

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FETAL İNFLAMASYONUN TANIMLANDIĞI
PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA PROGNOZ İLE
MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN (MBL) İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Özgür ÖZDEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FETAL İNFLAMASYONUN TANIMLANDIĞI PREMATÜRE
YENİDOĞANLARDA PROGNOZ İLE MANNOZ BAĞLAYAN
LEKTİN (MBL) İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Özgür ÖZDEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. A. Neslihan TEKİN

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. M.Özgür ÖZDEMİR'e ait "Fetal inflamasyonun tanımlandığı prematüre yenidoğanlarda prognoz ile MannoZ Bağlayan Lektin ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 21.08.2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Neslihan TEKİN	İmza
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
Üye	Prof. Dr M. Arif AKŞİT	imza
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
Üye	Prof.Dr. Abdülkadir KOÇAK	İmza
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
Tarih Sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özcan BÖR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında bana bilgi ve deneyimleri ile yardımcı olan sayın hocalarım Prof.Dr.Neslihan TEKİN ve Yrd.Doç.Dr. Çağrı DİNLEYİCİ' ye destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Özdemir, M.Ö. Fetal inflamasyonun tanımlandığı prematüre yenidoğanlarda prognoz ile MannoZ Bağlayan Lektin ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. İntrauterin enfeksiyon/inflamasyon sıklıkla preterm eylem ve doğumla ilişkidir. Umbilikal kordda proinflatuar sitokinlerin artışı enfeksiyonlara inflamatuvar yanıtın iyi bir göstergesidir. Bu çalışmanın amacı sitokinler ile doğuştan immün sistemde rolü olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve bu faktörlerin preterm bebeklerde neonatal morbidite üzerindeki etkisini incelemektir. Bu amaçla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Şubat-Haziran 2007 tarihlerinde bir grup prematür bebek değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma grubu ≤ 34 gebelik haftasında rastgele seçilmiş 44 bebekten oluşmuştur. Olguların tümünde literatürde fetal inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kabul edilen değerlerin üzerinde IL-6 ve TNF-alfa değerleri elde edilmiştir. IL-6 düzeyi RDS'li olgularda ($p<0.01$), IL-6 ve TNF-alfa düzeyi NEK'li olgularda yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kordon kanı ortalama MBL değeri RDS, BPD ve sepsisli olgularda diğer olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($p<0.05$). Literatür verilerine göre MBL eksikliği olarak tanımlanan olgularda IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri yüksektir. MBL düzeyleri gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r= 0.367$, $p< 0.05$). SNAPPE-II (yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite riski skorları) skorlaması ile sitokin ve MBL düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Eksitus olan olguların SNAPPE-II skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Sonuç olarak preterm bebeklerde FIRS, *innate* (doğuştan) immünite ve neonatal morbidite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Prematür yenidoğanlarda MBL düzeyleri düşüklüğü RDS, BPD ve sepsis ile ilişkili bulunmuştur. MBL eksikliğinin hem fetal hem neonatal dönemde enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı, MBL eksik hastalara MBL verilmesinin enfeksiyon ve inflamasyona karşı koruyabileceği ve neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği öne sürülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Fetal inflammation, IL-6, TNF-alfa, MBL, preterm doğum

ABSTRACT

Özdemir, M.Ö. The relationship between outcome and mannose binding lectin in infants with fetal inflammation. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2007. Intrauterin infection/inflammation is frequently associated with preterm labour/delivery. Elevated levels of umbilical cord proinflammatory cytokins are good indicators of fetal inflammatory response to infections. The aim of this study is to assess the interaction between cytokins and mannose binding lectin (MBL) which has a role in innate immune system and to evaluate the effect of these factors to the neonatal morbidity of the preterms. For this purpose a group of preterm infants hospitalized in NICU of the Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Pediatrics were evaluated from February to June 2007. The study group consisted of 44 randomized selected preterm infants with ≤ 34 weeks gestational age. In all the cases umbilical cord IL-6 and TNF-alfa levels were found above the values defined in the literature as fetal inflammatory response syndrome. IL-6 level was significantly higher in the cases with RDS ($p < 0.01$), IL-6 and TNF-alfa were both significantly higher ($p > 0.05$) in NEC when compared with other cases. Mean value of umbilical cord MBL was significantly lower in cases with RDS, BPD and sepsis ($p < 0.05$). According to the values defined in literature MBL deficient cases had significantly higher IL-6 and TNF-alfa values. MBL level was correlated with gestational age which is lower in preterms ($r = 0.367$, $p < 0.05$). Correlation was not found between cytokin and MBL levels when compared with SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology et SNAP Perinatal Extension) scores. SNAPPE-II scores were significantly higher in exitus cases ($p < 0.001$). As a result of this study, relation between FIRS, innate immunity and neonatal morbidity were demonstrated in preterm infants. Lower MBL levels were found related with RDS, BPD and sepsis in neonates. We concluded that MBL deficiency cause susceptibility to infections both in fetal and neonatal period and increase morbidity of preterms. Use of MBL in MBL deficient patients will be protective against infection/inflammation and will lead to reduction in neonatal morbidity and mortality.

Key Words: fetal inflammation, IL-6, TNF-alfa, MBL, preterm delivery

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Amniyotik enfeksiyonların mikrobiyolojisi	4
2.1.1 İntrauterin enfeksiyonun evreleri	6
2.1.2 Enfeksiyon sonrası oluşan preterm doğumun mekanizması	7
2.2. Fetal inflamatuvar yanıt sendromu	8
2.2.1. Yenidoğanda sitokin yanıtı	13
2.2.2. Sitokinler ve fetal neonatal hastalıklar ilişkisi	13
2.2.3.Bronkopulmoner displazi	14
2.2.4. İntrauterin enfeksiyon, sitokinler ve beyin zedelenmesi	24
2.2.5. İnflamasyon ve nekrotizan enterekolit	26
2.3. MannoZ bağlayan lektin (Mannose binding lectin=MBL)	28
2.3.1. MBL ve Enfeksiyöz Hastalıklar	31
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1.Örnek alımı	36
3.2 Sitokin düzeyleri ve MBL ölçümleri	37
3.3 İstatistik analiz	37
3.4. Yazım tekniği	37
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇLAR	59
7.KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

BLP	Bombesin like peptid
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
BPD	Bronkopulmoner displazi
BSF-2	Beta hücre uyarıcı faktör 2
CMV	Sitomegalovirus
CRH	Kortikotropin releasing hormon
CRP	C reaktif protein
CP	Serebral palsy
DİC	Dissemine intravasküler koagülasyon
EBV	Ebstein-Barr virus
EMR	Erken membran rüptürü
FIRS	Fetal inflamatuvar yanıt sendromu
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör.
GSF	Granülosit sitümüle edici faktör
HSF	Hepatosit uyarıcı faktör
HPGF	Hibridoma/plazmositom büyüme faktörü
ICAM	İntersellüler adezyon molekülü
IFN- γ	İnterferon γ
IL	İnterlökin
İVH	İntraventriküler hemoraji
MASP	MBL ile ilişkili serin proteaz
MBL	Mannoz bağlayan lektin
MCP	Monosit kemoatraktan protein
MGI-2	Monosit-granülosit indükleyici tip 2
MIP	Makrofaj inflamatuvar proteinler
MMP	Matriks metallerproteinaz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NEK	Nekrotizan enterokolit
NF-Kb	Nükleer faktör Kb
NK	Naturel killer

PAF-AH	Platelet aktive edici faktör asetil hidroksilaz
PAF	Platelet aktive edici faktör
PAMPS	Patojen bağımlı moleküler paternler
PCR	Polimeraz chain reaction
PDA	Patent ductus arteriozus
PVL	Periventriküler lökomalazi
RDS	Respiratuar distres sendromu
RSV	Respiratory syncytial virus
SIRS	Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
SP	Sürfaktan protein
SNAPPE-2	Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-2
SGA	Small for gestational age
TGF- β	Transforming growth factor- β "
TLR	Toll-like reseptörler
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
2.1: Bakteriyel enfeksiyonun uterusu, potansiyel ulaşma yolları	4
2.2 : İntrauterin enfeksiyonun evreleri	6
2.3: Enfeksiyon sonrasında oluşan preterm doğumun mekanizması	8
2.4: FIRS'ın organ sistemlerine etkileri	9
2.5 Yeni BPD'nin oluşması	15
2.6: Bronkopulmoner Displazi (BPD) tanım ve sınıflandırılması	16
2.7: Alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı oluşumu	23
2.8: Enfeksiyon/inflamasyon ve BPD'nin oluşumu	24
2.9: Kompleman sistemi, klasik, alternatif ve mannan binding lectin yolu	30
4.1: RDS varlığına göre ortalama MBL düzeyleri	39
4.2: BPD varlığına göre ortalama umbilikal kord kanı MBL düzeyleri	43
4.3: Olguların ortalama SNAPPE –II skorları	45

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
2.1: Bronkopulmoner Displazi (BPD) için risk faktörleri	17
2.2 : MBL ve ilişkili olduğu mikroorganizmalar	32
3.1: SNAPPE- II skorlama sistemi	34
3.2 Nekrotizan enterekolit'in BELL kriterlerine göre evrelendirilmesi	36
4.1 : Kıkırdört olgunun cinsiyet, doğum şekli ve gestasyonel yaşları	38
4.2 : Çalışma grubundaki olguların morbidite açısından dağılımları	39
4.3: Eksitus olan hastaların gebelik haftası ve eksitus olma zamanına göre dağılımları	39
4.4 : Annelerde morbidite sıklığı	40
4.5:Olguların umbilikal kord kanı ortalama TNF- α , IL-6 ve MBL düzeyleri	41
4.6: RDS'li olguların umbilikal kord kanı MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri	41
4.7: BPD'li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri	42
4.8: NEK' li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri	43
4.9: IVK' li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri	44
4.10: Sepsis' li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri	44
4.11: Eksitus olan ve sağ kalan hastaların ortalama umbilikal kord MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri	44
4.12: Eksitus olan ve eksitus olmayan hastaların SNAPPE -II skorları	45
4.13: SNAPPE -II skoru, MBL, IL-6 VE TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki	46
4.14 : Doğum şekline göre umbilikal kord kanı MBL düzeyleri (ng/ml)	46
4.15: Cinsiyete göre umbilikal kord kanı MBL düzeyleri (ng/ml)	46
4.16: MBL eksikliği (<400 ng/ml) saptanan hastaların morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılması	47
4.17: MBL eksikliği saptanan hastalarla saptanmayan hastaların ortalama IL-6 ve TNF- α konsantrasyonu ile ilişkileri	47
4.18: Annelerine steroid verilen olguların ortalama IL-6, TNF- α ve MBL	

düzeyleri

48

1.GİRİŞ

Dünyada perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni %75'lik oranla ile preterm doğumlardır (1). Tüm doğumların yaklaşık % 10'u pretermdir ve bu bebeklerin %1-2'si 32. gestasyon haftasından küçük ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan vakalardır (2). Preterm eylem ve erken membran rüptürü (EMR) % 80 vakada erken doğumla sonuçlanmaktadır. Desiduanın, plasentanın ve amniyotik mayinin enfeksiyonu ile preterm doğum eylemi arasında ilişki mevcuttur ve 1997 yılından başlayarak son 10 yılda bu ilişkinin varlığı gerek amniyotik sıvı gerekse umbilikal kord kanında proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla da kanıtlanmıştır. Özellikle 28. gestasyon haftasından küçük preterm doğumlarda bakteriler ve virüslerin indüklediği inflamatuvar yanıt, preterm doğumun esas nedenini oluşturmaktadır. Mikroorganizmaların dokulara invazyonu ve sonrasında oluşan doku hasarlanması sistemik ve lokal olayların tetiğini çeker, doku hasarlanması sonrasında oluşan bu durum inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. İnflamatuvar mediatörler, neonatal hastalıkların gelişiminde rol oynarlar ve bu sitokinlerin başlıcaları interlökin(IL), IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF- α ve İnterferon γ (IFN- γ) dır. Prematüre bebeklere özgü sorunlar içinde yer alan bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, serebral beyaz cevher hasarı (periventriküler lökomalazi) ve uzun dönemde serebral palsi, yenidoğan sepsisi, nekrotizan enterekolit fetal inflamasyonla ilişkilendirilmekte, inflamasyon varlığında insidans ve şiddetleri artmaktadır(1).

Yenidoğanlar immün düşkün olarak düşünülebilir çünkü edinsel sistem henüz gelişmediğinden onların savunma sistemi maternal antikorlar ve doğal immün sistem tarafından oluşturulmaktadır. Doğal immünite enfeksiyonlara karşı vücudun ilk savunma basamağıdır. Doğal immünitede görevli bazı proteinler, mikroorganizmaların fagositoz ve lizisinden sorumlu olup enfeksiyonlara karşı immün sistemin adaptasyonunda rol oynamaktadır(3). *Toll like* reseptörler(TLR), *kollektinler*, *fikolinler* bu sistemin parçalarıdır. Mannoza bağlayan lektin (MBL), bugün doğuştan immün mekanizmanın en önemli üyelerinden birisi olup, *kollektin* ailesindedir (3,4).

MBL eksikliğinin bakteriyel, paraziter, viral ve fungal enfeksiyonlara ve sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara, tekrarlayan abortuslar ve preterm doğum gibi birtakım hastalıklara yatkınlık oluşturduğu bildirilmektedir (3). Düşük serum MBL düzeyi özellikle infant dönemi ve altta yatan bir immün düşkünlük (örneğin kistik fibrozis, kemoterapi alan hastalar, organ transplantasyonu yapılan hastalar) yani edinsel immün sistemin immatürasyonunda öne çıkmaktadır. Çocuklarda özellikle tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmakta, yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi ile erişkin döneminde dahi sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gibi sistemik enfeksiyonların şiddetini ve sıklığını arttırmaktadır. MBL eksikliği ve pretermle ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır(3,84).

Bu çalışmada umbilikal kord kanında MBL düzeyleri ve sitokinler ile intrauterin enfeksiyon gelişimi ve şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlandı. Preterm doğumlarda umbilikal kord kanında IL-6 ve TNF- α düzeyi çalışılarak fetal inflamasyonun gösterildiği hastalarda; (1) sitokinler ile umbilikal kord MBL düzeylerinin olası ilişkisinin değerlendirilmesi, (2) umbilikal kord sitokin ve MBL düzeyi ile prematürelige bağlı komplikasyonların gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması (3) sitokinler ve MBL düzeylerinin yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite riski skorları (SNAPPE-II) ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

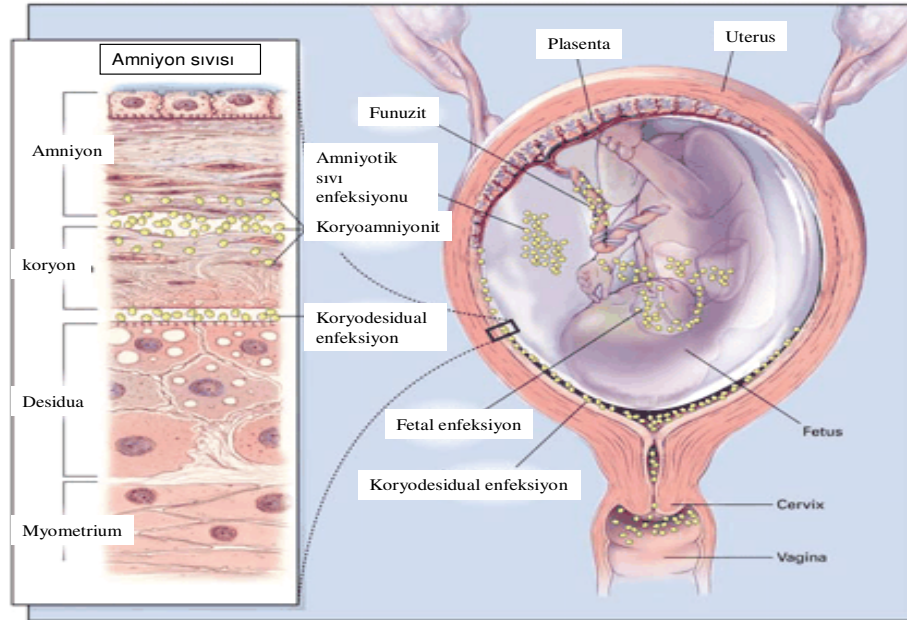
Postkonsepsiyonel 37 gebelik haftasından önce doğan bebekler prematür olarak tanımlanır. Doğumların yaklaşık % 10'u pretermdir ve bu bebeklerin % 1-2 si 32. gestasyon haftasından küçük ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan vakalardır (2). Preterm doğumların yaklaşık % 20'si doktorun maternal ve fetal endikasyonla doğumu erken gerçekleştirmesi sonucu meydana gelir. Diğerleri spontan eyleme girme yada membranların erken rüptürü sonucudur. Geçtiğimiz birkaç on yılda preterm doğum hızında değişiklik olmamış ancak prematüre doğan bebekleri yaşatma oranları artmıştır. Daha düşük haftada doğan bebeklerin yaşatılması ile göreceli olarak serebral özürlü bebek oranı da artmıştır(1).

Preterm doğumun etiyojisi multifaktöriyeldir, enfeksiyon (bakteriyel vajinozis, cinsel temasla geçen hastalıklar, idrar yolu enfeksiyonları, koryoamniyonit), uteroplasental iskemi, uterusun aşırı gerilmesi (çoğul gebelik, polihidramniyos), uterus distorsiyonu (mülleryen kanal anomalileri, fibroid uterus) anormal allograft tanıma, alerjik fenomen ve servikal hastalıklar (servikal yetmezlik,daha önce konizasyon biyopsisi), *ablatio plasenta* yer alır(5). İntrauterin enfeksiyon ve inflamasyon preterm doğum eylemi ve erken membran rüptürünün en önemli risk faktörüdür, bu vakaların % 80'i erken doğumla sonuçlanmaktadır (1). Uterustaki bakteriyel enfeksiyonlar maternal dokular ve fetal membranlar arasında (koryodesidual alan), fetal membranlarda (amniyon ve koryon), plasentada, amniyotik sıvıda, umbilikal kordda yada fetusta oluşabilir. Histolojik olarak yada kültürle gösterilmiş fetal membranların enfeksiyonu koryoamniyonit, umbilikal kord enfeksiyonu funizit, amniyotik sıvı enfeksiyonu amniyonit olarak isimlendirilir. Enfeksiyon ve preterm doğum arasındaki ilişki 34-36 haftalarda doğanlarda nadir iken 30 haftadan küçük doğumlarda fetal membranların, membranları intakt olanlarda amniyotik sıvı histolojik incelemesiyle kanıtlanarak çoğu olguda gösterilmiştir. Koryoamniyonit, açılmamış membranlar varlığında erken doğum eylemi riskini üç kat, prematürite ve EMR varlığında ise dört kat arttırmaktadır.(2, 21)

Sistemik maternal enfeksiyon preterm eylem ve preterm doğumla yakından ilişkilidir(5). Vajende normalde bulunan *lactobacillus* türleri yerine *G. vaginalis*,

bacteroides türleri, mobiluncus türleri, *U. urealyticum*, ve *M. Hominis*'te masif artışın olduğu bakteriyel vajinozisi olan kadınlarda spontan prematür doğum riski iki katı yüksektir (6, 7). Son yıllarda asemptomatik genital yol enfeksiyonlarının da erken doğumun oluşmasında önemli bir faktör olduğu savunulmaktadır (8). Klinik olarak preterm doğum yapan annelerde EMR olmaksızın yapılan transabdominal amniosentezde % 20 oranında patolojik bakteri izole edilmiştir. Bu hastalarda klinik bulgu ve enfeksiyon kanıtı olmadan bazı inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (9). Bazı yayınlarda amnion mayisinde oral orijinli mikroorganizmaların üretilmesiyle, periodontal hastalıklarla preterm doğum arasında ilişkiye dikkat çekilmektedir (10).

Mikroorganizmaların amniyotik kavite ve fetüse ulaşması için yollar: 1-vajina ve serviksten yukarıya doğru ilerleme, 2-plasentaya hematogen yayılım (transplasental enfeksiyon), 3-retrograd yolla fallopian tüplerden peritoneal yayılım, 4-tesadüfen yapılan invaziv girişimlerdir (Şekil 2.1) (5, 11).



Şekil 2.1: Bakteriyel enfeksiyonun uterusu potansiyel ulaşma yolları

2.1. Amniyotik Enfeksiyonların Mikrobiyolojisi:

Preterm doğum yapan kadınların amniyotik mayisinde en çok izole edilen mikroorganizmalar *Ureoplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* ve *Fusobacterium* türleridir. Amniyotik mayide bulunan diğer organizmalar *Streptococcus agalactiae*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus auerus*, *Gardenerella vajinalis*, *Streptococcus viridans* ve *Bacteroides spp.*, nadiren *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoea* ve *Peptococcus spp.* türleri saptanabilir. *Haemophilus influenzae*, *Capnocytophaga spp.*, *Stomatococcus spp.* ve *Clostridium spp.* çok nadir izole edilir (5, 11,12).

Ureoplasma urealyticum ilk kez 1950 yılında tanımlanmış eubacteria grubundan bir ajandır, ökaryotik hücrelerde parazitik olarak yaşar ve 10 serotipi belirlenmiştir. Son zamanlarda ureoplasma ve preterm doğum arasında ilişki tanımlanmıştır. Anneden bebeğe vertikal geçiş gösterir. Doğumu takiben 30 dakika ve ilk 24 saatte % 40 dan fazla infantın endotrakeal sekresyonlarında ureoplasma izole edilmiştir. Aynı zamanda bu bakterinin insanlarda infertilite, prostatit, epididimit, pyelonefrit, sistit, süpüratif artrit, osteomyelit, renal taş oluşumu, postpartum endometrit, koryoamniyonit, spontan abortuslar, erken ve ölü doğumlarla ilişkisi kanıtlanmıştır. Ureoplasma ile pnömoni ve bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(13).

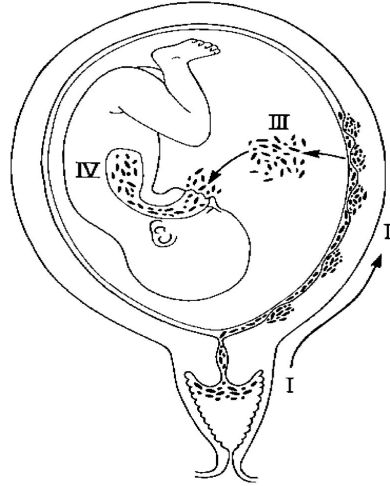
Chlamydia trachomatis cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyondur, vertikal yolla fetusa geçerek % 5-15 olguda pnömoni ve % 15-25 olguda oftalmia neonatoruma yol açar (11). *Chlamydia trachomatis* servisit vakalarının önemli bir kısmını oluşturur ve amniyotik mayiden izole edilmiştir, bu mikroorganizmanın konjenital pnömoni yaptığına dair vakaların rapor edilmesi, bu mikroorganizmanın da intraamniyotik enfeksiyon yapabilecek kapasitesi olduğunu göstermektedir ancak *Chlamydia trachomatis'* in standart kültürlerde üretilmesindeki güçlük nedeni ile intraamniyotik enfeksiyon ve mikrobiyal invazyon konusundaki bilgiler tam olarak aydınlatılamamıştır (11).

Virüslerin subklinik ve klinik koryoamniyonit olgularındaki etiyolojileri tam olarak aydınlatılamamıştır(5, 11). Yankowits ve ark. (14) 77 gebeye amniosentez yaparak amnion mayisinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile Adenovirus, Enterovirus, Respiratory syncytial virus (RSV), Ebstein-Barr virus (EBV), Parvovirus B-19, sitomegalovirus (CMV) ve Herpes simpleks virüs genomik

materyalleri çalışmışlar ve gebelerin 6'sında virüslere ait izler saptamışlardır. Bu virusların 3'ü adenovirüs, 1'i parvovirüs, 1'i CMV ve 1 hastada enterovirus olarak bulunmuştur. 21. haftada adenovirüs saptanan ve 26. haftada CMV saptanan 2 vaka düşükle sonuçlanmıştır.

2.1.1 İntrauterin Enfeksiyonun Evreleri

İntrauterin enfeksiyon 4 evrede oluşmaktadır; ilk evrede vajinal ve servikal floranın değişmesiyle patojen mikroorganizmalar serviksde kolonize olurlar. Bakteriyel vajinozis ilk evrenin en önce başlayan bulgusudur. II. evrede mikroorganizmalar ilerleyerek intrauterin kaviteye yerleşir, lokalize inflamatuvar reaksiyon başlayarak desiduitte sonuçlanır, mikroorganizmalar koryon ve amniyona yerleşir. III evrede; enfeksiyon fetal vasküler (koryovaskulit) yapıları invaze eder, amniyotik kavitede ilerleyerek amniyona yol açar, amniyon kavitesi yada intraamniyotik enfeksiyon başlar), intraamniyotik enfeksiyonun başlaması için membranların rüptüre olması şart değildir, mikroorganizmaların intakt membranları geçebilecek yetenekleri mevcuttur. IV evrede; bakteri amniyotik kaviteye girdiği zaman ilerleyerek fetusa ulaşır ve fetusu enfekte eder (Şekil 2.2) (8).

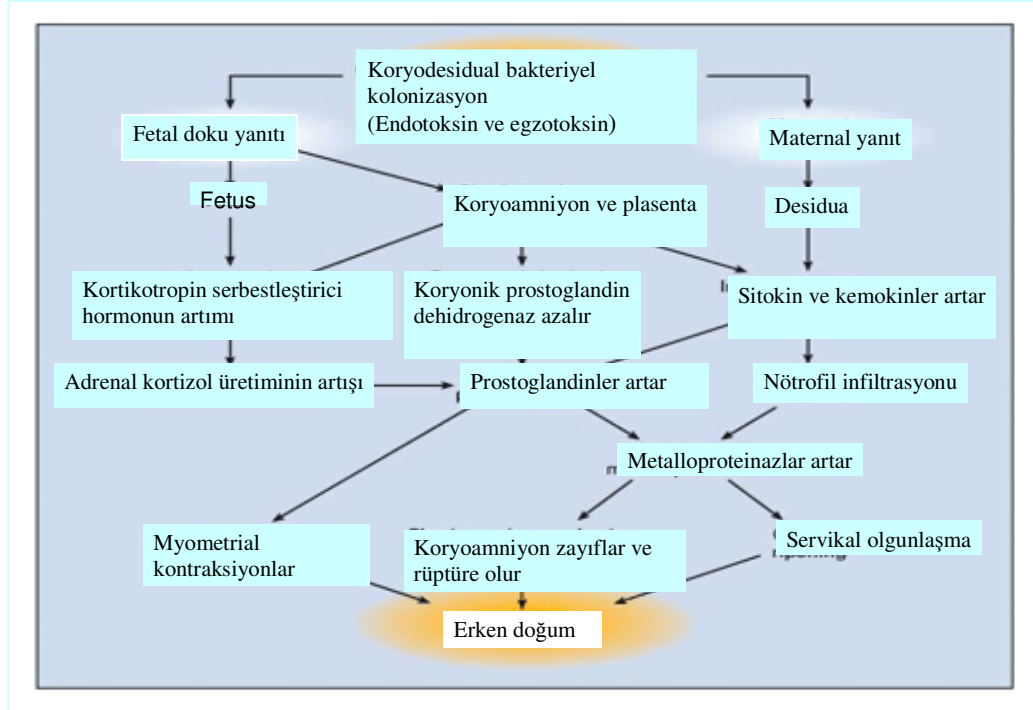


Şekil 2.2 : İntrauterin enfeksiyonun evreleri

Enfekte amniyon mayisinin fetus tarafından aspire edilmesi sonucunda konjenital pnömoni, otit, enfekte amniyon mayisinin direkt teması ile konjunktivit, omfalit oluşur. Bu enfeksiyon odaklarından fetal dolaşıma bakterilerin geçişi ile bakteriyemi ve sepsis meydana gelir (8,11).

2.1.2 Enfeksiyon Sonrası Oluşan Preterm Doğumun Mekanizması:

Hayvan modellerinde, in vitro yapılan ve insanlarda bildirilen çalışmalarda bakteriyel enfeksiyon preterm doğumla sonuçlanmaktadır. Koryodesidual alandaki bakteriyel invazyon ile serbestleşen endotoksinler ve egzotoksinler fetal membranlardan sitokinlerin ve aktif inflamatuvar mediatörlerin salınımı uyarır. Bunlar; tümör nekroz faktör α (TNF- α), IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve granülosit stimüle edici faktör (GSF), Trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksitdir. Sitokinler, endotoksinler ve egzotoksinler prostoglandin sentezini ve salınımını uyarırlar, nötrofillerin kemotaksisini, infiltrasyon ve aktivasyonunu başlatırlar ve matriks metalloproteinaz ve diğer aktif maddeler salgılanır. Prostoglandinler intrauterin kontraksiyonları artırırken metalloproteazlar koryoamniyotik membranları tahrip eder, bunun sonucunda membranların rüptürü gerçekleşir. Metalloproteazlar serviksteki kollagenin yumuşamasına ve yeniden yapılanmasına yol açar, maternal hücre infiltrasyonu ile birlikte fetal membranlarda apoptozis gelişimi zarların erken yırtılmasından sorumlu tutulmuştur. Diğer yandan prostoglandin dehidrogenaz, amnion sıvısındaki prostoglandinlerin inaktivasyonundan sorumludur, kronik enfeksiyon bu dehidrogenaz enziminin aktivitesini azaltarak myometriumdaki prostoglandinlerin üretimini artırır. Bu durum myometrial kontraksiyonların artması ile sonuçlanır. Enfeksiyon varlığında erken doğuma fetüsün kendisinin de katkısı vardır; enfekte fetus, fetal hipotalamik ve plasental kortikotropin releasing hormon (CRH) aracılığı ile fetal kortikotropin sentezinin artmasına yol açar. Sonuçta fetal adrenal kortizol üretimi ve döngüsünü artar. Kortizol sekresyonunun artması prostoglandin üretimi ile sonuçlanır. Enfekte fetustan sitokin salınımı erken doğum eylemine neden olur. Ancak maternal ve fetal dokulardaki inflamatuvar yanıtın mevcut tabloya katkısı tam olarak bilinmemektedir (Şekil 2.3) (2, 8,11).



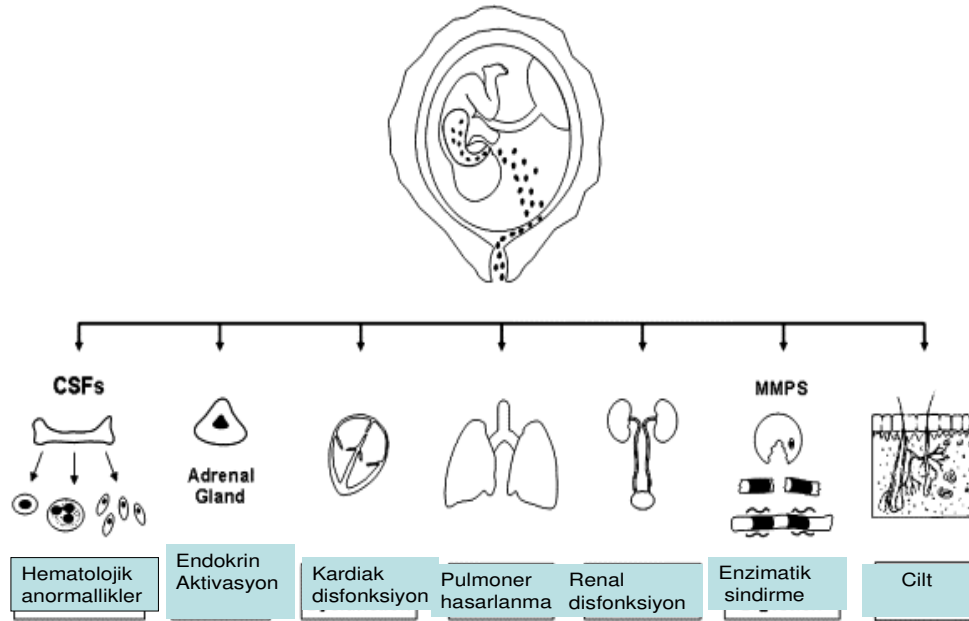
Şekil 2.3: Enfeksiyon sonrasında oluşan preterm doğumun mekanizmaları

2.2. Fetal inflamatuvar yanıt sendromu

28. gestasyon haftasından küçük preterm doğumlarda bakteriler ve virüslerin indüklediği inflamatuvar yanıt preterm doğumun esas nedenini oluşturmaktadır (15). Mikroorganizmaların fetusa ulaşmasıyla fetal mikrobiyal invazyon başlar. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla fetusun mikroorganizmalar ve onların ürünlerine (örneğin bakteriyel endotoksin) maruz kaldığı gösterilmektedir (16). Mikroorganizmaların dokulara invazyonu ve sonrasında oluşan doku hasarlanması sistemik ve lokal olayların tetiğini çeker, doku hasarı sonrasında oluşan bu durum inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır (17). Fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) subklinik bir durumdur ve EMR olmadan yada EMR varlığında fetal plazma IL-6 seviyesinin 11 pg/ml seviyesinin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (11, 16, 18, 19). FIRS'ın histolojik değerlendirilmesinde umbilikal kordda inflamasyonun (funisit) ve kronik vaskülitin gösterilmesi altın standarttır (11). Funisit endotelial hasarla ilişkilidir ve organ tahribatının gelişmesinde anahtar rol oynar, funisit saptanan olgularda neonatal sepsis ve uzun dönem etkileri olarak bronkopulmoner displazi ve serebral palsi gelişebilir. Amniyotik mayideki nötrofil sayısı büyük

oranda fetal orijinlidir, bu nedenle amniyotik sıvıdaki beyaz küre sayısı fetal inflamasyonun indirekt göstergesidir (20).

FIRS tanımlanan fetus ciddi neonatal morbidite ile karşı karşıyadır ve özellikle preterm doğanlarda respiratuar distres sendromu(RDS), sepsis, pnömoni, bronkopulmoner displazi(BPD), intraventriküler kanama(IVK), periventriküler lökomalazi(PVL), nekrotizan enterokolit(NEK) en sık morbidite ve mortalite nedenleridir(15, 20).(Şekil 2.4)



Şekil 2.4: FIRS'ın organ sistemlerine etkileri

İnflamatuvar yanıt enfeksiyon yada doku hasarlanmasına karşı koruyucudur, bu yanıt proinflatuar sitokinler aracılığı ile olur ancak bu sitokinlerin aşırı salınımı zarar vericidir, şok, multiorgan yetmezliği ve ölüme neden olabilirler (21). İmmün sistem hormonları olarak tanımlanabilecek sitokinler, uyarıcı etkisi ile immün ve non immün hücrelerden sentezlenir ve hedef hücre davranışlarını etkilerler. Yerel ve uzak etkileri olabilir. Glikoprotein yapısındaki bu mediatörlerden immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlar interlökinler, lökosit kemotaksisini tetikleyenler kemokinler olarak adlandırılırlar (21). Sitokinler aşağıda olduğu gibi sınıflandırabiliriz:

- 1- Nonspesifik immüniteyi ve inflamasyonu arttıranlar(proinflatuar sitokinler), IL-1, IL-6, IL-8, IL-5, TNF- α , IFN- γ .

- 2- Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiyonunda görev alanlar (spesifik immünite), IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16
- 3- Kemik iliği prokürsörlerinin koloni stimülasyonu yapanlar: G-CSF ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF).
- 4- Regülatuar sitokinler; IL-10 (Sitokin sentez inhibitör faktör), Transforming growth factor β (TGF- β).
- 5- Kemokinler: IL-8, Monosit kemoatraktan protein (MCP)1, 2, 3, Eotaksin, Makrofaj inflamatuvar proteinler (MIP-1 α , MIP 1- β)

Sitokinlerin başlıca etkileri yerel ve sistemik olarak şöyle özetlenebilir. Yerel etkileri: endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip inflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu (hücrede solunumsal patlama, serbest oksijen radikallerinin salınımı, degranülasyon, fagositoz ve sitotoksik aktivasyonu), prokoagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen mediatör salınımıdır. Sistemik etkileri ise ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimulan faktör artışı, Naturel killer (NK) aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışıdır. Diğer proinflamatuvar mediatörler endotelden TNF- α ve IL-1 etkisi ile salınırlar, vazodilatatör (nitrik oksit, PAF, prostoglandin E2 ve prostoglandin I2) veya vazokonstriktör (endotelin) etki yapar. Bakteri, endotoksin, yanık, şok ve travmada aşırı sitokin yanıtı oluşur. SIRS olarak tanımlanan endotelde yaygın inflamasyonla vasküler permeabilite artışı ve sistemik hipotansiyon, şok, ödem, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), akciğer ödemi, kanama ve multiorgan yetmezliği ortaya çıkar. TNF α infüzyonu septik şok benzeri etki yapar, bu durumda proinflamatuvar sitokinler iki yönlü etkide bulunurlar; immün yanıt yararlıdır ancak aşırı olduğunda ölüme yol açar (16, 21).

İnflamatuvar sitokinler düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir, büyük oranda inflamasyonlu dokudaki makrofaj ve monositler tarafından üretilir. Bunlar arasında IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF- α , İnterferon γ (IFN- γ) sayılabilir. İlk yanıt oluşturarak ekzojen patojenlere karşı etkili bir defans oluştururlar. Antiinflamatuvar sitokinler, IL-4, IL-10 gibi inflamasyonun başlamasını engelleyerek homestazın

idamesinin ve vital organların fonksiyonlarının devamında rol oynarlar ancak antiinflamatuvar yanıt vücut immünesini baskılayıcıdır (15, 21).

Proinflamatuvar sitokinler içinde TNF α ve IL-1 sitokin kaskatında çok önemli rolleri nedeniyle proinflamatuvar orkestra şefleri olarak tanımlanırlar (21). IL-1 aktive monosit ve makrofajlardan bakteriler ve bakteriyel ürünlere yanıt olarak salınır, iki biyokimyasal tipi vardır. Bunlar IL-1 α , IL-1 β dır. İki farklı genden kopyalanırlar. İnflamasyona erken yanıtta önemlidir, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda ve diğer sitokinlerin ve kendi kendisinin salınımında rol oynar, önemli bir immün modülatördür diğer sitokinlerle birlikte sinerjik etki ile B ve T hücre proliferasyonunu başlatır, akut faz reaktanlarının üretimi, IL-2 gen ekspresyonu, endotelial hücreler ve NK hücre aktivasyonu, siklooksijenaz ve lipooksijenaz gen ekspresyonu biyolojik etkilerindedir (9, 22). IL-1 β normal bir gebelikte desidua ve plasental membranlardan salgılanır. IL-1 β seviyesi erken gebelikte, hamile olmayan kadınlardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. IL-1 ikinci trimesterde normal gebeliklerde saptanamaz, 3. trimesterde üretimi tekrar başlar ve saptanacak düzeye erişir. Enfeksiyon varlığında oluşan preterm doğumlarda amniotik sıvıdaki IL-1 konsantrasyonu ve aktivasyonunda belirgin bir artış saptanır. İmmünohistokimyasal analizler ve insitu hibridizasyon çalışmaları klinik ve histolojik olarak koryoamniyonit saptanan olgularda koryon ve desidudadaki inflamatuvar hücrelerde IL-1 mRNA ekspresyonunu göstermektedir, hücresel düzeyde koryoamniyonitte en belirgin IL-1 üretimi infiltrate makrofajlardan olmaktadır (9).

TNF- α , IL-1 ile benzer özellikler göstermektedir. İnsan desiduasından izole edilmiştir. TNF reseptörleri plasental hücrelerde gösterilmiştir, gestasyondaki sitokin üretiminde anahtar rolü üstlenmektedir. Normal bir gebelikte ikinci ve üçüncü trimesterde TNF- α amniotik sıvıda gösterilememiştir ancak intraamniotik enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı erken doğumda TNF- α konsantrasyonları oldukça yüksek bulunmuştur (9). Önemli immünmodülatörlerdendir. B lenfositlerinden IL-2 salınımı, sitolitik T lenfositlerinin üretimini arttırarak klas 2 MHC antijen ekspresyonunu sağlar.

IL-6, multipotent inflamatuvar bir sitokindir. IL-6 moleküler çalışmalarda IFN- β 2, beta hücre uyarıcı faktör 2 (BSF-2), hibridoma/plazmositom büyüme faktörü (HPGF), hepatosit uyarıcı faktör (HSF), monosit-granülosit indükleyici tip 2 (MGI-

2), sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinen maddelerin IL-6 ile aynı olduğu gösterilmiştir (9, 23, 24). Multifonksiyonel olan IL-6'nın molekül ağırlığı 22000-30000 kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur. IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir, mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli üretim kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositleri, hepatositler, keratositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir. İnsan trofoblast hücreleri de IL-6 üretir, ayrıca bu hücrelerin reseptörleri bulunmaktadır, otokrin ve parakrin olarak etki gösterirler. Trofoblastlardan human koryonik gonadotropin salgılanmasını arttırırlar. İkinci trimesterde amniyotik sıvıda saptanırlar ve intraamniyotik enfeksiyon varlığında amniyon mayisinde yüksek olarak bulunurlar (9). TNF, IL-1, IFN- γ gibi sitokinler, antijenler, mitojenler, bakteriyel endotoksinler, farklı hücre tiplerinde IL-6 yapımını uyarırlar. Aktive olmuş B hücre dizisinin immünglobin salgılayabilmesini uyarır, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili değildirler. T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında TNF- α ve IL-1'e yardımcı bir faktördür. IL-6 uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek bazende bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerinin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleri ile IL-6 hem humoral hem de hücreyel konak savunmasında önemli bir faktördür (23, 24).

Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, TNF ve IL-1 gibi sitokinler tarafından düzenlenir, her üç sitokin aktive monositlerden koordineli olarak salgılanabilir ve biri diğerini etkileyebilir, bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur (24, 25). IL-6 hepatik protein sentezinin dolayısı ile CRP' nin major indükleyicisidir (26). IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, haptoglobulin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller (25, 26). IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür, enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram (-) bakterilerin oluşturduğu septik şokta IL-6 ve TNF- α seviyeleri yüksek bulunmuştur (27, 28).

IL-8'in kaynağı monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleridir. IL- 8 in hedef hücreleri T lenfositleri ve nötrofillerdir, nötrofillerin mobilizasyonu, aktivasyonu ve degranülasyonunu sağlar, anjiogenezde rolleri vardır (29). Amniyotik mayide midtrimesterde saptanmıştır, enfeksiyonda amniyotik mayi IL-8 seviyesinde belirgin bir artış olur, nötrofil sayısı da paralel olarak artar (9).

2.2.1. Yenidoğanda Sitokin Yanıtı:

Kord kanı monositlerinin sitokin üretim kapasitesi yetersizdir(30).

TNF- α Erişkin >Matür > Prematür

IL-1 Erişkin = Matür = Prematür

IL-6 Erişkin > Matür > Prematür

IL-8 Erişkin > Matür > Prematür

Mikst makrofaj monosit kültürlerinde T helper 1(Th1) tipi yanıt için kritik üç sitokinin (IFN- γ , IL-12, IL-18) salınımı yetersiz bulunmuştur (31). Schultz ve ark. (32) ise endotoksine prematür ve matür bebek monositlerinin yetersiz değil, sağlıklı erişkinden daha aşırı yanıt verdiğini ileri sürmüşlerdir. Perinatal enfeksiyonlarda en sık gösterilen IL-6 yüksekliğidir. TNF erken zirve yapıp düştüğü için her zaman gösterilememiştir. IL-1 güvenilir bir endikatör değildir. IL-8 tanıda yardımcı olabilir (30). Enfeksiyona neonatal TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 yanıtını araştıran Özdemir ve ark. (33) on sağlıklı yenidoğan, on sağlıklı erişkine oranla on septik yenidoğanda bu inflamatuvar sitokinlerin hepsinin arttığını göstermişlerdir.

Nekrotizan enterokolit (NEK)'li hastaların %71'inde TNF' nin yüksek, IL-6'nın ise evre 2 ve 3'de yüksek bulunmuş; TNF' nin erken belirti, IL-6'nın kötü prognoz göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (30). Caplan ve ark. (34) 12 NEK'li yenidoğanda kontrole göre PAF ve TNF'nin yükseldiğini saptamıştır. NEK'le beraber sepsis varlığında IL-6, 10 kata kadar yükselir ve mortalite indikatörüdür.

2.2.2. Sitokinler ve fetal neonatal hastalıklar ilişkisi:

Plasentada bulunan inflamatuvar mediatörler ve mikroorganizmalar fetal gastrointestinal sistem, solunum sistemi veya umbilikal damarlar yolu ile fetusa da ulaşırlar. İnflamatuvar mediatörler neonatal hastalıkların gelişiminde rol oynarlar (35).

Açılmamış membranları olan afebril anneden doğan 151 prematüre bebeğin annelerinden amniyosentezle elde edilen amniyotik sıvı örneklerinde gebelerin

45'inde (%30) kültür pozitifliği veya TNF- α yüksekliği saptanmıştır. Gebeliğin 30. haftasından erken doğum yapan annelerde amniyotik sıvı sitokinleri 31-34 hafta arası doğum yapanlardan yüksek bulunmuştur. İlk 24 saatte ölen 11 bebekten dokuzunda amniyotik sıvıda kültür pozitifliği veya artmış TNF- α düzeyleri saptanmıştır. Yaşayan 140 bebekte amniyotik sıvı enfeksiyonu/artmış TNF- α düzeylerinin RDS, evre 3-4 İVH, NEK ve multiorgan yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (36).

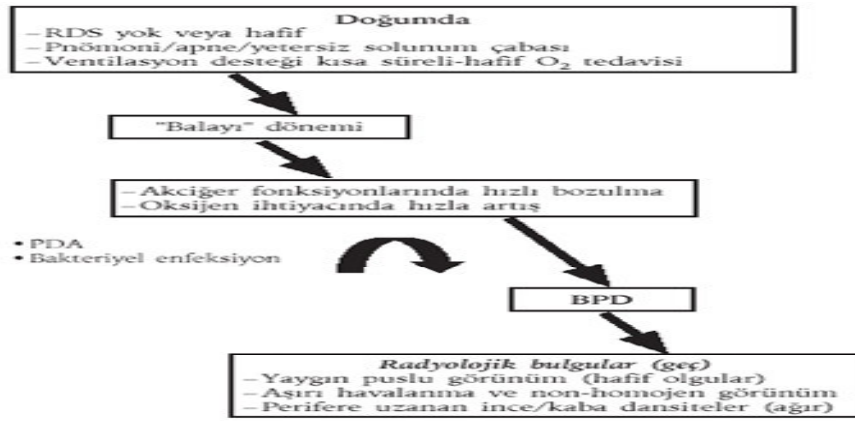
Dollner ve ark (37) tarafından lökosit infiltrasyonu olmayan 74, hafif korioamniyotitli 84 ve ağır korioamniyotitli 63 plasenta değerlendirilmiş ve bu annelerden doğan bebeklerde umbilikal kord kanı TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, "soluble" TNF reseptör p55 ve p75, IL-1ra ve CRP düzeyleri çalışılmıştır. Ağır korioamniyotit varlığında umbilikal kordda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar tüm mediatörlerde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bebeklerin 49'unda asfiksi, RDS, sepsis saptanırken 172 bebek sağlıklı bulunmuştur. Umbilikal kord sitokinleri (IL-1a) ve CRP dışında ağır neonatal hastalıklı bebeklerde sağlıklı bebeklerden yüksek olarak saptanmıştır.

2.2.3. Bronkopulmoner Displazi:

Bronkopulmoner displazi (BPD), primer akciğer patolojisi için oksijen ve pozitif basınçlı mekanik ventilasyonla tedavi edilen yenidoğan bebeklerde gelişen kronik akciğer hastalığıdır. Bronkopulmoner displazinin 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. BPD'yi ilk tanımlayan Northway, klinik, radyolojik ve patolojik kriterlere göre kronik akciğer hastalığına gidiş sürecini 4 evreye ayırmıştır. Evre I ve II, klinik olarak RDS'den ayrımının güç olduğu ilk 10 günlük akut dönemde görülen evrelerdir. Evre III ve IV kronikleşme sürecine geçmiştir ki, Evre IV BPD'nin tüm kriterlerini içerir. Bu evrede 28 günden uzun süreli ventilasyon ve/veya oksijen gereksinimi devam etmektedir, göğüs röntgenogramında kistik oluşumlar, ateletazilerin yanı sıra hiperekspanse alanlar vardır.

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 oldukları, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek ancak düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulaması yaygın hale gelmiştir. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu tablo 'yeni BPD' veya 'kronik akciğer hastalığı' olarak isimlendirilmiştir(37, 38)

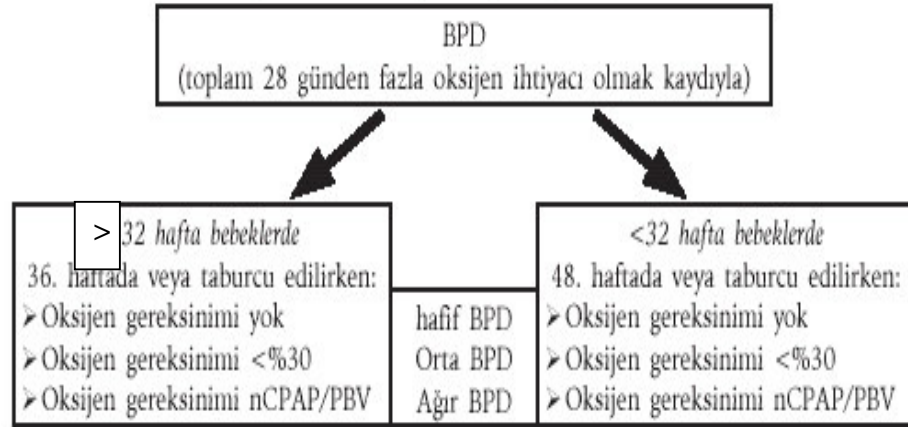


Şekil 2.5 Yeni BPD nin oluşması

Başlangıcı sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, sonra da akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya patent duktus arteriyozus (PDA) eşlik eder ve böylece BPD tablosu oturur (39). Radyolojik bulgular nispeten daha geç ortaya çıkar ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm, ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve non homojen görünüm saptanır.

Tanımlama:

Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından bir “*workshop*” ortamında geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır (40). Buna göre kronik akciğer hastalığı terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için yenidoğanın kronik akciğer hastalığını tanımlamada “BPD” teriminin tercih edilmesi gerektiği ve tanımlamada mutlaka hafif/orta/ ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. BPD’nin ortaya çıkış yaşı da etkili olduğu için 32. gebelik haftasının altındaki ve üzerindeki bebeklerin ayrı ayrı ele alınması gerektiği, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi yanında toplam olarak 28 günden fazla oksijen bağımlılığının bulunması gerektiği vurgulanmıştır.(Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Bronkopulmoner Displazi tanım ve sınıflandırılması

BPD gelişimi için risk faktörleri Tablo 2.1’de görülmektedir.

Tablo 2.1: Bronkopulmoner Displazi (BPD) için risk faktörleri

Prematürite/ immatürite	Hava yolu reaktivitesine yatkınlık
Mekanik ventilasyon	Nutrisyonel problemler
Hiperoksi /oksidan stres	Erken sürrenal yetmezlik
Antenatal, postnatal inflamasyon/enfeksiyon	Erkek cinsiyet
Antenatal faktörler	Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
Pulmoner ödem	RDS' nin şiddeti
Genetik etkiler	

Prematürite/immatürite:

Embriyonal dönemde ön bağırsak (“*foregut*”) endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması esasen “*transcription factor/hepatocyte nuclear factor- 3β*” kontrolündedir. Bu dönemde “*vascular endothelial growth factor*” (VEGF) vasküler yapılanmayı stimüle ederken “*transforming growth factor-β*” (TGF-β) akciğer morfogenezinde inhibitör etkiye sahiptir (41,42). Prenatal akciğer gelişimi beş dönemde gerçekleşir ve postnatal dönemde de devam eden bir süreçtir. Kanaliküler dönem kritik bir dönemdir, bu dönem (26-28 hafta) ve öncesinde oluşan hipoksi, doğum ve postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozar, akciğerlerin gelişimi hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşir. Alveolar septasyon tamamlanmadığı ve alveolar progenitörler tersiyer (silendirik) sakküllere bölünemediği için alveolar sayı azalır ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar. Sakküler dönem ve sonrasında (>26-28 hafta) oluşan pulmoner hipoksi, akciğer zedelenmesi ve rejenerasyonunda ise asiner/ alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur.

Mekanik ventilasyon (baro/volutravma):

Çok yüksek inspirasyon basıncı, çok yüksek veya sıfır ve daha düşük PEEP ve yüksek tidal hacim stratejileri ile mekanik ventilasyon sonucunda septik, hatta normal yenidoğanların akciğerlerinde bile inflamatuvar reaksiyon ve zedelenme oluşur. Baro/volutravmanın olumsuz etkileri surfaktanı eksik veya daha önceden inflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde daha belirgindir. Baro/volutravma ile akciğerlerde oluşan aşırı gerilme (*overdistention*), endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa, bu da nötrofillerin pulmoner dolaşımında tutulmasına ve inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açar.

TNF- α , IL-1, IL-6 ve bu sitokinlerin seviyeleri 2 saat içerisinde artmış olarak bulunmuştur (43). Öte yandan endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği ve akciğer sıvısında artış saptanır.

RDS'de mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile beraber plazma protein sistemleri aktive olur ve koagulasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bunların sonucunda alveolokapiller membran etkilenir, aktive nötrofiller ve trombositler pulmoner vasküler yatağa sekestre olur; böylece inflamasyon tetiklenir (44, 45). Zedelenen akciğer dokusunda VEGF salgılanması da bozulacağı için vasküler gelişim de inhibe olur (46).

Hiperoksi/oksidan stres:

Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantaj olarak hem yüksek konsantrasyonda oksijenle karşılaşma sonucunda reaktif oksijen/reaktif nitrojen ürünleri üretimi dahil olmak üzere oksidan strete artış vardır. Belki de daha önemli olarak oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarda yetersizlik vardır. Ayrıca enfeksiyon ve inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olur. Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklerde göre bile daha fazla serbest demir bulunur (40). Oksidan strete artış ile beraber protein oksidasyonu ve bunların ürünleri karboniller, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu ile plazma aldehidleri ve malondialdehid oluşur. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşir. Oksidan stresin akciğerdeki patolojik etkileri matriks metalloproteinleri aracılığı ile fibrozis ve klinik sonucu BPD'dir (47,48).

Antenatal faktörler:

Bazı prematüre bebeklerde doğumda RDS olmadığı halde neden daha sonra BPD geliştiği antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. En önemli iki faktör antenatal glukokortikoid uygulaması ve antenatal inflamasyon/enfeksiyon varlığıdır. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonunun sağlandığı, böylece RDS'nin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (49).

Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi):

PDA'ya bağlı olarak pulmoner sıvı yüklenmesi ve BPD gelişimi riski, özellikle PDA ile beraber bir nazokomial enfeksiyon varsa çok belirgindir. PDA'dan bağımsız olarak hayatın ilk günlerinde aşırı sıvı uygulanan ve fizyolojik diürezi geciken RDS'li prematüre bebeklerde de BPD riski çok belirgin artmıştır (50). Sonuçta pulmoner kan akımı ve interstisyel akciğer sıvısı artar, akciğer kompliyansı azalır, hava yolu direnci artar, mekanik ventilasyon ile oksijen desteği ihtiyacı daha da artarak devam eder. BPD riskini artıran bu olaylara ek olarak artmış pulmoner kan akımı, akciğerde nötrofil birikimini ve nötrofil aktivasyonunu artırarak inflamatuvar kaskadın hızla ilerlemesine neden olur.

Genetik etkiler:

BPD'ye genetik yatkınlık surfaktan sistemindeki anormalliklerden (surfaktan lipidlerini etkileyen mutasyonlar ve surfaktan proteinlerinin mutasyonları ile polimorfizmi), alveolar dokunun farklılaşmasındaki (büyüme faktörleri ve hormonların spesifik reseptörler, hücre içi sinyal molekülleri, nükleer transkripsiyon faktörleri ve surfaktan sistemi ile etkileşmesindeki) problemlerden, alveolar epitelden iyon transportunu katalize eden veya solunum yollarının büyümesine etki eden proteinlerdeki mutasyonlardan veya pulmoner vasküler yatağı kontrol eden mekanizmalardaki sorunlardan kaynaklanabilir (51). Sürfaktan proteinleri sürfaktan aktivitesi ve doğal konakçı savunmasında rol oynar. Sürfaktan protein B genindeki intron 4 mutasyonu ve sürfaktan protein C genindeki dominant mutasyon BPD ile ilişkili bulunmuştur (51,52).

Antenatal ve Postnatal İnflamasyon ve Enfeksiyon:

Fetal akciğer antenatal infeksiyon/inflamasyonda salınan faktörler için bir hedefdir. Amniyonit sonrası doğan çoğu bebekte trakeal kültür pozitifliği ya da açıkça pnömonik tablo saptanmayabilir. Bununla beraber yüksek pro-inflamatuar sitokinlere veya sistemik inflamatuvar yanıtı maruz kalan bebeklerde beyin hasarı ile birlikte bronkopulmoner displaziye giden akciğer hasarı oluşur (19, 53). BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi antenatal dönemde oluşan inflamasyon ve/veya infeksiyondur. Histolojik veya klinik koryoamnionit bunun en tipik örneğidir, özellikle koryoamnionit varlığında bol miktarda sitokin salınması ile karşılaşan 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. Bu süreçte inflamatuvar hücreler, kemotaksis ve endotelial adezyonda artış, RDS'de plazma proteinlerinin aktivasyonu ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, pro- ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik özellikle etkilidir (43). Genel olarak antenatal infeksiyonlar akciğerlerde postnatal dönemde minimal harabiyet yaratacak olaylarda dahi aşırı inflamatuvar yanıtı oluşturacak zemini hazırlamaktadır. Bunun dışında çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde erken başlangıçlı bakteriyel infeksiyonlar ve BPD arasında ilişki net olarak ortaya konmuştur. Nekrotizan funisit iyi bir histolojik indikatördür, umbilikal kordun ciddi kronik inflamasyonunu gösterir ve BPD ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak sistemik nozokomiyal enfeksiyonlarda BPD için bir risk faktörüdür.

Günümüzde yapılan otopsi serilerinde doğumdan kısa süre sonra ölen çok küçük doğum ağırlıklı bebeklerin % 50'sinde pulmoner infeksiyon ve inflamasyonun histopatolojik kanıtları gösterilmiştir (54). Ağır gidişli RDS si olan ve erken dönemde eksitus olan prematüre bebeklerin postmortem çalışmalarında akciğer dokularında nötrofillerde 10 kat, CD 68 ve MAC-387 pozitif makrofajlarda 15 kat artış olduğu bildirilmiştir (43). Nötrofil ve makrofajların BPD'li vakalarda artmış miktarı hasarlanmış bölgede ve havayolu sekresyonlarında çok yüksek miktarda kemotaktik ve kemokinetik aktivitenin oluşması ile sonuçlanır; C5a, TNF- α , IL-1, IL-16, IL-8, lipooksijenaz ürünleri, lökotiren B-4, elastin parçaları, fibronektin,

monosit kemotaktik protein, makrofaj inflamatuvar protein bunlardan önemli olanlarıdır(55).

Akciğer maturasyonunun inflamasyon varlığında yavaşlama yada durmasında bazı ajanlar sorumludur bunlar arasında en iyi bilineni IL-1'dir(56). IL-1 β inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırır, endotelial hücrelerde inflamatuvar hücreleri aktive eder adezyon moleküllerinin düzenlenmesinde görev alır, direkt etkileri ise bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon, ödem, nötrofil kemotaksisi ve mukus üretimidir (52). Ventile preterm infantlarda IL-1 düzeyi yaşamın ilk gününden itibaren yüksek saptanır ve bronkoalveolar sıvıda artmış IL-1 ve IL-1 β düzeyleri BPD gelişeceğini işaret eder (57). Deney hayvanlarında oksijen ve barotravma ile oluşturulan deneysel akciğer zedelenmesi öncesi IL-1 reseptör antagonistleri ile tedavi inflamasyon ver akciğer zedelenmesinde önemli azalma sağlamıştır (43). Sıçanlarda geçici IL-1 overekspresyonu lokal olarak TNF- α ve IL-6 nin ekspresyonunun artmasına, inflamasyonun daha güçlü şekilde oluşmasına sebep olur ayrıca doku zedelenmesi ve fibrotik değişiklikler yaptığı kanıtlanmıştır (44).

IL-8 akciğerlerdeki en önemli kemotaktik faktördür, hipoksi, hiperoksi ve endotoksinler IL-8 üretimini stimüle ederler, IL-8 upregülasyonu diğer proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırır. BPD' li infantların havayolu sekresyonlarında IL-8 konsantrasyonları çok yüksek düzeyde saptanmıştır (57). IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (60).

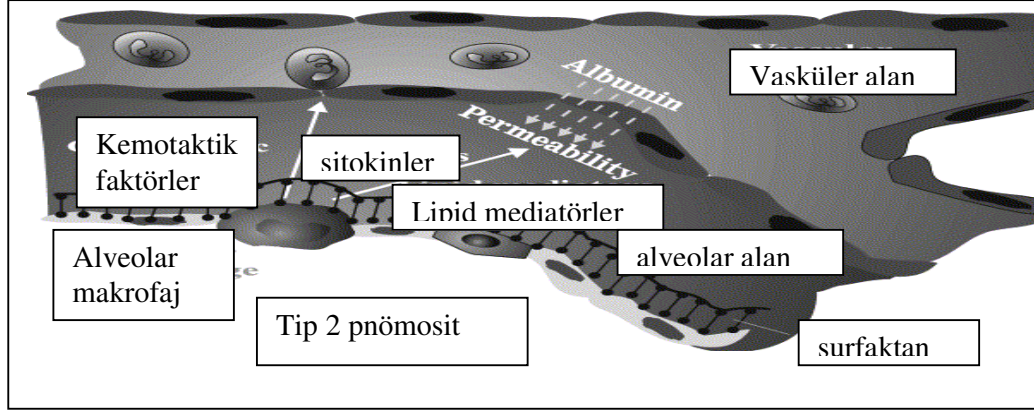
BPD gelişimi ile yakın ilişkisi kanıtlanmış başka bir kemokin de makrofaj inflamatuvar protein 1- α (MIP 1- α)'dır. Hava yolu sekresyonlarında erken dönemde MIP 1- α artışı, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmektedir (59). İnflamatuvar cevabın başlatılmasında nötrofillerin endotelial hücre adezyon moleküllerine bağlanması anahtar olaydır. BPD gelişen bebeklerde hava yolu sekresyonlarında L-selektin ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), plazmada da E-selektin ve ICAM-1 artışları belirlenmiştir (57).

RDS'dan iyileşen ve daha sonra BPD gelişen bebeklerin hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, lökotrien B4, TNF- α , IL-8, PAF, ICAM-1, fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranoid asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (60).

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 antikolar ile tedavi edilen preterm maymunlarda immünolojik hücrelerde azalma dolayısı ile akciğer harabiyetinde azalma saptanmıştır. BPL ve diğer faktörler proinflatuar yanıtın artmasına ve BPD gelişimine neden olmaktadır. Preterm maymunlarda üriner BLP seviyeleri ile BPD'nin ciddiyeti arasında güçlü korelasyon saptanmıştır(40).

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

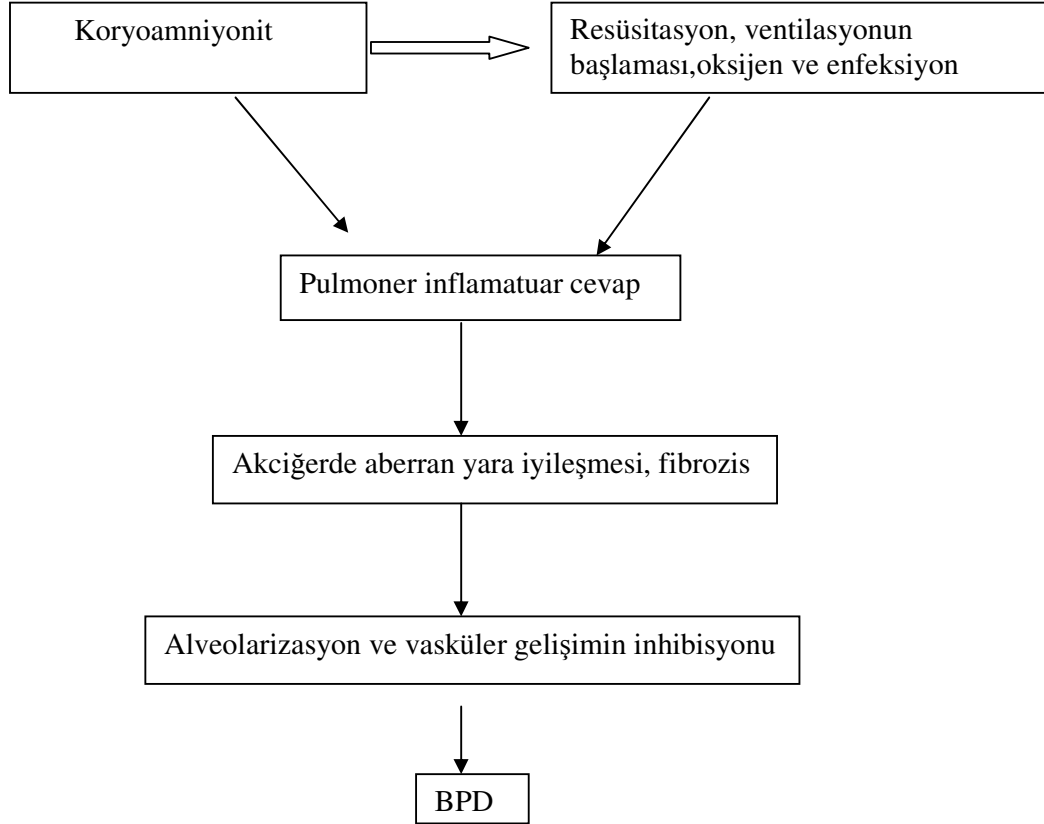
Proteolitik zedelenmenin diğer önemli mekanizması alveolokapiller membranda geçirgenlik artışıdır. Bu özellikle BPD'nin erken evrelerinde (10-14. günlerde) etkilidir ve akciğer fonksiyonlarının bozulmasından sorumludur. Bu dönemde bronkoalveolar sıvıda albümin artışı görülür (62). Mikrovasküler ve alveolar geçirgenliğe etki eden inflamatuar 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 (44).



Şekil 2.7: Alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı oluşumu.

Proteolitik zedelenmeye ek olarak BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nın ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir. TGF- β normalde inflamatuvar reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde önemli rol oynar. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- β artışı gösterilmiştir (63).

Normal pulmoner vasküler büyüme, alveolar epitel ve komşu pulmoner kapillerler arasındaki kompleks sinyal etkileşimleri sonucu gerçekleşir. Alveolar epitelyal hücrelerden salgılanan mitojenik peptid olan VEGF, endotelyal hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır. Endotelden VEGF salgılanmasını inhibe eden herhangi bir pulmoner zedelenme (BPD'de olduğu gibi), pulmoner vasküler büyüme ve gelişmeyi bozar ve patolojinin ilerlemesiyle sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gibi ağır vasküler problemler yerleşir. Vasküler ve parankimal lezyonlar bir arada pulmoner gaz değişiminde bozulmaya yani klinik belirtilere yol açar(64).



Şekil 2.8: Enfeksiyon/inflamasyon ve BPD nin oluşumu

2.2.4. İntrauterin Enfeksiyon, Sitokinler ve Beyin Zedelenmesi:

Serebral palsi (CP) üst motor sistem nöronlarında harabiyetle seyreden nöromusküler bir hastalıktır (65). Term ve terme yakın doğan yenidoğanlarda CP hızı 1000 doğumda 2 iken 32. gestasyon haftasından küçük doğan yenidoğanlarda bu hız 100 doğumda 6 dır(66). Hamilelik sırasında 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. Çeşitli çalışmalarda görülme oranları değişmekle birlikte en yaygın hasar tipi PVL ve IVK (66). Kliniğinde, 1. motor nöron bulguları (artmış derin tendon refleksleri), ekstrapiramidal bulgular (rijidite, postür anomalileri) ve ataksi görülür, diğer nörolojik bulgular ise mental reterdasyon, görme harabiyeti ve epilepsidir (65). Kanama, hamilelikte anormal kilo alımı, ablasyo plasenta, EMR, RDS ve

koryoamniyonit pretermelerde ciddi beyin hasarına yol açtığı rapor edilen durumlardır.

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 (67). 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 iyatrojenik prematüre doğum ve preeklampsiye bağlı prematürite grubunda % 4 olarak bulunmuş; spastik diplejinin intrauterin enfeksiyöz nedenlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür (68).

Gebeliğin 19-20. günlerinde *E. Coli* lipopoli-sakkaritleri 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 (67).

Verma ve ark. (69) tarafından doğum ağırlığı 500-1750 gr olan 742 prematüre bebekte üçüncü ve yedinci günde kranial ultrasonografide İVK, PVL aranmış ve gebelik yaşından bağımsız olarak histolojik değil, fakat klinik koryoamniyonitin hastalığın İVH 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 etiyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Saliba ve ark. (70) kistik PVL ile koryoamniyonit arasında anlamlı ilişki olduğu ve PVL'li bebeklerin beyin-omurilik sıvısında (BOS) INF- γ ve IL-1'in anlamlı şekilde arttığını ifade etmişlerdir. De Felice ve ark. (71) 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 ile izlenen PVL, IVH (evre > 3) ve neonatal konvülsiyonlar arasında çok yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Doğum ertesi ilk iki günde 40 bebekte ard arda yapılan kohort çalışma ile uygulanan kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de saptanan beyin zedelenmesi ile koryoamniyonit arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve beyaz cevher hastalığı olan prematüre bebeklerde 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 (72).

Sitokinlerin nörotoksik etkileri bazı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır(15);

1. Nöron ve oligodentiroisit prekürsürlerine direkt olarak sitolitik etki(sistemik sitokinlerin kan- beyin bariyerini geçerek aynı zamanda beyinde üretilen sitokinler vasıtası ile)
2. Eksitator aminoasit salınımı indüklenmesi,
3. Kaspase aktivitesini artırarak apopitozisin genişletilmesi
4. Koagülasyon kaskadında anormallik
5. Hipotansiyon

2.2.5. İnflamasyon ve Nekrotizan Enterekolit (NEK)

NEK sıklıkla çok küçük doğum ağırlığındaki prematür infantlarda görülen bir klinik durumdur, intestinal mukoza bütünlüğünün bozulması sonucunda, beslenme intoleransı, kanlı gayta yapma, kardiyovasküler sistemde etkilenme ve ciddi hemodinamik instabilite ile karakterizedir (73). Tüm dünyada yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde insidansı %1-7.7 arasındadır (73, 74). Mortalitesi' nin % 50 oranında olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda kısa barsak sendromu, büyüme geriliği, hastanede yatışın uzaması, tekrarlayan hastaneye yatışlar ve uzun dönemde nörolojik gelişimin bozulması gibi etkilere sebep olmaktadır (73).

Etiyolojide intestinal immatürite, intestinal iskemi, beslenmeyle birlikte mikrobiyal floranın değişmesi ve giderek inflamatuvar yanıtın artması suçlanmaktadır (15, 73, 74).

Yapılan vaka kontrollü retrospektif çalışmalarda EMR ve koryoamniyonitli olgularda NEK insidansı oldukça yüksek oranda saptanmıştır (15). Sitokin yolağı NEK gelişimindeki ana unsurdur, inflamatuvar yanıt sonucunda reperfüzyon hasarı ve

iskemik atakla sonuçlanmakta ve NEK'in karakteristik semptomları ortaya çıkmaktadır (74). İnflamatuar mediatörler dokuda ve dolaşımdaki proinflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), PAF, lökotrien C 4, nitrik oksit sentaz, endotelin-1 ve tromboksan dır. Bu mediatörlerin intestinal epitelde sinyal transdüksiyonunu ve gen transkripsiyonunu etkileyerek apoptozise yol açtıkları, hücre ölümlerini programladıkları, mukozal permeabilite, sekonder inflamasyon ve sonuçta nekroza yol açtıklarına inanılmaktadır (15). Bu durumun tersi olarak antiinflamatuar sitokinler (IL-10, IL-11, IL12), eritropoetin, PAF-asetil hidroksilaz (PAF-AH) ve bir takım büyüme faktörleri intestinal hasara karşı en önemli koruyucu mekanizmalardır (15, 73, 74).

TLR transmembran proteinleridir, konakçının defans hücre yüzeylerinde bulunur, bugüne kadar 10 farklı TLR tanımlanmıştır, enterosit ve villüs epitel yüzeylerinde TLR 2 ve TLR 4 reseptörleri bulunmaktadır (73). TLR enterositlerde patojen ve yararlı bakteriyi ayırt ederek intestinal inflamatuvar mekanizmayı regüle eder. TLR spesifik antijeni tanır, bunu izleyerek patojen bağımlı moleküler paternler (PAMPS) oluşur. Sonuç olarak nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktive olarak hücre nükleusuna etki ederek inflamatuvar mediatörlerin oluşması ile sonuçlanacak gen ekspresyonuna sebep olur(73).

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 (73). 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 (74). Deneysel olarak rekombinant PAF-AH verilen modellerde iskemik barsak hasarlanmasına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(73).

NEK' li hastalarda TNF- α düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Tedavi edilen NEC 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(73).

2.3. MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN (MBL)

Doğal immünite enfeksiyonlara karşı vücudun ilk savunma basamağıdır. Doğal immünitede görevli bazı proteinler mikroorganizmaların fagositoz ve lizisinden sorumlu olup enfeksiyonlara karşı immün sistemin adaptasyonunda rol oynamaktadır(75). TLR, *kollektinler*, *fikolinler* bu sistemin parçalarıdır. MBL, bugün doğuştan immün mekanizmanın en önemli üyelerinden birisi olup, *kollektin* ailesinindedir (75, 76). Kollektinler, memelilerin C tip lektin süperfamilyasının üyeleridir. Bugüne kadar sekiz kollektin tanımlanmıştır bunlar; MBL, sürfaktan protein A (SP-A), sürfaktan protein D (SP-D), kollektin karaciğer 1 (CL-L1), kollektin plasenta 1 (CL-P1), konglutinin, kollektin 43 kDa (CL-43), kollektin 46 kDa (CL-46)'dır (77). Kollektinler, mikroorganizmanın vücudu istilası sırasında ilk defans çizgisini oluşturarak konakçı savunmasında anahtar rol oynarlar ve bu kollektinlerin eksikliğinde bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı yatkınlık oluşmaktadır (77).

MBL, ilk olarak 1968 yılında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları ve atopik dermatiti olan bir kız bebekte fagositoz ve opsonizasyon defekti olduğu saptandıktan sonra gösterilmiştir. 1987 yılında antikordan bağımsız olarak komplemanı aktive ettiği ve bu yolla immün yetmezliğe sebebiyet verdiği anlaşılmıştır (75, 78).

MBL, karaciğerde sentezlenen 96 kDa' luk bir akut faz proteinidir, iki ana kısımdan oluşmuştur; bir kollagenöz ve bir lektin bölgesi taşır (75, 76, 77). Lektin kısmı kalsiyum bağımlı yolla spesifik polisakkariti bağlarken (karbonhidrat tanıma bölgesi), kollagenöz kısım ise serin, proteaz ve membran reseptörleri ile etkileşir (79).

Çalışmalar MBL' nin dört tane kanıtlanmış fonksiyonu olduğunu ortaya koymaktadır;(80).

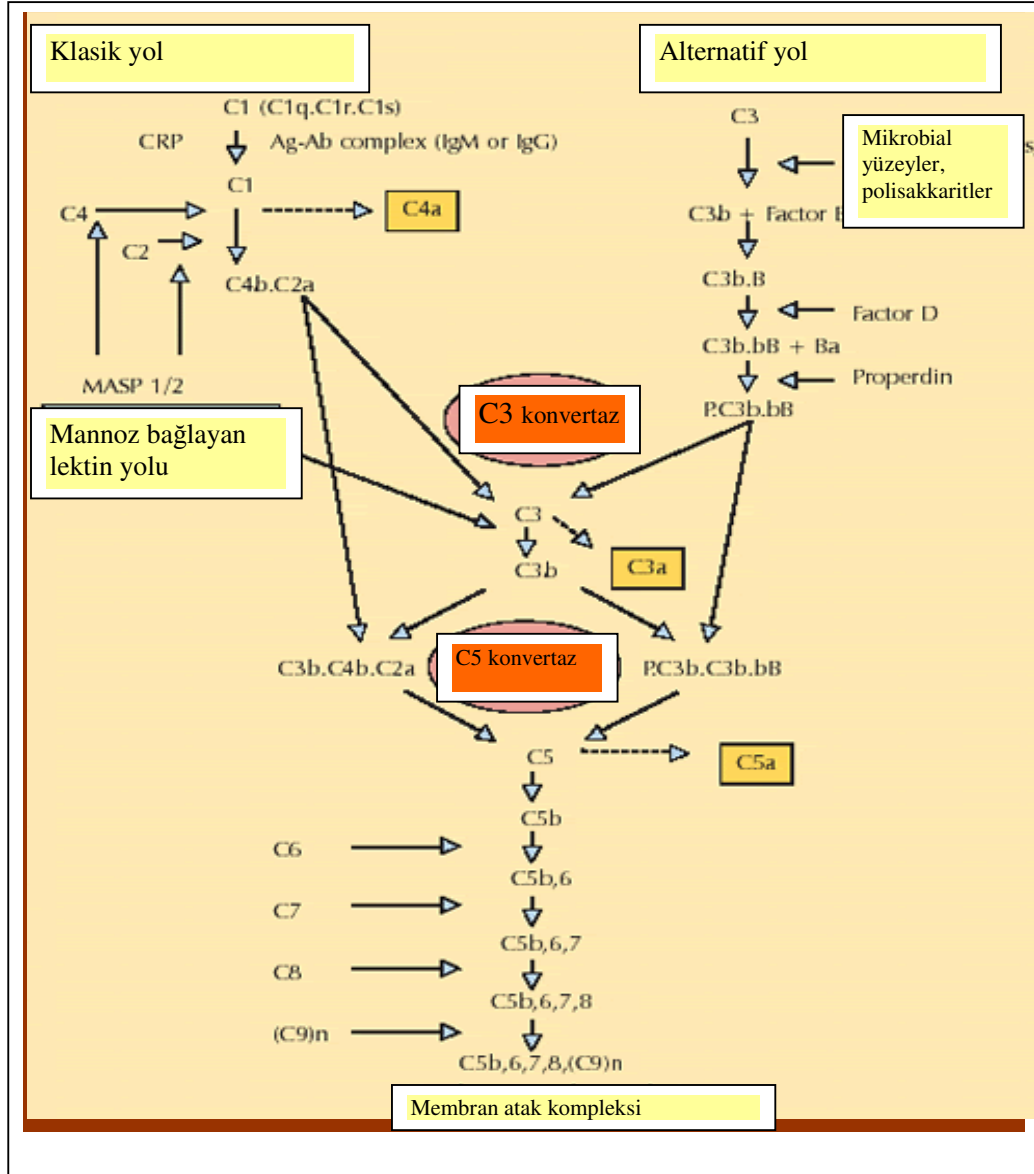
1. Kompleman sisteminin alternatif ve klasik yolu dışında 3. yolağını oluşturarak (mannoz bağlayan lektin yolu) kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlamak,
2. Komplemandan bağımsız olarak opsonofagositoz yapmak,
3. İnflamasyonun modülasyonu,
4. Apoptozis oluşmasına yardımcı olmak

MBL, pek çok karbonhidrata etkin bir şekilde bağlanabilen ve oldukça iyi korunmuş bir antikor olarak görev yapar, bağlandığı karbonhidratların çoğu memeli hücrelerinde yüksek yoğunlukta olmadığından bulunduğu yapıları genellikle tanımaz, sıklıkla mikrobiyal hücrelerin yüzeyleri ile iyi uyum gösterir, bu hücrelerle bağlanması; fagositlerin MBL ile bağlanan bakterilere tutunması, bakterinin hücre içine alınması ve öldürülmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MBL direkt olarak bir opsonin olarak görev yapmaktadır (76, 77, 79).

MBL yolağı, kompleman sisteminin 3. aktivasyon yolağını oluşturmaktadır. MBL, C1q'dan bağımsız olarak C1r 2 ve C1s 2 kompleksleri ile ilişkiye girerek klasik yoldan komplemanı aktive etmektedir. MBL, MBL ile ilişkili serin proteaz (MASP) ile birleşerek 'serum bakterisidal faktör' olarak bilinen bir kompleks oluşturmaktadır. MASP' ların bilinen üç formu vardır bunlar; MASP-1, MASP-2 ve MASP-3 dür. Son yıllarda küçük bir nonproteaz protein olan MAp19 bu sınıfa dahil edilmiştir (82,83,87). MASP-2 klasik yoldaki C1s 2' in yapısal olarak benzeridir, MBL karbonhidrata bağlandığı zaman MASP-2 aktive olarak kompleman sisteminde aktive olmasına aracılık eder, C4 ve C2'yi parçalayarak C3 konvertaz aktivitesi ile C4b2a komplekslerini oluşturabilir (75, 76 ,80, 81). MASP1, direkt olarak C3'ü parçalayabilir, MASP-3 ve MAp19'un fonksiyonları tam olarak anlaşılammıştır(80, 81).

MBL seviyesi vücuttaki sitokin üretimini etkiler dolayısı ile konakçının inflamatuvar yanıtı üzerine etkisi vardır. MBL eksikliği olanlarda TNF- α sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir ayrıca IL-6 ve IL-8 seviyesi MBL ye bağımlı olarak değişiklik göstermektedir (77, 82).

MBL'nin diğer kollektinler (SP-A, SP-D) kadar etkisi bilinmese de akciğerlerin savunma mekanizmasının bir parçası olduğu düşünülmektedir, ayrıca MBL nin bir takım akciğer patojenlerini bağladığı da bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada influenza enfeksiyonlarında akciğer sekresyonlarında saptanarak enfeksiyona karşı antiviral aktivitesi gösterilmiştir (83).



Şekil 2.9: Kompleman sistemi, Klasik, Alternatif ve Mannan binding Lectin yolu

MBL, 10. kromozomun uzun kolunda lokalize olan MBL 2 geni tarafından kodlanmaktadır. Bu gen dört ekzon içerir. Bu bölgede sentromere yakın tek bir MBL geni ile akciğer sürfaktan proteinleri olan SP-A1, SP-A2 ve SP-D' yi kodlayan genler bulunmaktadır (75, 76, 78). MBL'nin etkin fonksiyon görebilmesi için doğumdan hemen sonra fizyolojik düzeylerde dolaşımında bulunması gereklidir, dünyada en yaygın immün yetmezlik olan MBL eksikliği çocukluk çağında tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır (76).

MBL serum düzeyi ve fonksiyonel aktivitesi, yapısal gen mutasyonlarının varlığında anlamlı olarak azalmaktadır ayrıca promoter bölge genlerinin aktivitesi ile

de değişiklik göstermektedir. Bugün MBL eksikliği ile 3 yapısal mutasyon tesbit edilmiştir. Bu mutasyonların üçü de genin 1. ekzonunun kısa segmentinde ortaya çıkar ve proteinin kollagenöz bölgesinde tek bir aminoasit değişikliğine yol açar. Kodon 54 (B varyant) ve 57 (C varyant) deki mutasyonlar proteinin sekonder yapısını bozar ve azalmış serum MBL düzeyleri ile ilişkilidir. Kodon 52 (D varyant) deki mutasyonun proteinin serum düzeyleri ile ilişkisi bulunmamaktadır. Bu nokta mutasyonlara ek olarak bir de wild tip mutasyon tanımlanmıştır (A varyant). Kodon 54 mutasyonu sıklığı Avrasya popülasyonlarında % 11-16 arasındadır. Kodon 57 mutasyonu daha çok sahra altı Afrika'da bulunmaktadır; sıklığı % 23-29 arasında değişmektedir, kodon 52 mutasyonları her iki popülasyonda da nadirdir (% 0-5) (76, 80).

Yenidoğanlarda MBL ile ilişkili çalışmalar kısıtlıdır. Term yenidoğanlarda kordon kanı plazma cut-off değeri 750 ng/ml, preterm yenidoğanlarda ise 400 ng/ml olarak belirlenmiş ve temel olarak yenidoğanlarda kodon 54 mutasyonu MBL eksikliğine yol açtığı bildirilmiştir (84). Düşük MBL seviyesi gestasyonel yaşla doğru orantılıdır, neonatal MBL konsantrasyonu preterm ve term infantlar da hayatın ilk haftasında artmaya başlar (80, 84). Prematürelde düşük MBL seviyesi sadece MBL2 gen mutasyonu ve prematürite ile açıklanamaz; henüz yenidoğanlarda MBL 2'nin bilinen altı adet tek nükleotid polimorfizmi, gestasyonel yaş ve MBL düzeyi arasındaki kombinasyonu açıklayacak çalışma rapor edilmemiştir(84).

2.3.1. MBL ve Enfeksiyöz Hastalıklar

MBL'nin patojenlerle etkileşimleri çok geniş bir alanı kapsamaktadır, bunlar farklı çeşitlerde bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoalardır (75). MBL tarafından opsonize edilen bakteri spektrumu oldukça geniştir ve gram pozitif ve gram negatif bakteriler bu spektrumda yer alır, MBL nin aktivitesini hücre yüzeyinde bulunan lipopolisakkaritler ve lipoteikoik asit kolaylaştırmaktadır(75).

Edinsel immün sistem çocuklarda gelişmekte olan bir süreç olduğundan çok geniş bir patojen grubuna karşı erken çocukluk döneminde doğal immüniteye vücut savunmasında önemli bir görev düşmektedir. Bu nedenle doğal immün sistemin bir parçası olan MBL erken çocukluk döneminde çok önemli bir koruyucu vazife görmektedir (85). Yapılan çalışmalar MBL eksikliği ile çocukluk döneminde tekrarlayan bazı enfeksiyöz hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermektedir (75,

86) Londra ve Greenland’ da yapılan iki büyük çalışmada MBL eksikliği saptanan çocuklarda enfeksiyon prevalansları iki katından daha fazla bulunmuştur yine yapılan başka bir izlem çalışmasında düşük MBL seviyesi ile tekrarlayan enfeksiyonlarda çocuklarla erişkinlerin risk faktörleri benzer şekilde bulunmuştur (86). Tüm çalışmalar birbirleri ile korele olmasa da bugün kanıtlarla desteklenen MBL eksikliğinde enfeksiyonlara genel bir yatkınlık olduğudur. MBL eksikliği ile tekrarlayan enfeksiyon hastalıklarının yanı sıra sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, tekrarlayan düşükler, atherosklerozis, iskemi reperfüzyon hasarı ve atopik dermatit gibi hastalıklarla da ilişki bulunmuştur (86).

Tablo 2.2 : MBL eksikliği ve ilişkili olduğu hastalıklar

Hastalık	Referans
Kronik çocukluk çağı diarezi	Candt at al. (1980)
İnvaziv pnömokokal hastalık	Roy et.al.(2002)
Aids	Nielsen at al.(1995),Garred at al.(1997)
Malaria	Luty at al.(1998)
Meningokokal hastalıklar	Hibbert at al. (1999)
Nekrotizan pulmoner aspergillozis	Crosdale at al.(2001)
Otitis media	Richardson at al.(1983)
Viral hepatit	Thomas at al.(1996), Matsuthita at al.(1998)

Yenidoğanlar immüdüskün olarak düşünülebilir çünkü edinsel sistem henüz gelişmediğinden onların savunma sistemi maternal antikorlar ve doğal immün sistem tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle yenidoğanlar enfeksiyonlara karşı eğilimli olup özellikle de prematüre yoğun bakıma alınan infantlar enfeksiyonlara karşı ayrıca bu defans mekanizmaları eksikse RDS gelişimine karşı eğilimlidirler (84, 87).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında , Şubat 2007-Haziran 2007 tarihleri arasında doğmuş, 34 gebelik haftasından küçük, rastgele seçilen 47 bebeği kapsamaktadır. Biri multipl konjenital anomali, diğer ikisi verilerine ulaşamadığı için 3 bebek çalışma dışı bırakılmış ve çalışma 44 bebekle sürdürülmüştür. Çalışmaya etik kurulun 2007/ 266 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlanmıştır.

Bebeklerin gestasyonel yaşları New Ballard skorlamasına göre belirlenmiştir. Fetal inflamasyon belirteçleri olarak umbilikal kord kanında IL-6, TNF- α düzeyleri çalışıldı. Bu sitokinler ve MBL' nin morbidite ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışmaya alınan gestasyonel yaşa göre 34 hafta ve daha küçük prematüre olarak tanımlanan yenidoğanların antropometrik ve demografik bulguları kaydedildi. Çalışma grubundaki tüm olgulara yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite skoru SNAPPE-II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension- II*) ilk 12 saat içinde uygulandı. Hastanede yatışları süresince prematürelige ait gelişebilecek komplikasyonlar izlendi ve morbiditenin, fetal inflamasyon belirteçleri ve MBL ile ilişkisi belirlendi.

SNAPPE- II, dokuz parametreyi (ortalama kan basıncı, en düşük ısı, PO₂ / FiO₂ oranı, serum pH değeri, konvülsiyon varlığı, diürez miktarı, doğum ağırlığı, beşinci dakika Apgar değeri ve SGA varlığı) içeren yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite belirlemeye yönelik bir skorlama sistemidir (Tablo 3.1).(96). Doğumdan itibaren ilk 12 saat içinde uygulanması anlamlıdır. Bu nedenle doğumu izleyerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan ve monitorize edilen bebeklerin yaşamlarının ilk 12 saatinde tüm vital bulguları, ortalama kan basıncı değerleri, vücut ısı değerleri, idrar miktarları hesaplamada kullanılmak üzere dikkate alındı. Konvülsiyon geçirip geçirmediikleri kaydedildi. Serum pH, pO₂ değerlerini saptamak üzere arteriyel kan gazı örneği çalışıldı ve eş zamanlı verilen fraksiyone oksijen konsantrasyonu kaydedildi. Hastaların doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skoru ve SGA varlığı değerlendirildikten sonra bu parametrelerin tümü yerleştirilerek aşağıdaki tabloda belirtilen puanlama sistemi ile SNAPPE- II skorları

hesaplandı. Daha önce yapılan araştırmalara dayanarak mortalite belirlemede *cut-off* değeri 33 puan olarak alındı(88)

Tablo 3.1: SNAPPE- II skorumlama sistemi

PARAMETRE	BULGU	PUAN
Ortalama kan basıncı (mmHg)	≥30	0
	29-20	9
	<20	19
En düşük ısı (°C)	>35.6	0
	35.6-35	8
	<35	15
PO2/ FıO2	≥2,49	0
	1.00-2.49	5
	<0.3	28
Serum pH	≥ 7.20	0
	7.10- 7.19	7
	<7.10	16
Konvüziyon	Yok	0
	Var	19
Diürez (ml/kg/saat)	≥1	0
	0.1-0.9	5
	<0.1	18
Doğum ağırlığı(gram)	≤ 750	17
	750-999	10
	≥1000	0
5.dk apgar skoru	<7	18
	≥7	0
Doğum ağırlığı (SGA varlığı)	Var	12
	Yok	0

Tüm bebeklerin ayrıntılı antenatal öyküleri (anneye ait özellikler ayrıntılı bir şekilde) kaydedildi. Tüm prematürelere IL-6, TNF- α , MBL düzeyleri için umbilikal kan örneği alınarak saklandı. Umbilikal kord kan gazı değerleri kaydedildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında fetal inflamasyona bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından ventilatörde kalış süreleri, CPAP ve oksijen inhalasyon gereksinim düzeyleri ve FiO2 değerleri günlük olarak izlendi, enfeksiyon, NEK, intraventriküler kanama ve sepsis açısından ayrıntılı olarak laboratuvar ve vital bulgu takibi yapıldı, her hasta yaşamın ilk 5 günü içerisinde bir radyolog tarafından transfontanel USG yapılarak IVK kanama açısından değerlendirildi.

Hastalarda sepsis tanımlaması klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak yapıldı. Klinik bulgularda ateş (38°C üzerinde) veya hipotermi(36°C altında), taşikardi veya bradikardi, apne atakları, letarji, gastrik bilyer staz, konvülziyon, hipotoni dikkate alındı. Laboratuvar bulgular ise lökopeni (<5000 mm³) yada lökositoz (>20000 mm³), düşük trombosit sayısı (>100000 mm³), CRP seviyesinin 1.5 mg/dl nin üzerinde olması ve metabolik asidozu kapsıyordu(89).

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 tanısı 32. gestasyon haftasından küçük bebekler için düzeltilmiş yaş hesabına göre 36. haftaya kadar oksijen ihtiyacının devam etmesi, 32. gestasyon haftasından büyük bebekler içinse postnatal 28 günden daha fazla oksijen ihtiyacının olması şeklinde belirlendi.

NEK tanısı Bell skorlamasına göre kondu evre 2 ve üzerindeki bebekler çalışma kapsamına alındı(90).

Tablo 3.2: Nekrotizan enterekolitin BELL kriterlerine göre evrelendirilmesi.

EVRE 1	
1-A	Sistemik bulgular: Letarji,ısı düzensizlikleri, apne veya bradikardi Gastrointestinal sistem bulguları: Beslenme güçlüğü, gastrik rezidü miktarında artış Abdominal grafi: İntestinal distansiyon ve/veya şüpheli ileus görünümü
1-B	Yukarıdaki bulgulara ek olarak dışkıda belirgin taze kan
EVRE 2	
2-A	Sistemik bulgular: evre 1 deki bulguların aynısı Gastrointestinal sistem bulguları: Evre 1' deki bulgulara ek olarak abdominal distansiyon ve abdominal duyarlılık, bağırsak seslerinin alınmaması Abdominal grafi: intestinal distansiyon ve ileus görüntüsü, barsak duvarı ödeme veya peritoneal sıvıya bağlı olarak bağırsakların birbirinden uzak görünmesi, pnömotozis intestinalis, sabit dilate barsak ansları
2-B	Yukarıdaki bulgulara ek olarak hafif metabolik asidoz ve trombositopeni, abdominal Sellülit veya sağ alt kadranda kitle palpasyonu, abdominal grafide portal vende gaz
EVRE 3	
3-A	Sistemik bulgular: Evre 2-B' deki bulgulara ek olarak hipotansiyon, bradikardi, Metabolik ve respiratuvar asidoz, DİC, nötropeni, septik şok bulguları Gastrointestinal sistem bulguları: jeneralize peritonit bulguları, belirgin abdominal hassasiyet ve distansiyon, ciddi gastrointestinal kanama Abdominal grafi: Evre 2 bulgularına ek olarak belirgin asit varlığı
3-B	Yukarıdaki bulgulara ek olarak abdominal grafide pnömoperitonium

3.1 Örnek alımı

44 preterm bebekte kan örnekleri, TNF- α , IL-6 ve MBL düzeylerinin çalışılabilmesi amacı ile biyokimya tüpüne alındı, ilk 12 saat içerisinde SNAPPE- II skorunun bir parametresi olan pO₂ basıncını değerlendirebilmek amacı ile arteriyal kan gazı çalışıldı. Sitokinler ve MBL analizi için biyokimya tüpüne alınan kan pıhtılaşma olmadan 10 dakikada 5000 devirde santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Ayrılan serum bir başka tüpe alınarak çalışmanın yapılacağı güne kadar -70° C'de Biyokimya Anabilim Dalında muhafaza edildi.

3.2 Sitokin düzeyleri ve MBL ölçümleri

Biyokimyasal parametrelerin ölçümleri Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. TNF- α , IL-6 ve MBL düzeyleri ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) yöntemi ile Alfa Prime ELISA aletinde çalışılmıştır. TNF- α ölçümleri için "BIOSOURCE-TNF- α " Elisa kiti, IL-6 ölçümleri için "BIOSOURCE- Human IL-6" Elisa kiti, MBL düzeyleri için "HYCULT- Human MBL (Lectin assay)" Elisa kiti kullanıldı. TNF- α ve IL-6' nın birimi pg/ml, MBL' nin birimi ise ng/ml olarak ölçüldü. MBL düzeyleri 400 ng/ml' nin altında saptanan hastalar, MBL eksikliği olarak tanımlandı(84).

3.3 İstatiksel analiz

Bulguların değerlendirilmesinde "SPSS for Windows 13.0" paket programı kullanıldı. Tüm veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Dağılımı uygun olan verilerin karşılaştırılması Student-*t* testi ve korelasyonlar için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Parametrelerin zaman içindeki değişimlerinde paired-*t* test –Wilcoxon kullanılmıştır ve $p < 0.05$ değeri 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

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen, Şubat 2007- Haziran 2007 tarihleri arasında doğan, gestasyonel yaşları 34 hafta ve altında olan prematür bebeklerden rastgele seçilmiş 44 bebeği kapsamaktadır.

Çalışma kapsamına alınan 44 olgunun genel irdelenmesi Tablo 4.1'de sunulmaktadır.

Tablo 4.1 : Kırkdört olgunun cinsiyet, doğum şekli ve gestasyonel yaşları

	Bebek sayısı (n=44)
Gestasyonel yaş (hafta)	26-34 (30.7±2.37)
Cinsiyet	
Kız	24 (%54.6)
Erkek	20 (%45.4)
Doğum şekli	
Sezaryen	23 (%52,3)
Spontan vajinal	21 (%47,7)
Doğum ağırlığı(gram)	570-3420 (1519±566.18)
5. dk Apgar skoru	2-10 (6.41 ± 2.07)
Umbilikal arter pH	7.050-7.486 (7.244 ± 0.09)

Çalışma grubunu oluşturan kırkdört olgunun gestasyonel yaşları en düşük 26, en yüksek 34 hafta, gestasyonel yaş ortalaması 30.7±2.37 haftadır. Olguların ortalama ağırlığı, 1519±566.18 gram(570-3420) idi bir bebek hidrops fetalis nedeni ile 3420 gram olarak doğdu ve 34 hafta LGA olarak değerlendirildi. Olguların ortalama 5. dakika apgar skoru ortalama 6.41 ± 2.07(2-10) idi. Umbilikal arter pH' ları ortalama 7.244 ± 0.09 (7.244 ± 0.09) olarak saptandı. Olguların 21'i (%47.7) spontan vajinal yol ile 23' ü (%52.3) sezaryen ile doğdu. Bebeklerin 20' si (%45.4) erkek, 24' ü (%54.6) kız idi.

Olguların %56.8'inde (n=25) RDS, %27.3'ünde (n=12) BPD, %18.2'sinde (n=8) nekrotizan enterokolit, %16'sında (n=7) intraventricüler kanama tanımlandı. Olguların %36.4'ünün takiplerinde sepsis (n=16) saptandı, %47.3'ü (n=21) eksitus oldu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çalışma grubundaki olguların morbidite açısından dağılımları

	Var	Yok
RDS	25(%56.8)	19(%43.2)
BPD	12(%27.3)	32(%72.7)
NEK	8(%18.2)	36(%81.2)
IVK	7(%16)	34(%84)
Sepsis	16(%36.4)	28(%63.6)

Çalışma grubundaki olguların 5 (%23.8)'i ilk 3 gün içerisinde, 11(%53.2)'i 3-7 gün arasında, 4 (%19)'ü 7-28 gün arasında, 1(% 4) 'i de 28.günden sonra eksitus olmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Eksitus olan hastaların gebelik haftası ve eksitus olma zamanına göre dağılımları

GEBELİK HAFTASI	(0-3) Gün	(3-7) Gün	(7-28) Gün	(28<)Gün
26	1			
27	1	3	1	
28		1		
29	3	3		
30		2		
31			2	1
32		2		
33				
34			1	

Tablo 4.4: Annelerde morbidite sıklığı

PRENATAL MORBİDİTE	VAR (%)	YOK (%)
Erken membran rüptürü	43.2	56.8
Enfeksiyon	43.2	56.8
Kanama	18.2	81.8
Pre-eklampsi	15.9	84.1
HELLP(Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma, trombositlerin azalması)	4.5	95.5
Diabetes mellitus	15.9	84.1
Çoğul gebelik	38.6	61.4
Abortus öyküsü	31.8	68.2
Steroid kullanımı	84.1	15.9

Antenatal dönemde annelerin %43.2'sinde EMR ve %43.2'sinde enfeksiyon, %18.2'sinde kanama ve %15.9'ünde pre-eklampsi, %15.9 diabet ve %31.8'inde öncesine ait abortus öyküsü vardı. Çoğul gebelik oranı %38.6 idi ve antenatal steroid uygulama sıklığı %84.1 idi (Tablo 4.4).

Çalışma grubundaki olguların kord kanı ortalama TNF- α , IL-6, ve MBL düzeyleri Tablo 4.5'de özetlenmiştir. Olguların umbilikal kord kanı TNF- α , IL-6 ve MBL ortalama değerleri sırasıyla 255.4 ± 258.76 pg/ml, 1096.4 ± 2211.01 pg/ml ve 835.7 ± 604.28 ng/ml idi. Hastaların tümünde TNF- α , IL-6 düzeyleri fetal inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak yüksekti. Hastaların %38'inde (n=17) umbilikal kord kanı MBL düzeyleri 400 ng/ml'nin altında saptandı.

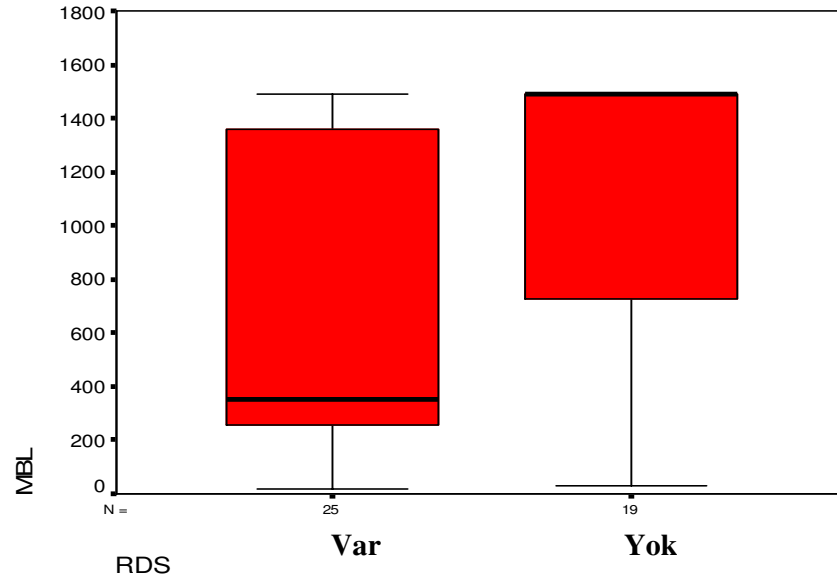
Tablo 4.5: Olguların umbilikal kord kanı ortalama TNF- α , IL-6, ve MBL düzeyleri

	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	MBL (ng/ml)
n=44	255.4 \pm 258.76 (127,3-1632.6)	1096.4 \pm 2211.01 (206.9-11020)	835.7 \pm 604.28 (17.29-1490.95)

RDS grubundaki (n=25) olgularda ortalama IL-6 düzeyi 2472.9 pg/ml, RDS olmayan (n=19) grupta ise 853.1 pg/ml olarak bulunmuştur ve RDS grubunda olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0.001). TNF- α düzeyi ortalama değeri RDS'li grupta 346.8 pg/ml ve RDS olmayan grupta 369.5 pg/ml olarak bulunmuş ve bu değerler her iki grup arasında farklı saptanmamıştır (p>0.05), MBL düzeyi RDS'li grupta (650.0 \pm 116.2), RDS olmayan gruba (1079.8 \pm 127.4) göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: RDS'li olguların umbilikal kord kanı MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

	RDS (+) (n=25)	RDS (-) (n=19)	p
MBL (ng/ml)	650.0 \pm 116.2	1079.8 \pm 127.4	p<0.05
IL-6 (pg/ml)	2472.9 \pm 569.8	853.1 \pm 125.2	p<0.001
TNF-α (pg/ml)	346.8 \pm 59.0	369.5 \pm 74.2	p>0.05

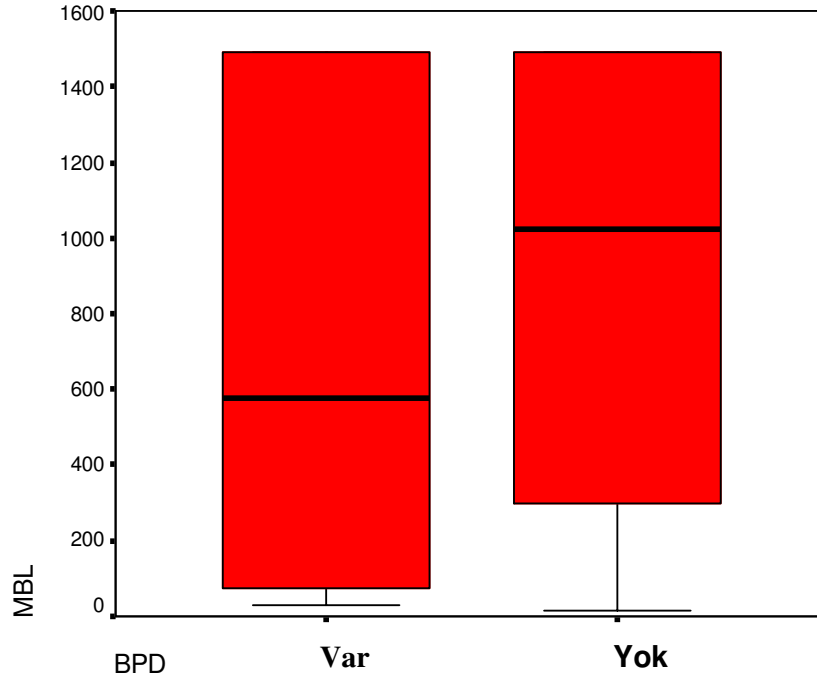


Şekil 4.1: RDS varlığına göre ortalama MBL düzeyleri

BPD gelişen olgularda ortalama umbilikal kord kanı MBL düzeyi (519.5 ± 168.2 ng/ml), BPD olmayan yenidoğanlara göre (954.2 ± 101.7 ng/ml), belirgin derecede düşük saptandı ($p < 0.05$). BPD'si olan yenidoğanlarda umbilikal kord kanı ortalama IL-6 (2155.3 ± 550.5) ve TNF- α düzeyleri (426.7 ± 94.5) arasında farklılık saptanmadı (her ikisi için de $p > 0.05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.2).

Tablo 4.7: BPD'li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

	BPD (+) (n=12)	BPD (-) (n=32)	
MBL (ng/ml)	519.5 ± 168.2	954.2 ± 101.7	p<0.05
IL-6 (pg/ml)	2155.3 ± 550.5	1619.5 ± 433.7	p>0.05
TNF-α (pg/ml)	426.7 ± 94.5	330.3 ± 52.3	p>0.05



Şekil 4.2: BPD varlığına göre ortalama umbilikal kord kanı MBL düzeyleri NEK saptanan (n=8) ve saptanmayan olgular (n=36) arasında ortalama MBL düzeyleri (1061.7 ± 207.0 ng/ml) arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), ortalama IL-6 (3191.5 ± 1301.4 pg/ml) ve TNF- α (483.6 ± 175.2 pg/ml) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (her ikisi içinde $p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: NEK' li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

	NEK (+) (n= 8)	NEK (-) (n=36)	p
MBL (ng/ml)	1061.7 ± 207.0	823.3 ± 204.1	$p>0.05$
IL-6 (pg/ml)	3191.5 ± 1301.4	1284.4 ± 285	$p<0.05$
TNF- α (pg/ml)	483.6 ± 175.2	264.2 ± 28.2	$p<0.05$

İntraventriküler kanama saptanan olgular ile saptanmayan olguların ortalama umbilikal kord kanı MBL(797.0 ± 263.0 ng/ml), IL-6(1401.6 ± 141.7 pg/ml) ve

TNF- α (258.7 ± 58.7 pg/ml) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 : IVK' li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

	IVK (+) (n=7)	IVK (-) (n=34)	p
MBL(ng/ml)	797.0 \pm 263.0	842.9 \pm 97.7	p>0.05
IL-6(pg/ml)	1401.6 \pm 141.7	1834.5 \pm 412.4	p>0.05
TNF-α(pg/ml)	258.7 \pm 58.7	375.1 \pm 53.1	p>0.05

Takiplerinde sepsis gelişen yenidoğanların ortalama kord kanı MBL düzeyleri diğer yenidoğanlardan anlamlı derecede düşük saptandı (572.4 ± 155.2 , 986.1 ± 103.5 , $p<0.05$). Kord kanı IL-6 (1092.8 ± 195.9 pg/ml) ve TNF- α (296.5 ± 44.5 pg/ml)düzeyleri için her iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Sepsis' li olguların umbilikal kord kanı ortalama MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

	Sepsis (+) (n= 16)	Sepsis (-) (n=28)	p
MBL (ng/ml)	572.4 \pm 155.2	986.1 \pm 103.5	p<0.05
IL-6 (pg/ml)	1092.8 \pm 195.9	1857.0 \pm 474.8	p>0.05
TNF-α (pg/ml)	296.5 \pm 44.5	307.3 \pm 54.1	p>0.05

Eksitus olan ve olmayan hastaların ortalama umbilikal kord kanı MBL(759.3 ± 132.2 ng/ml) ve IL-6 (1339.0 ± 200.4 pg/ml)değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), eksitus olan hastaların TNF- α (260.7 ± 22.2)değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. ($p<0.05$) (Tablo 4.11).

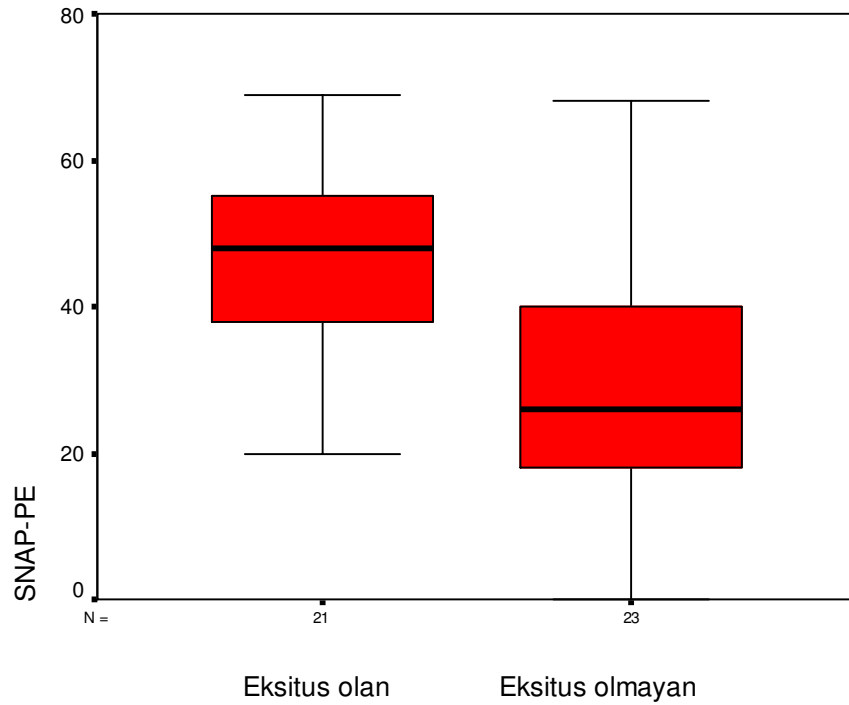
Tablo 4.11: Eksitus olan ve sağ kalan hastaların ortalama umbilikal kord kanı MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

	Eksitus (n=21)	Eksitus Olmayan (n=23)	P
MBL(ng/ml)	759.3 \pm 132.2	905.3(\pm 126.3)	p>0.05
IL-6(pg/ml)	1339.0 \pm 200.4	2155.2(\pm 636.4)	p>0.05
TNF-α(pg/ml)	260.7 \pm 22.2	444.2(\pm 82.0)	p<0.05

Tablo 4.12: Eksitus olan ve eksitus olmayan hastaların SNAPPE -II skorları

	Eksitus (n=21)	Eksitus Olmayan (n=23)	P
SNAPPE- II	45.2(\pm 3.2)	27.0(\pm 3.7)	p<0.001

Eksitus olan grupta (n=21) ortalama SNAPPE- II skoru 45.2, Eksitus olmayan(n=23) grupta ortalama SNAPPE-II skoru 27.0 olarak saptanmış ve eksitus grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(p<0.001) (Tablo 4.12) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Eksitus olan hastalarla olmayan hastaların ortalama SNAPPE–II skorları

Umbilikal kord kanı sitokin ve MBL ortalama değerleri SNAPPE-II skorunun 33 puanın altında yada üstünde olmalarına göre değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: SNAPPE -II skoru, MBL, IL-6 VE TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki

	SNAPPE –II \geq33 n=24	SNAPPE –II <33 n=20	P
MBL(ng/ml)	806.9 \pm 119.4	962.4 \pm 131.2	p>0.05
IL-6(pg/ml)	1567.3 \pm 400.4	1840.3 \pm 534.0	p>0.05
TNF- α (pg/ml)	266.7 \pm 28.0	334.7 \pm 77.3	p>0.05

Vajinal yol ile doğan(746.1 \pm 131.2 ng/ml) vakalarla sezaryen ile doğan vakaların(917.4 \pm 126.4 ng/ml) ortalama MBL düzeylerinin farklı olmadığı saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Doğum şekline göre umbilikal kord kanı MBL düzeyleri (ng/ml)

	Vajinal Doğum (n=21)	Sezaryen (n=23)	P
MBL (ng/ml)	746.1 \pm 131.2	917.4 \pm 126.4	p>0.05

Cinsiyete göre kız(931.941 \pm 595.533 ng/ml) ve erkek(788.35 \pm 613.529 ng/ml) olguların ortalama MBL düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.15: Cinsiyete göre umbilikal kord kanı MBL düzeyleri (ng/ml)

	Erkek (n=20)	Kız (n=24)	P
MBL (ng/ml)	788.35 \pm 613.529	931.941 \pm 595.533	p>0.05

MBL düzeyinin <400 ng/ml altında olması halinde MBL eksikliği olarak tanımladığımız hastaların prematürelğe bağlı morbiditeler açısından karşılaştırması yapıldı. MBL düşüklüğü RDS ve BPD gelişimi ile ilişkili bulundu ($p<0.05$)(Tablo 4.16).

Tablo 4.16: MBL eksikliği (<400 ng/ml) saptanan hastaların morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılması

	RDS		BPD		SEPSİS		NEC		IVK		EKSİTUS	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
MBL <400(ng/ml)	13*	4	7*	10	7	10	2	15	3	14	9	8
MBL >400(ng/ml)	12	15	5	22	6	21	6	21	4	23	12	15

*: $p<0.05$

MBL eksikliği saptanan hastalarla, saptanmayan hastalar arasında ortalama IL-6(2679.1 ± 761.8 pg/ml) ve TNF- α (501.2 ± 94.1 pg/ml) düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır($p<0.05$)(Tablo 4.17). MBL eksikliği saptanan hastalarda ortalama umbilikal kord kanı IL-6 ve TNF- α düzeyleri, MBL eksikliği saptanmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.17: MBL eksikliği saptanan hastalarla saptanmayan hastaların ortalama IL-6 ve TNF- α konsantrasyonu ile ilişkileri

	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
MBL düşük (n=17)	2679.1(± 761.8)	501.2(± 94.1)
MBL normal (n=27)	1190.5(± 261.8)	265.6(± 37.6)
p	p<0.05	p<0.05

Antenatal steroid uygulanan vakaların ortalama MBL seviyesi(793.1 ± 100.9 ng/ml), steroid uygulanmayan vakalardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$) ortalama IL-6(1792.0 ± 399.3 pg/ml), TNF- α (287.5 ± 41.2 pg/ml)düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Annelerine steroid verilen olguların ortalama IL-6, TNF- α ve MBL düzeyleri

	Maternal Steroid Kullanımı (+) n=37	Maternal Steroid Kullanımı (-) n=7	P
MBL(ng/ml)	793.1 \pm 100.9	1255.2 \pm 130.2	p<0.05
IL-6(pg/ml)	1792.0 \pm 399.3	780.9 \pm 246.3	p>0.05
TNF-α(pg/ml)	287.5 \pm 41.2	392.2 \pm 130.2	p>0.05

MBL ve gestasyonel hafta arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. (r= 0.367, p< 0.05).

MBL düzeyi ve hastaların ortalama taburcu olma süresi arasında ilişki saptanmamıştır.(r= -104, p>0.05).

MBL düzeyi ve hastaların oksijene bağlı kalma süreleri arasında ilişki saptanamamıştır. (r= -0.54, p> 0.05).

5. TARTIŞMA

Preterm doğumlar, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Gebeliklerin % 10-12'si preterm doğumla sonuçlanmaktadır. Preterm doğuma götüren başlıca neden antenatal enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların ana komponenti fetomaternal yüzeydeki inflamasyondur. 28 gestasyon haftasından erken doğum yapan kadınların % 80'den fazlasında intrauterin enfeksiyonun kanıtları gösterilmiştir, gebelik haftası ilerledikçe enfeksiyon oranları düşmektedir (91).

İntrauterin inflamatuvar süreç plasenta ve plasental membranlara maternal nötrofil migrasyonu ve infiltrasyonu ile başlar. Maternal inflamatuvar yanıt bazı vakalarda fetal inflamatuvar yanıt gelişmesi ile sonuçlanır. Fetal inflamatuvar yanıtın ilk evresi funizittir, fetal inflamatuvar yanıt sendromu umbilikal kord proinflamatuvar sitokinlerinin özellikle IL-6'nın artışı ile karakterizedir. Prematür olan hastalarımızın tümünde proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α 'nın umbilikal kord serum düzeyleri literatür verilerinden yüksek saptanarak fetal inflamatuvar yanıtın varlığı kanıtlanmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile prematür doğum ilişkisine dikkati ilk çeken kişi Gomez ve arkadaşları(19) olmuştur. Prematür eylemli 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 anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada umbilikal ven ortanca (median) plazma IL-6 değeri klinik koryoamniyotik annelerden doğan bebeklerde (27.46 pg/dl) kontrol grubundan (2.13 pg/dl) anlamlı olarak ($p < 0.01$) yüksek bulunmuş ve klinik bulgu veren koryoamniyotik annelerden doğan bebeklerin %62'sinde IL-6'nın 11 pg/dl üzerinde olduğu saptanmıştır. Umbilikal arter IL-6 düzeylerinin umbilikal ven IL-6 düzeylerinden daha yüksek olduğu durumların, klinik bulgu veren koryoamniyotik olgularda %77.8 olarak fetal enfeksiyon sıklığını yansıttığı vurgulanmıştır.(92). Gebeliğin 30. haftasından erken doğum yapan annelerin amniyotik sıvı sitokinleri 31-34 hafta arasında doğum yapanlardan daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ilk 24 saatte ölen 11 bebekten 9' unda amniyotik sıvıda kültür pozitifliği ve artmış TNF- α düzeyi saptanmış, yaşayan 140 bebekte amniyotik sıvıda artmış

TNF- α düzeylerin RDS, evre 3-4 IVK, NEK ve multiorgan yetmezliği ile ilişkisi bulunmuştur(21). Hasta grubumuzda kordon kanı TNF- α düzeyi en dūřuk 127.3 pg/ml ve en dūřuk IL-6 düzeyi 206.9 pg/ml idi. Literatürdeki verilere göre hayli yüksek olan sitokin düzeyleri, alınan vakalarda antenatal dönemde inflamasyonu tetikleyen bir ve daha fazla etkenin varlığı ile açıklanabilir. Nitekim çalışma grubundaki olguların 16 (%77)' sinin erken dönemde eksitus olması antenatal faktörlerin etkisini vurgulamaktadır. Annelerin %43.2'sinde EMR, ve %43.2'sinde enfeksiyon, %18.2'sinde kanama ve %15.9'unde pre-eklampsisi gibi inflamatuvar yanıtı başlatacak gebelik morbiditeleri mevcuttu.

Bu bebeklerin cinsiyet dağılımına bakıldığında 24'ü kız (%54.6), 20'si erkek idi. (%45,4). Olgu sayısı toplumsal oranları yansıtacak düzeyde değildi.

Çalışma grubumuzun doğum şekli irdelendiğinde, sezaryenle doğurtulan bebeklerin oranı (%53.6) vajinal doğumlara göre (%46.4) daha fazladır. Sezaryenle doğumların yüksek olması izlenen gebelerin perinatal yüksek risklere sahip olmaları ve prematüre olgularımızda çoğul gebeliklerin yüksek oranı (%38.6) ile ilişkili olabilir.

FIRS, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun fetustaki karşılığıdır ve 1997 yılında tanımlanmıştır. FIRS tanımlanan fetus ciddi neonatal morbidite ile karşı karşıyadır ve özellikle preterm doğanlarda RDS, sepsis, pnömoni, BPD, IVK, PVL, NEK en sık morbidite ve mortalite nedenleridir(15,20). Sepsis, NEK, BPD, PVL'nin genel özelliği inflamasyonun bulunmasıdır. RDS görölme oranı prematürelilik derecesi ile ilişkilidir. Gebelik haftası 34 hafta ve altında olan vakalarımızın 25'inde RDS saptandı. RDS sıklığı 26 ve 28. haftalarda %50 iken, 30-31 haftalarda %20-30 oranına sahiptir (93). Gestasyonel yaşın ortalama 30.7 ± 2.37 olduğu hastalarımızda RDS oranı yüksek (%56.8) saptanmıştır. RDS tanımlanan olguların umbilikal kord IL-6 düzeyi, RDS olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Amniyonit sırasında artmış sitokin düzeyi RDS gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. İnflamatuvar olay immatür akciğerde alveolar bütünlüğu bozacak şekilde, endotelial bazal membran kaybı ve glikozaminoglikanları tahrip ederek rol oynar(54, 58). Gomez ve ark. (19) kord kanında IL-6 düzeylerinin yüksek oluşu ile tanımlanan fetal inflamatuvar yanıtta tablonun akut RDS'ye benzer olduğunu, sistemik inflamatuvar mediatörlerin akciğeri hedef aldığını bildirmişlerdir. şiddetli koryoamniyonitis bu

nedenle fetal akciğer hasarı ile sonuçlanır. Böylelikle akciğer hasarı fetal sepsis sendromu olmaksızın da gelişebilir.

BPD gelişimi için bir çok etken söz konusudur, bunlar arasında çok önemli bir role sahip olan enfeksiyon/inflamasyon hadisesidir. BPD gelişiminde, akciğerlerin etkilenimi ve proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki çalışmalar ile ortaya konmuştur. Yoon ve ark.(94) preterm doğumlarda son 5 günde amniyotik sıvıda IL-1 β , IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Fetusun inflamasyona maruz kaldığına işaret eden bu sitokinlerin her biri BPD gelişimi için belirleyici olmuştur. RDS ve BPD gelişen olgularda bronkoalveolar sekresyonlarda IL-6 yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. IL-6'nın, BPD'li hastalarda hayatın ilk 2 haftasında değişmeden çok yüksek düzeylerde aktivitesini sürdürdüğü ve 28. günden sonra düzeylerinin giderek azalmaya başladığı ancak TNF- α düzeylerinin halen yüksek olduğu görülmüştür (57). Bir başka çalışmada RDS li bebeklerde mekanik ventilasyonun başlangıcı ile birlikte normalde birinci saatte izlenen periferik kandaki nötrofil sayısının azalması ve bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve makrofaj artışının pulmoner ödem ve akciğer zedelenmesinin boyutu ile doğru orantılı ve BPD gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir(95). Matsuda ve ark. (96) beyaz kürelerin korda infiltrasyonunun BPD için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. BPD gelişen infantların havayolu sekresyonlarında ve bronkoalveolar hücrelerinde proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış seviyesi ve yüksek düzeyde mRNA ekspresyonu saptanmıştır (55).

Bizim çalışmamızda 12 olguda BPD gelişmiş, BPD gelişen hastalarla gelişmeyenler karşılaştırıldığında IL-6 ve TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır($p>0.05$). Ancak çalışma grubundaki hastaların hepsinde inflamatuvar sürecin varlığını destekleyen proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri literatür verilerinden hayli yüksekti.

NEK, prematüre yenidoğanlarda en sık görülen gastrointestinal sistem acil vakalarını oluşturmaktadır. Çok düşük doğum tartılı 11072 bebekte insidans % 7 olarak bildirilmiş ve doğum tartısı ile ters orantılı bulunmuştur. NEK insidansı 401-750 gram arasında %11.5, 751-1000 gram arasında olanlarda % 9, 1001-1250 gram arasında % 6, 1251-1500 gramda % 4 dür (90). Bizim olgularımızın ortalama doğum

tartısı 1519.77 ± 566.18 gram (en düşük 570 gram ve en yüksek 3420 gram) idi ve kordon kanında sitokin düzeylerinde belirgin artışı saptadığımız bu hastaların 8'inde (%18.2) NEK gelişmiştir. Bu oran çeşitli serilerde bildirilenden yüksektir.

Son zamanlarda NEK ve inflamasyon birlikteliği giderek kuvvetlenmektedir. Sitokin yolağı NEK gelişimindeki ana unsurdur, inflamatuvar yanıt gelişmesi sonucunda reperfüzyon hasarı ve iskemik atakla ortaya çıkmakta ve NEK'in karakteristik semptomları oluşmaktadır. Caplan ve ark. (34) 12 NEK'li yenidoğanda yaptıkları çalışmada PAF ve TNF- α 'nın yükseldiğini saptamışlardır. Birk ve ark. (97) yaptıkları çalışmada tedavi edilen NEK vakalarının asid mayisinde IL-6, TNF- α ve IL-1 düzeyleri yükselmiş olarak saptamışlardır. Rezeke barsak segmentlerinde TNF- α ve IL-1 mRNA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (73). TNF- α , NEK' in şiddetini arttırmaktadır ayrıca çinko bağımlı bir endopeptidaz olan ve ekstrasellüler matriks harabiyeti yapan matriks metalloproteinazların (MMP) yapımını, IL-1 β ile birlikte arttırmaktadır (74). Sepsis ve NEK olgularında plazma IL-6 seviyeleri yüksek düzeyde bulunmuştur ayrıca ileri evre NEK olgularında gaita örneklerinde IL-6 saptanmıştır (73). Ramognoli ve ark. (98) sepsis, pnömoni ve NEK'li bebeklerde IL-6, IL-10 ve CRP'nin yüksek olduğunu, yüksek IL-10 düzeyinin mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada Goepfert ve ark. (99) umbilikal kord IL-6 düzeyinin yüksek olmasının NEK ve SIRS ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda NEK gelişen olgulardaki ortalama IL-6 ve TNF- α düzeyleri NEK gelişmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Prematürelikle ilişkili nörolojik sorunlar erken dönemde intraventriküler-periventriküler kanamalardır, ilerleyen günlerde periventriküler lökomalazinin saptanması serebral palsi gelişeceğine işaret eden en önemli bulgudur. Prematürelikle ilişkili diğer morbiditelerde olduğu gibi koryoamniyoniti olan 92 olgunun benzer gestasyonel yaştaki 606 kontrol ile karşılaştırıldığı çalışmada İVK görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(100). Literatürdeki diğer çalışmalarda da funizitin İVK riskini 2 kattan daha fazla arttırdığı, kronik koryoamniyonit ile *grade 3* ve *4* İVK arasında korelasyonun bulunduğu bildirilmektedir. Yaptığımız çalışma uzun süreli izleme dayalı olmadığı için transfontanel USG ile erken dönem morbiditesi olan İVK açısından değerlendirme yapıldı ve olguların 7'sinde İVK

saptandı. Periventriküler lökomalazi tanısı için altın standard olan MR incelemesi çalışma kapsamına alınmadı. Ancak 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. Yoon ve ark. (101) çalışma grubundaki 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. Bizim çalışma grubumuzda IL-6 ve TNF- α düzeyleri ortalama değerleri, IVK saptanan grupta, saptanmayan gruba göre farklı değildi. IL-6 düzeyinin 4 olgu dışında 400 pg/ml üzerinde olması olgularımızda büyük oranda PVL gelişeceği beklentisini getirmektedir.

Klasik olarak yenidoğan bir bebekte bakteriyel sepsis, infeksiyonun sistemik bulgularına bakteriyeminin eşlik ettiği bir klinik sendrom olarak tanımlanır. İmmunolojik olarak ise sepsis bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Fetus ve yenidoğanda, lipopolisakkarid (LPS), B grubu streptokok gibi bakteri ve ürünlerinin mediatör etkisiyle TLR-4-MD2 ve TLR-2+TLR-6 üzerinden monosit ve makrofajlar tarafından GM-CSF ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır. Bu sitokinler aşırı miktarda üretildiklerinde harabiyet oluştururlar. Sistemik olarak aşırı üretimleri septik şok, yaygın damar içi pıhtılaşmayla sonuçlanır. İnflamasyon olayını dengede tutan pozitif ve negatif feed-back mekanizmalarıdır(102, 104). Çalışmamızda yer alan olguların tümünde umbilikal kord kanında proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α düzeyleri yüksek değerlere sahipti. Kordon kanında IL-6 yüksekliğinin düzeyi ile SIRS riski artışında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sperling ve ark. (103) yaptıkları çalışmada intraamniyotik enfeksiyona düşük doğum tartısı eşlik etmesi halinde maternal bakteriyeminin (% 4.9 iken % 13.5) erken başlangıçlı sepsisin (% 4.1 iken % 16.2) ve sepsise bağlı ölümlerin (% 0 dan % 10.8) arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda 16 olguda sepsisin klinik ve laboratuvar bulgularını saptadık. Kan kültür pozitifliği olan 8 olgu vardı. Olguların tümünde öyküde bir yada daha fazla obstetrik komplikasyon vardı. Bu komplikasyonlar arasında erken membran ruptürü, prematür eylem, düşük doğum tartısı, koryoamniyonit, peripartum

maternal enfeksiyon bulunuyordu. Fetal enfeksiyonların doğal seyri içinde persistan postnatal enfeksiyonlar ve sonuç olarak progresif doku hasarıyla sekel yada ölüm gerçekleşir. Bu nedenle sepsis olarak nitelediğimiz olgularda primer olayın fetal inflamatuvar yanıtın varlığında devam etmekte olan sistemik inflamatuvar yanıt olduğunu söyleyebiliriz. Ancak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 48 saatten uzun yaşayan bebeklerin %6 ile %22'sinde nozokomiyal enfeksiyonların geliştiği tahmin edilmektedir. Bu enfeksiyonların %32-53'ü sepsistir. Hastalarımızın hepsi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 34 hafta ve altında olan prematüre yenidoğanlardı. Ventilator tedavisi, total parenteral nutrisyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kateter takılması yoğun bakımın genel uygulamasında yer aldığından nazokomiyal enfeksiyon için tanımlanan predispozan faktörlere sahip bebeklerdi. Bu nedenle sepsis olarak nitelenen 16 hastamızda nedenin fetal inflamasyon zemininde gelişmiş bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromu mu yoksa nozokomiyal enfeksiyon mu olduğunu net ayırd edebilmek mümkün değildir.

Adaptif immün sistemin fizyolojik immatüritesi, düşük gestasyonel ağırlık ve invazif prosedürler neonatal enfeksiyonların major risk faktörleridir bu nedenle doğal immün sistem yenidoğandaki birinci basamak savunma sistemini oluşturduğu için önemlidir. Doğal immün sistemde meydana gelecek genetik ve gelişimsel varyasyonlar ciddi enfeksiyonlara yatkınlık oluşturması bakımından önem taşımaktadır (104). MBL eksikliği de bu immün sistemdeki genetik varyasyonlar sonucu oluşmuş bir immün yetmezlik tablosudur. Fidler ve ark. (94) pediatrik yoğun bakım servislerinde yaptıkları çalışmada MBL eksikliği ile sistemik inflamatuvar yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptarken, MBL gen delesyonu saptanan hastalarla serum MBL düzeyi korelasyon göstermiş ve 1000 ng/ml' nin altında serum MBL düzeyi ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromu arasında çok büyük bir birliktelik saptanmıştır. Yine yenidoğan yoğun bakım servislerinde Benedetti ve ark. (104) yaptıkları çalışmada serum MBL düzeyi düşük saptanan hastalarda sepsis gelişme riskinin çok yüksek olduğu bulunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da sepsis saptanan hastaların ortalama MBL düzeyleri 572.4 ± 155.2 ng/ml saptanmıştır ve sepsis gelişmeyen olgulardan istatistiksel olarak düşük bulunmuştur.

MBL eksikliği saptanan hastalarda doğum şekline göre (sezaryen ve normal doğum) MBL düzeyi kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MBL düzeyi umbilikal kordtan doğum anında alındığı için herhangi bir streten etkilenmemiştir. Doğum şeklinin MBL düzeyini etkilemediği literatür verileri ile uyumlu bir bulgudur (84).

Gebelik haftası ve umbilikal kord MBL düzeyleri karşılaştırıldığında ise gebelik haftası ile MBL düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r= 0.367$, $p<0.05$), literatür verilerinde de gebelik haftası ile MBL düzeyi arasındaki pozitif korelasyon açıkça vurgulanmaktadır (105).

Frakking ve ark. (105) umbilikal kord MBL düzeyi ve MBL genetik incelemesini yaptıkları çalışmalarında, umbilikal kord MBL düzeyi düşük saptanan vakalarla MBL polimorfizmi saptanan vakalar arasında korelasyon saptamışlar, prematür bebeklerde ortalama MBL düzeyi 1200 (100-3690)ng/ml, prematürlerde MBL insidansı % 38 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama MBL düzeyi 835.7 ± 604.28 (17.29-1490.95) ng/ml olarak saptanmıştır, MBL düşük saptananların insidansı bizim çalışmamızla uyumlu olarak bulunmuştur.

MBL eksikliği ve RDS gelişimi ile ilişkili olarak literatürde bir çalışma yoktur ancak erişkinlerdeki ARDS vakalarında yapılan çalışmalarda MBL eksikliği olan bireylerde ARDS gelişme riskinin arttığı yönündedir (106). MBL diğer sürfaktan proteinleri SP-A ve SP-D ile birlikte kollektinler familyasından olup akciğerlerin lokal savunma sisteminde de bir rol oynamaktadır. Kollektinler direk ve indirekt mekanizma ile akciğerlerin birinci basamak savunma sistemini oluşturmaktadır ve opsonizasyon yoluyla direk bakterinin fagositozunu sağladığı gibi kompleman aktivasyonu ile bakteriyel lizise neden olmaktadır (83). MBL aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğu için akciğerlerde oluşan hadiselerde bu bölgede bir takım akut faz reaktanlarını arttırarak inflamasyonun yaygınlığını arttırır. Özellikle çocukluk yaş grubunda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile olan ilişkisi gösterilmiş durumdadır (76, 83, 105,107-110). Hastalarımızda MBL düzeyi RDS'li grupta (650.0 ± 116.2), RDS olmayan gruba (1079.8 ± 127.4) göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu durumda MBL eksikliği olan vakalarda doğal immünitinin bir parçası ve akciğerlerin lokal savunma gücünde bir handikaptan söz edilebilir ve bu durum akciğer savunmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle son zamanlarda gebe kadınlardaki MBL eksikliğinin koryoamniyonit ve intrauterin enfeksiyon gelişme riskini arttırabileceği ve spontan abortusla dahi sonuçlanabileceği

üzerinde durulmaktadır. Bu durumda gelişen antenatal enfeksiyon fetusu etkileyerek FIRS gelişimi ve bebeğin prematüre olarak doğmasına neden olacaktır. Gerek FIRS gerekse prematür doğmuş olmak morbidite ve mortaliteyi arttıracaktır. Yani MBL eksikliği anne vasıtasıyla intrauterin dönemden itibaren kendisini göstererek morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini gösterebilmektedir. Bodamer ve ark.(111) yaptıkları bir çalışmada MBL 2 gen mutasyonu saptanan gebe kadınlarda, preterm doğum arasında kuvvetli bir ilişki göstermişlerdir.

BPD gelişen hastalar ve MBL eksikliği konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak MBL' nin vücut savunmasında doğal immünitinin bir parçası olması aynı zamanda akciğerler üzerinde koruyucu rolü ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile ilişkisi gösterilmiştir. BPD gelişiminde de enfeksiyon ve inflamasyon hadisesinin büyük bir rolü olduğu düşünülecek olursa MBL eksikliği olan yenidoğanlarda diğer enfeksiyonlarla birlikte akciğerde enfeksiyonlara yatkınlık kazanacaktır. Dolayısıyla diğer etkenlerle birlikte MBL eksikliği BPD' ye zemin hazırlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkabilir. Bizim çalışmamızda da BPD gelişen hastalarda ortalama MBL düzeyleri BPD gelişmeyen vakalara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p < 0.05$).

MBL'nin inflamasyondaki rolü çok komplekstir, ancak MBL' nin görevlerinden birisi de inflamasyonun modülasyonudur. Yapılan çalışmalarda gram negatif bakterilere bağlı oluşan enfeksiyonlarda MBL' nin TNF- α yı inhibe ettiği gösterilmiştir, yine başka bir çalışmada *cyriptokal* enfeksiyonlarda MBL nin TNF - α düzeyini azalttığı bildirilmiştir. Bununla beraber başka bir grup çalışmacı, *leismania* enfeksiyonlarında TNF- α ve IL-6 konsantrasyonlarının MBL tarafından indüklendiğini göstermişlerdir. Deneysel çalışmalar MBL'nin sitokin üretimi konusundaki rolünün konsantrasyon bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır. IL-6 ve IL-8 konsantrasyonları MBL'nin kan düzeyi ile ilişkilidir, yani MBL'nin kandaki düzeyi düştükçe IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu stimüle olur (77, 112). Bizim çalışmamızda MBL eksikliği saptanan hastalarda ortalama TNF- α ve IL-6 düzeyleri daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu durum MBL eksikliği olan hastalarda inflamasyonun şiddetini daha da arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yeni yatırılan bebeklerde mortalite riskini tahmin etmek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri, hastanın klinik durumu

belirleme ve buna uygun yaklaşım için yol gösterici olmanın yanında, üniteler arasında mortalite oranlarının objektif olarak değerlendirilmesini de sağlamaktadır. Değerlendirmenin ilk 24 saatte yapıldığı ve tüm ağırlıktaki yenidoğanlar için kullanılabilen SNAPPE-II skorlaması ise, 28 farklı parametreyi değerlendiren SNAP skorlamasına doğum ağırlığı, beşinci dakika Apgar skoru değeri ve *SGA (small for gestational age)* varlığı gibi bazı perinatal özelliklerin eklenmesiyle elde edilmiştir. SNAP skorlama sisteminden ilk 12 saatte uygulanabilen SNAP-II ve SNAPPE-II geliştirilmiştir. SNAPPE-II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-2*) yenidoğan yoğun bakım üniteleri için geliştirilmiş bir sistemdir (88). Bizim çalışmamızda eksitus olan hastaların ortalama SNAPPE-II skorları 45.2 olarak saptanmış ve eksitus olmayan hastaların SNAPPE-II skorlarından anlamlı oranda yüksek bulunmuştur bu durum SNAPPE-II skorlama sisteminin yenidoğan yoğun bakım servisleri için mortaliteyi ön görmek için ne kadar belirleyici olduğunun bir kanıtıdır. Yalaz ve ark. (88) yaptıkları bir çalışmada SNAPPE-II skorunun 33 puanın mortaliteyi belirlemede optimal *cut-off* değer olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da eksitus olan hastaların ortalama SNAPPE-II skorları 45.2, eksitus olmayan grupta ise, ortalama ise 27.0 olarak saptanmış ve eksitus grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Sonuç olarak SNAPPE-II skoru yenidoğan yoğun bakımlarında mortalite indikatörü olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Kortikosteroidler fetal gelişimin potent modülatörleridir aynı zamanda geçtiğimiz son 25 yılda 24-34 gestasyonel haftalardaki erken doğum riski taşıyan hamilelerde genellikle fetal akciğer maturasyonunu arttırmak için kullanılmaktadır. RDS ve IVK riskini azaltırlar genel anlamda mortalite üzerine de olumlu katkıları gösterilmiştir(113). Kortikosteroidler akut immünite ve inflamasyon yanıtının baskılayıcılarıdır, dolayısı ile inflamatuvar sitokinler üzerine baskılayıcı etkileri beklenmektedir(114). Bizim çalışmamızda da olguların % 84.1' inin annelerine antenatal dönemde steroid uygulandı. Antenatal steroid alan olgularla almayan grup arasında TNF- α ve IL-6 umbilikal kord seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi ancak MBL düzeyi anlamlı olarak steroid alan grupta düşük bulundu ($p<0.05$). Literatür verilerinde steroidlerin MBL üzerine etkisi konusunda bir veriye ulaşamadık ancak steroidlerin immün sistem üzerindeki etkileri

düşünüldüğünde bir akut faz reaktanı ve inflamasyon modülatörü olan MBL üzerine de, mekanizması bilinmemekle birlikte etkilemiş olması olasıdır.

Sonuç olarak fetal inflamasyonun yenidoğan morbidite ve mortalitesini üzerinde ne kadar büyük bir etkisinin olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Olguların IL-6 ve TNF- α değerleri literatür verilerinden yüksek bulunmuş ve tüm olgularda bir inflamatuvar süreç ve bu duruma bağlı gelişen etkiler gösterilmiştir. Olguları normal gestasyonel haftasından çok önce doğmaya iten antenatal sebeplerin postnatal döneme yansıyan olumsuzlukları tekrar vurgulanmış ve FIRS'ın preterm yenidoğanlar için kısa dönem ve uzun dönem morbiditeye ve mortaliteye yol açan önemli sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yenidoğanlarda son zamanlarda çalışılmaya başlanan ve verilerin kısıtlı olduğu MBL eksikliği ve yenidoğan morbidite ve mortalitesi ile MBL nin diğer sitokinlerle ilişkisi konusunda önemli veriler elde edilmiştir. Sepsis, RDS ve BPD gelişen hastalarda umbilikal kord MBL düzeylerinin düşük bulunması MBL eksikliğinin edinsel immün sistemi henüz gelişmeyen yenidoğanlarda ne kadar önemli bir immün yetmezlik tablosunun olduğunu göstermesi bakımından literatürde yapılan ilk çalışmadır. MBL eksikliği saptanan olguların yaşamın tüm evrelerinde izlenmesi ve yenidoğan dönemi dahil olmak üzere MBL eksikliğinden kaynaklanan hastalıklara karşı MBL replasman tedavisi yapılabilecek olması bu hastalıklara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

6. SONUÇLAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Şubat 2007 ile Haziran 2007 arasında izlenen aynı hastanede doğan 34 hafta ve altında doğan preterm olgular çalışma kapsamına alınmıştır.

Olguların gebelik haftaları 26-34 hafta arasında ve ortalama gestasyon yaşı 30.7 ± 2.37 hafta'dır. Çalışma kapsamına alınan 44 olgunun 20'si (%45,4) erkek, 24'ü (%54,6) kız idi. Olguların 21'i (%47,7) spontan vajinal yol ile 23'ü (%52,3) sezaryen ile doğdu.

Çalışmamızda umbilikal kord kanında TNF- α , IL-6 ve MBL düzeyleri ile preterm yenidoğanlarda RDS, BPD, IVK, NEK, sepsis ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Aynı zamanda umbilikal kord kanı TNF- α , IL-6'nın MBL ile ilişkisi ve yine bu parametrelerin SNAPPE-II skoru üzerine etkisi araştırılmıştır. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1) Çalışma grubunda IL-6 ve TNF- α düzeyleri fetal inflamasyonu belirleyici literatür verilerinden daha yüksek saptanmıştır. Tüm olgularda fetal inflamatuvar yanıtın varlığı kanıtlanmıştır.
- 2) RDS grubunda, ortalama IL-6 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**p<0.01**), ortalama MBL düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır (**p<0.05**), TNF- α düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). IL-6'nın yüksekliği ile fetal inflamasyon tanımlanan olgularda RDS gelişiminin daha fazla olduğu, MBL'nin düşük olmasının enfeksiyonu kolaylaştırarak RDS gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür.
- 3) BPD'si olan grupta umbilikal kord kanı ortalama IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında farklılık saptanmazken (her ikisi için de $p>0.05$), ortalama MBL düzeyi belirgin derecede düşük saptandı (**p<0.05**). Bu bulgu BPD oluşumunda antenatal enfeksiyonların hazırlayıcı olduğu ve MBL düzeyi düşük olanlarda bu riskin fazla olduğunu ortaya koymuştur.

- 4) NEK saptanan grup ve saptanmayan grup arasında ortalama MBL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), ortalama IL-6 (**$p<0.05$**) ve TNF- α (**$p<0.05$**) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. NEK gelişiminde inflamatuvar yanıtın olduğu desteklenmiştir.
- 5) IVK saptanan grupla saptanmayan grup arasında ortalama umbilikal kord kanı MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- 6) Sepsis grubunda ortalama umbilikal kord kanı MBL düzeyleri diğer yenidoğanlardan anlamlı derecede düşük saptandı (**$p<0.05$**). umbilikal kord kanı IL-6 ve TNF- α düzeyleri için her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). MBL düşüklüğünün immün yanıtta yetersizlik yarattığı düşünülmüştür.
- 7) Eksitus olan ve olmayan hastaların ortalama MBL ve IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), eksitus olan hastaların TNF- α değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (**$p<0.05$**)
- 8) Eksitus olan grupta ortalama SNAPPE- II skoru, diğer gruptan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**$p<0.001$**).
- 9) SNAPPE -II skoruyla ortalama , MBL, IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki saptanmamıştır (hepsi için $p>0.05$).
- 10) Doğum şekline göre ortalama MBL düzeyi arasında farklılık saptanmadı. ($p>0.05$).
- 11) Cinsiyete göre ortalama umbilikal kord MBL düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. ($p>0.05$)
- 12) MBL eksikliği saptanan hastalarda RDS ve BPD gelişimi anlamlı bulunurken (her ikisi içinde **$p<0.05$**), NEK, IVK, sepsis ve eksitus olan vakalarda farklılık gösterilemedi ($p>0.05$)
- 13) MBL eksikliği saptanan hastalarla, ortalama IL-6 ve TNF- α düzeyi düzeyi anlamlı derecede yüksek bulundu. (**$p<0.05$**).
- 14) Antenatal steroid uygulanan vakaların ortalama MBL seviyesi, steroid uygulanmayan vakalardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır

($p < 0.05$) ortalama IL-6, TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (her ikisi içinde $p > 0.05$).

- 15) MBL ve gestasyonel hafta arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. ($r = 0.367$, $p < 0.05$)
- 16) MBL düzeyi ve hastaların ortalama taburcu olma süresi arasında ilişki saptanmamıştır. ($r = -0.104$, $p > 0.05$)
- 17) MBL düzeyi ve hastaların oksijene bağlı kalma süreleri arasında ilişki saptanmamıştır. ($r = -0.54$, $p > 0.05$)

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-07.
3. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin : Biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005; 35: 548-55.
4. Karahan ZC, Akar N. Tüberküloza genetik yatkınlık. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;55:151-62.
5. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterin infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(1):3-13.
6. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.
7. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 1-8.
8. Wigneswaran R. Infection and preterm birth: Evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000 ;36(4):293-6.
9. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, et al. Cytokine Production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol* 2000;47(2):185-96.
10. Bogges K, Moss K, Madianos P, et al. Fetal immun response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1121-6
11. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, et al. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7:259-27.
12. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome *J Nutr*

2003;133:1668-73.

13. Schelonka L, Waites K. Ureoplasma infection and neonatal lung disease. *Semin Perinatol* 2007;31(1):2-9.

14. Yankowitz J, Weiner CP, Henderson J. At al. Outcome of low- risk pregnancies with evidence of intraamniotic viral infection detected by PCR on amniotic fluid obtained at second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 420-24.

15. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 459-70.

16. Romero R, Chaiwrapongsa T, Gervasi MT. Fetal and maternal responses to intrauterine infection. Polin RA, Fox WW, Abman H.(eds). *Fetal and Neonatal Physiology*, 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders Co; 2003: 131-42.

17. Bellanti JA, Zelings BJ, Pung YH. Immunology of the fetus and newborn. *Neonatology: Pathophysiology of the Newborn Fifth Edition*. Avery G, Fletcher MA, MacDonald M.(eds) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 1093-1121.

18. Wenstrom KD, Andrews WW, Hauth JC, et al. Elevated second trimester amniotic fluid interleukin -6 levels predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178 (3):546-50.

19. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. Fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.

21. Nilgün Kültürsay. Fetal ve neonatal proinflamatuvar sitokin yanıtı perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 299-307.

22. Özdemir A, Mark A, Wayne J. Morgan. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(4):292-306.

23. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-49.

24. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.

25. Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. *FEBS LETT* 1989; 237-242.
26. Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. John Libbey. Euro Text Paris 1991; 2950.
27. Girardin EP, Berner ME. Serum TNF in newborns at risk for infections. *J Pediatr* 1990; 149: 645-47.
28. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 496-98.
29. Parham P. *The Immun System*. Londra 2000 :Garland Publishing 2000; 216.
30. Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology* (9th ed). Philadelphia: WB Saunders; 1998: p.1967-1979.
31. Hill HR, Lapine TR. Cytokine response in neonate. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
32. Schultz C, Rott C, Temming P, Schlenke P, Moller JC, Bucszy P. Enhanced IL-6 and IL-8 synthesis in term and preterm infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 317-22.
33. Özdemir A, Oygür N, Gültekin M, Coşkun M, Yeğın O. Neonatal TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 response to infection. *Am J Perinatol* 1994; 11: 282-85.
34. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 116: 960-64.
- 35 Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokines concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358: 1699-1700.
- 36 Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, et al. Amniotic fluid infection, cytokines and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1080-88.

37. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, et al. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG* 2002; 109: 534-39.
37. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-10.
38. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.
- 39 Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996; 128: 470-78.
40. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-29.
41. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 1-8.
42. Mino P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res* 2000; 1; 109-15.
43. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
44. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia . *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38
45. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S, et al. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2002; 110: 36-41.
46. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1 and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1971-80.
47. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Biol Neonate* 1998; 74 : 21-28.

48. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8: 39-49.
49. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17.
50. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 942-49.
51. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003; 8: 19-27.
52. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 376:1421-31.
53. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(3):301-6.
54. Barton L, Hodgman J.E, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999; 103: 446-51.
55. Speer CP. Inflammation and Bronchopulmonary Dysplasia : a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 ;11(5):354-62.
56. Jobe H., Ikegami M. Mechanism initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998 ;53(1):81-94.
57. Jozef J, Mahieu L, Van Bever H. The role of the inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr* 2001;160: 457-63.
58. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 331-36.
59. 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.

60. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stutzer J, Gotze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 331-338.
61. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and $\alpha 1$ -proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 656-66.
62. 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.
63. 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.
64. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 51-62.
65. Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and chorioamnionitis: The inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(7):433-6.
66. Aprino C, Argenzio L, Ticconi L, et al. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Ist super sanita* 2005; 41(2):229-37.
67. Levene MI. Causes and prevention of perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
68. 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.
69. Verma U, Tejani N, Klein S, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 275-81.

70. Saliba E, Rousset C, Potin J, et al. Inflammation, cytokines and perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 291-302.
71. De Felice C, Toti P, Laurini RN, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 138: 101-04.
72. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokines concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358: 1699-1700.
73. Martin C, Walker W. Intestinal immune defences and inflammatory response in necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 ;11(5):369-77.
74. Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock* 2006 ;25(4):329-37.
75. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin : Biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005;35(9):548-55.
76. Turner MW. Mannose-Binding Lectin: The pluripotent molecule of the innate immun system. *Immunol Today* 1996; 17(11): 532-40.
77. Van de Wetering JK, Van Golde LM, Batenburg JJ. Collectins: Player of the innate immun system. *Eur J Biochem* 2004;271(7):1229-49.
78. Kilpatrick DC. Mannan binding lectin : clinical significance and applications. *Biochim Biophys Acta* 2002;19:401-13.
79. Dumestre C, Ponard D, Colomb M. Analysis of low molecular weight intracellular associations of a human manan binding lectin. *Mol Immunol* 2004 ;40(11):795-801.
80. Turner MW. The role of mannose binding lectin in healt and disease. *Mol Immunol* 2003;40(7):423-29.
81. Petersen SV, Thiel S, Jensen L. et al. An assay for the manan-binding lectin pathway of complement activation. *J Immunol Methods* 2001;257(1-2):107-16.
82. Fidler K, Wilson P. et al. Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1438-45.

83. Davies J, Turner M, Klein N. The role of the collectin system in pulmonary defence. *Paediatr Respir Rev* 2001;2(1):70-5.
84. Frakking FN, Brouwer N, Zweers D, Merkus MP, Kuijpers TW, Offringa M, Dolman KM. High prevalence of mannose-binding lectin (MBL) deficiency in premature neonates. *Clin Exp Immunol* 2006;145(1):5-12.
85. Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose Binding Lectin : Clinical implications for infection, transplantation and autoimmunity. *Hum Immunol* 2006 ;67(4-5):247-56.
86. Kilpatrick DC. Mannan Binding-Lectin and its role of innate immunity. *Transfus Med.* 2002;12(6):335-52.
87. Hilgendorff A, Schmitz R, et al. Host defence lectins in preterm neonates. *Acta Paediatrica* 2005;94:794-99.
88. Yalaz M, Arslan T, Çoşar H, Akisu M, Kültürsay N. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49(1): 1-7.
89. Benedetti F, Auriti C, Durbano L. et al. Low serum levels of mannose binding lectin are risk factor for neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2007;61(3):325-8.
90. Lin P, Stoll B. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
91. Maxwell NC, Davies PL, Kotecha S. Antenatal infection and inflammation: What's new. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(3):253-8.
92. 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: 1178-82.
93. Whitsett J A, Rice WR, Warner BB, et al., "Acute respiratory disorders," in *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of The Newborn*. Mhairi G. MacDonald, Mary M.K. Seshia, Martha D. Mullett(eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, 6th edition;2005:pp 553-57.

94. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-30.
95. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000; 136: 466-72.
96. Matsuda T, Nakajima T, Hattori S, et al. Necrotizing Enterocolitis: Clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants. *Am. J. Obstet Gynecol* 1997; 177: 1402-7.
97. Birk D, Berger D, Limmer J, Berger HG. Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative procedure in necrotizing enterocolitis? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:24-6.
98. Ramognoli C, Frezza S, Cingolani A, et al. Plasma levels of IL-6 and IL-8 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001; 16: 345-50.
99. Goepfert AR, Andrews WW, Waldemar C, et al. Umbilical Cord plasma Interleukin 6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1375-81.
100. Davies JK, Gibbs RS. Obstetric factors associated with infections in the fetus and newborn infant. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ(eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6 th ed, Elsevier, USA; 2006.p.60-87.
101. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are associated with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433-40.
102. Heath JA., Zerr DM. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ(eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn infant*. 6 th ed, Elsevier, USA;2006.p.60-87.
103. Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low birth weight infants. *J Infect Dis* 1988;157: 113-17.

104. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ(eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6 th ed, Elsevier, USA; 2006.p.60-87.
105. Frakking FN, Brouwer N, Zweers D, Merkus MP, Kuijpers TW, Offringa M, Dolman KM. High prevalence of mannose-binding lectin(MBL) deficiency in premature neonates. Clin Exp Immunol 2006;145(1):5-12.
106. Gong MN, Zhou W, Williams PL et al. Polymorphisms in the mannose binding lectin-2 gene and acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2007 ;35(1):48-56.
107. Atkinson A, Cedzynski M, Szemraj J, et al. L- Ficolin in children with recurrent respiratory infections. Clin Exp Immunol 2004;138(3):517-20.
108. Kielgast S, Thiel S, Henriksen TB, Bjerke T, Olsen J, Jensenius JC. Umbilical cord Manan –Binding Lectin and Infections in Early Childhood. Scand J Immunol 2003;57(2):167-72.
109. Koch A, Melbye M, Sørensen P, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. JAMA 2001 14;285(10):1316-21.
110. Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, et al. Mannose binding lectin gene polymorphism modulating factor in repeated respiratory infections. Chest 2004;126(1):95-9.
111. Bodamer O, Mitterer G, Maurer W, et al. Evidence for an association between mannose binding lectin 2 Gene polymorphisms and preterm birth. Genet Med 2006;8(8) :518-24.
112. Klein. NJ. Mannose-binding lectin: do we need it? Mol Immunol 2005;42(8):919-24.
113. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, et al. Advers neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betametasone. Pediatrics 2006; 117;1503-10.

114. Kramer B, Ikegami M, Moss T et al. Antenatal betamethasone changes cord blood monocyte responses to endotoxin in preterm lambs. *Pediatr Res* 2004;55(5):764-8.