,9	5,69
G.Bebek	0,4	21,2	5,55
B.Bebek	0,1	18,2	132,09
T.Bebek	0,1	11	18,177
E.Bebek	0,2	16,5	95,05
E.Bebek	0,1	6,7	61,328
Y.Bebek	0,1	9,2	9,99
U.Bebek	0,1	17,2	42,05
T.Bebek	0,2	8,3	53,98
A.Bebek	0,1	48,6	22,34
S.Bebek	0,7	10,4	42,18
Ç.Bebek	0,2	85,1	96,85
Y.Bebek	0,3	< 5,00	17,49
U.Bebek	0,2	7,8	56,2
A.Bebek	0,1	132	34,97
Y.Bebek	0,2	22,1	31,7
C.Bebek	0,1	63,9	36,36
A.Bebek	0,1	16	12,49
S.Bebek	0,2	13,6	11,38
G.Bebek	0,1	21,9	16,79
S.Bebek	0,1	5	6,7
K.Bebek	0,5	41,7	73,96
M.Bebek	0,2	8,8	20,12
Ü.Bebek	0,1	5,9	13,74
R.Bebek	0,1	11,2	62,16
K.Bebek	0,2	8,7	67,57
S.Bebek	0,3	44,9	51,34
E.Bebek	0,1	24,3	99

ÇİZELGE 10. Vajinal doğum grubundaki bebeklerin hsCRP, IL-8 ve MPO değerleri

VAJİNAL DOĞUM			
Hasta adı	hsCRP (mg/dl)	IL-8 (pg/ml)	MPO (U/L)
G. Bebek	0,1	< 5,00	20,397
S. Bebek	0,1	17,4	22,34
H.Bebek	0,1	15,3	75,06
Ü.Bebek	0,1	43,7	121,129
D.Bebek	0,1	53,5	59,11
S.Bebek	0,2	14,4	44,68
B.Bebek	0,1	8,8	23,4
K.Bebek	0,1	10,2	38,71
G.Bebek	0,1	95,4	72,29
Ç.Bebek	0,1	9,6	62,72
Ö.Bebek	0,3	20,4	25,12
Y.Bebek	0,2	16	53,84
A.Bebek	0,1	145	15,27
K.Bebek	0,1	29,1	64,94
S.Bebek	0,2	5,5	42,6
Y.Bebek	0,1	84,5	38,74
E.Bebek	0,1	< 5,00	64,52
S.Bebek	0,1	5,1	61,33
M.Bebek	0,2	23,3	40,24
G.Bebek	0,3	12,9	19,57
B.Bebek	0,1	8,8	39,96
U.Bebek	0,2	22,6	53
Y.Bebek	0,1	9	30,11
A.Bebek	0,2	15,7	27,34
D.Bebek	0	16,9	56,61
Ö.Bebek	0,1	106	15,82
K.Bebek	0,2	54	27,33

KAYNAKLAR

1. AİNBENDER E., CABATU EE., GUZMAN DM., et al.: Serum C-reactive protein and problems of newborn infants, *Pediatr*, 101: 438-440, (1982)
2. AN H., NISHIMAKI S., OHYANO M., et al.: Interleukin-6, interleukin-8 and soluble tumor necrosis factor receptor-1 in the cord blood as predictors of chronic lung disease in premature infants, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191; 1649-54, (2004)
3. ARNOLD J.: Properties, function and secretion of human myeloperoksidase, Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Universität, Leipzig, Leibigstr 27, D-04103 Leipzig, Germany, (2003)
4. ARNON S., LITMONOVITZ I., REGEV R., et al.: Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants, *Bio Neonate*, 87; 105-110, (2005)
5. ASLAN D.: Tietz Klinik Biyokimya Temel İlkeler, Beşinci baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 189-191, (2005)
6. AVERY G.B., FLETCHER M.A., MACDONALD M.G.: Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn, Immunology, 4. Edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 46; 1000-1021, (1994)
7. BABIOR BM.: NADPH Oxidase: AN UPDATE. *Blood*, 98; 1464-1476, (1999)
8. BAGGIOLIN M., DEWALD B., MOSER B.: Human chemokines: an update, *Ann Rev Immunology*, 15; 675-700, (1997)
9. BARETTE WC., HANNUM DM., WHEELER WD., HURST JK.: General mechanism for the bacterial toxicity of hypochlorous acid: Abolition of ATP production, *Biochemistry*, 28; 9172-9178, (1989)

- 10.** BAPTİSTA-GONZALES HA., IBARRA-CAMOCHO A., et al.: Usefulness of C-reaktif protein fort he diagnosis of neonatal sepsis, Bol Med Hosp Infant Mex, 46; 543-46, (1989)
- 11.** BUCK C., BUNDSCHU J., GALLATI H., et al.: İnterleukin-6: a sensitivite parameter fort he early diagnosis of neonatal bacterial infection, Pediatrics, 93; 54-8, (1994)
- 12.** CHRISTENSEN RD., BRADLEY PP., ROTHSTEIN G.: The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis, J Pediatr, 101-105, (1981)
- 13.** ÇELEBİ G., TAŞAN Y.; Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; rokalsitonin, Türk Pediatri Arşivi, Cilt 37, Sayı 4, (2004)
- 14.** DAĞOĞLU T., OVALI F., SAMANCI N.: Neonatoloji, Öneş Ü., Somer A, Yenidoğanda immun sistem, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 659-675, (2000)
- 15.** DAĞOĞLU T., OVALI F., SAMANCI N.: Neonatoloji, Ovalı F., Yenidoğanda İnfeksiyonları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 679-689, (2000)
- 16.** DOELLNER H., et al : Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis, J Pediatr, 132;295-9, (1998)
- 17.** DOĞAN A., DOĞAN A.L., CANPINAR H., DEMIRPENÇE E.: Hidroksiürenin lökositlerin mikrosibid fonksiyonlarına etkileri, Türk Biyokimya Dergisi, 29(3); 232 – 236, (2004)
- 18.** ELGHERIB N., YOUNIS W., WEHBE S., et al.: C-reactive protein as a novel biomarker; reactant can flag atherosclerosis and help predict cardiac events, Posrtgrad Med, 114(6); 39-44, (2003)
- 19.** FOREST JC., LARIVIERE F., DOLCE P., et al.: C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonates, Clin Biochemistry, 19;

192-194, (1986)

20. FRANZ AR., STEINBACH G., et al.: Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections, *Pediatrics*, 104; 447-453, (1999)

21. GABAY C., KUSHNER I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *The New Eng J Med*, 340; 448-454, (1999)

22. GANNONG F.W.: Tıbbi Fizyoloji, 19.baskıdan çeviri, Barış Kitapevi, Ankara, 550-552, (1999)

23. GUYTON A.C., HALL J.E.: Tıbbi Fizyoloji, 9. baskıdan çeviri, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 439-440, (1996)

24. HANSSON LO., LINDQUIST L.: C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases, *Curr Opin Infect Dis*, 10; 196-201, (1997)

25. HUANG HC., WANG CI., HUANG LT., et al.: Association of cord blood cytokines with prematurity and cerebral palsy, *Early Human Development* 77; 29-36, (2004)

26. JAYE DL., WAITES KB.: Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics, *Pediatr Infect Dis J*, 8; 735-46, (1997)

27. KELLY WN., et al.: Textbook of rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, Chapter 13, (1992)

28. KONO T., OTSUBA M., ITO M., et al.: Negative C-reactive protein in children with bacterial infections, *Pediatr Int*, 41; 496-9, (1999)

29. KÖLLMAN J., et al.: Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant, *Acta Pediatr*,

88; 880-4, (1999)

30. KUMAR V., COTRAN R.S., ROBBINS S.L.: Temel Patoloji, Akut ve kronik inflamasyon, 5. baskıdan çeviri, Nobel Kitabevi & Yüce Yayınları, İstanbul, 25-38, (1992)

31. LANNERGÅRD A.: Serum amyloid A protein (SAA) in healthy and infected individuals, Acta Universitatis Upsaliens, Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 32.50pp, Upsala, ISBN 91-554-6233-2, (2005)

32. LANNERGÅRD A., et al.: Serum amyloid A (SAA) protein and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults, Acta Paediatrica 94, (2005)

33. LARSEN CG., et al.: The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes, Science, 243; 1464-6, (1989)

34. LEHRNBECHER T., et al.: Immunologic parameters in cord blood indicating early-onset sepsis, Biol Neonate, 70; 206-12, (1996)

35. LIN E., CALVONO E., LOWERY SF.: Inflammatory cytokines and cell response in surgery, Surgery, 127 (2); 117-126, (2000)

36. MALAMITSI-PUCHNER A., et al.: The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period, Early Human Development, 81;387-392, (2005)

37. MEHMETOĞLU İ.: Klinik Biyokimya Laboratuvar El Kitabı, İkinci baskı, İnci Ofset, Konya, 70-71, (2002)

38. MESSE J., EYER D., DONATA L., et al.: Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection, J

Pediatr, 129; 574-80, (1996)

39. MURRAY RK., GRANNER DK., MAYES PA., RODWELL WW.: Harper' in Biyokimyası, 23.baskıdan çeviri, Barış kitapevi, Ankara, 795-797, (1996)

40. NEYZI Ö., ERTUĞRUL T.: Pediatri, Yenidoğan İnfeksiyonları, 3. baskı, Cilt I, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 431-440, (2002)

41. NOYAN A.: Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 13. Baskı, Meteksan, Ankara, 705-714, (2003)

42. PEPYS MB., BALTZ ML.: Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins and serum amyloid A protein, Adv Immunol, 34; 141-212, (1983)

43. PHILIPS AGS., HEWITT JR.: Early diagnosis of neonatal sepsis, Pediatrics, 65; 1036-1041, (1980)

44. POWEL KR., MARCY SM.: Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. İn: Remington SS, Klein J, editors. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant (4 rd ed.) Philadelphia: WB Saunders, 1223-1240, (1995)

45. ROBERTS W.L.: CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practise: Laboratory tests available to assess inflammation performance and standardization, A background paper, Circulation, 110; e572-e576, (2004)

46. RODWELL RL., LESLIE AL., TUDEHOPE DI.: Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system, J Pediatr, 112; 761-767, (1988)

47. ROITT L., BROSSTOFF A., MALE D.: Immunology, Fourth edition, Mosby, 9.11, 9.12, 14.8, (1998)

- 48.** ROZYCKI HJ., STAHL GE., BAUMGART S.: Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis, *Pediatr Infect Dis J*, 6; 440-442, (1987)
- 49.** SHORTLAND DB., MACFADYEN V., ELSTON A., HARISION G.: Evulation of C reactive protein values in neonatal sepsis, *Periant Med*, 18; 157-63, (1990)
- 50.** THOMAS EL., BOZEMAN PM., JEFFERSON MM.: Oxidation of bromide by the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosiphil peroxidase, Formation of bromamines, *J Biol Chemistry*, 270; 2906-2913, (1995)
- 51.** VALMARI P.: White blood cell count, erythrocyte sedimentation rante ant serum C-reactive protein in meningitis magnitude of the response related to bacterial species, *Infection*, 12; 328-30, (1984)
- 52.** WALLACH J.: Tanıda Laboratuvar Testleri, 7.baskıdan çeviri, Yüce Yayınları, İstanbul, 50-52, (2003)
- 53.** WALZ AP., et al.: Prufication and amino acid sequencing of NAF, a novel neutrophil-activating factor produced by monocytes, *Biochemistry Biophys Res. Commun.*, 149; 755-61, (1987)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Semiha Tutar

Doğum Yeri ve Tarihi: Eskişehir 24.09.1980

Ev Adresi: Üniversite Evleri B2/1. Blok Daire: 27 ESKİŞEHİR

Ev telefonu: 249 03 36

İş Adresi: Eskişehir Kadın Doğum Evi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

İş Tel: 237 42 00 – 458

Uyruğu: TC

Medeni Hali: Bekar

EĞİTİM BİLGİLERİ

Üniversite: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi

Bölüm: Biyoloji (1998-2002)

Lise: Hoca Ahmed Yesevi Lisesi (1994-1998)

Ortaokul: Battalgazi İlköğretim Okulu (1991-1994)

İlkokul: 23 Nisan İlkokulu (1986-1991)

Mesleği: Biyolog