

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRETERM YENİDOĞANLARDA UMBİLİKAL KORD
KANINDA İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN VE
PENTRAKSİN III'ÜN (PTX3) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahar ÖZTELCAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRETERM YENİDOĞANLARDA UMBİLİKAL KORD
KANINDA İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN VE
PENTRAKSİN III'ÜN (PTX3) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahar ÖZTELCAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Mehmet Arif AKŞİT

ESKİŞEHİR

2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Bahar ÖZTELCAN 'a ait "Preterm yenidoğanlarda umbilikal kord kanında inflamasyon parametrelerinin ve pentraksin III'ün (PTX3) değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:19 Ocak 2010

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	imza
Üye	Prof.Dr. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	imza
Üye	Doç.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	imza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
tarihli Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden bu yana insanlara gösterdiği sevgi ve saygı nedeniyle bize örnek olan Prof. Dr. Mehmet Arif Akşit ve Prof. Dr. Neslihan Tekin'e, bu araştırmayı yaparken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Doç.Dr. Ener Çağrı Dinleyici'ye , laboratuvar çalışmaları sırasında verdikleri destek için Prof.Dr. Ömer Çolak'a, Arş.Gör Dr. Semra Can Mamur ve Dr. Ali Dokumacıoğlu'na çok teşekkür ederim.

ÖZET

Öztelcan B, Preterm yenidoğanlarda umbilikal kord kanında inflamasyon parametrelerinin ve pentraksin III'ün (PTX3) değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Eskişehir, 2010. İntrauterin enfeksiyon/inflamasyon sıklıkla preterm eylem ve doğumla ilişkidir. Umbilikal kordda proinflamatuvar sitokinlerin artışı enfeksiyonlara inflamatuvar yanıtın iyi bir göstergesidir. Bu çalışmanın amacı fetal inflamatuvar response sendromu (FIRS) ile Pentraksin 3 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 Eylül 2008- Mart 2009 tarihleri arasında gestasyonel yaşları 28-36 hafta arasında değişen 62 prematüre bebek değerlendirildi. Çalışma grubuna alınan 62 prematüre yenidoğandan umbilikal kord IL-6 düzeyleri 11 ug/dl üzerinde olanlar FIRS olarak kabul edildi. Buna göre çalışma grubundaki yenidoğanların % 43.5 FIRS olarak değerlendirildi. Hastaların 18 (% 29)'ünde RDS, 3 (%4.8)'ünde NEK, 5 (%8.2)'inde neonatal pnömoni, 3 (%4.8)'ünde retinopati, 3 (%4.8)'ünde intrakraniyal kanama, 4 (%6.5)'ünde bronkopulmoner displazi gözlendi, hastaların 5 (%8.1)'i kaybedildi. FIRS saptanan olguların kord kanlarındaki PTX 3 düzeyi ortalama 12.07 ± 2.1 ng/mL, IL-6 düzeyi 40.15 ± 7.20 pg/ml, TNF- α düzeyi de 1.08 ± 0.29 pg/ml saptandı. FIRS saptanan hastaların kord kanındaki PTX3 anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Sepsis grubunda, koryoamniyonit grubunda ve eksitus olan hastaların kord kanlarında IL-6 ve PTX3 düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$). Umbilikal kord IL-6 ve PTX3 düzeyi RDS'li olgularda anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda prematüre yenidoğan bebeklerde FIRS tablosunda PTX3 düzeyleri ilk kez çalışılmış ve yüksek olarak saptanmıştır. FIRS, sepsis, koryoamniyoniti olan hastalarda PTX3 düzeylerinin yüksek olarak saptanması nedeniyle PTX3'ün prematüre bebeklerde inflamasyon göstergesi ve inflamasyonun derecesinin belirlenmesinde erken gösterge olarak kullanımı faydalı olabilir. Çalışmamız da gösterilen RDS olgularında yüksek PTX3 düzeyleri ilk kez tanımlanmıştır. Erişkinlerde PTX3 düzeylerinin ARDS tanımlanan olgularda düzeyleri yüksek bulunması RDS'li bebeklerde PTX3 düzeylerinin inflamasyon ile ilişkili olabileceğini ya da sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Başta RDS'li yenidoğanlar olmak üzere, sepsis ve diğer yenidoğan inflamatuvar klinik tablolarında PTX3 düzeyleri ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: prematürite, inflamasyon, pentraksin 3, PTX 3, IL-6, TNF α .

ABSTRACT

Öztelcan B, Evaluation of pentraxin III (PTX3) and inflammation parameters in the umbilical cord's blood in the preterm newborn infants. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2010. Intrauterin infection/inflammation is frequently associated with preterm labour/delivery. Elevated levels of umbilical cord proinflammatory cytokines are good indicators of fetal inflammatory response to infections. The aim of this study is to assess the possible association between fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and pentraxin 3 levels (PTX3) and also to evaluate the effect of these factors to the neonatal morbidity associated with prematurity. Sixty two premature newborns, gestational ages between 28 and 36 weeks, which were followed-up in Newborn Intensive Care Unit of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine between September 2008 and March 2009, were enrolled. FIRS was diagnosed as premature newborns with an umbilical cord blood levels >11 pg/ml and 43.5% out of 62 premature newborn was diagnosed as FIRS. Prematurity associated conditions have been observed: 18 (29%) respiratory distress syndrome (RDS), 3 (4.8%) necrotizing enterocolitis (NEC), 5 (8.2%) neonatal pneumoniae, 3 (4.8%) retinopathy of prematurity, 3 (4.8%) intraventricular haemorrhage, 5 (8.1%) bronchopulmonary dysplasia. 5 newborns (8.1%) died during the study period. Mean umbilical cord PTX levels was 12.07 ± 2.1 ng/mL, cord blood IL-6 level was 40.1 ± 7.2 pg/ml and mean TNF- α levels was 1.08 ± 0.29 pg/ml in premature newborns with FIRS. Cord blood PTX3 levels were significantly higher in premature newborns with than without FIRS ($p < 0.01$). In premature newborns with sepsis or choriamnionitis and also non-surviving newborns groups, cord blood IL-6 and PTX-3 levels were significantly higher ($p < 0.01$). Also umbilical cord PTX3 levels were significantly higher in premature newborns with RDS than the newborns without RDS ($p < 0.001$). To the best of our literature knowledge, herein we present firstly cord blood PTX3 levels in premature newborns with FIRS. High levels of cord blood PTX3 levels in newborns with sepsis, choriamnionitis or FIRS pointed that cord blood PTX3 levels might be use for an predictor for the presence of inflammation and could be used as early marker of inflammation. We also, it was the first increased levels of cord blood PTX3 levels in newborns with RDS. Regarding to current report about an increased serum PTX3 levels in adults with adult RDS (ARDS) with our findings in newborns with RDS, PTX3 might have a role or a result of inflammation. Further large studies for PTX3 levels in newborns with RDS, sepsis or other clinical inflammatory conditions of newborns, needed.

Key Words: prematurity, inflammation, pentraxin 3, PTX 3, IL-6, TNF α

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnflamatuar Hastalık	5
2.1.1 Yenidoğan infantta sitokin fizyolojisi	6
2.2 Fetal İnflamatuar Yanıt Sendromu (FIRS)	8
2.2.1 Sitokinler ve fetal neonatal hastalıklarla ilişkisi	15
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1.Örnek alımı	31
3.2 Sitokin düzeyleri ve PTX3 ölçümleri	31
3.3 İstatistik analiz	31
3.4. Yazım tekniği	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

BCG	Bacille Calmette Guerin
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
BPD	Bronkopulmoner displazi
BSF-2	β 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
HELLP	Hemoliz, KC enzimlerinde artış, trombosit düşüklüğü
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 metalloproteinaz
MoDC	Moosit artığı Dentritik hücreler
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MyDC	Myeloid Dentritik hücreler

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 zincir reaksiyonu
PDA	Patent duktus arteriozus
PPROM	Preterm Premature Rupture of membranes
PTX3	Pentraksin III
PVL	Periventriküler lökomalazi
RDS	Respiratuar distres sendromu
RSV	Respiratuar sinsityal virus
SAP	Serum amiloid P komponenti
SGA	Small for gestational age
SIRS	Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
SP	Surfaktan protein
SNAPPE-2	Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-2
TGF- β	Transforming growth factor- β '
TLR	Toll-like reseptörler
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
TSG-14	TNF stimüle edici gen
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
2.1. FIRS'ın organ sistemlerine etkisi	9
2.2. PTX3 ve diğer kısa pentraksinlerin bağlandığı ligandlar	26
2.3. İnflamasyonda PTX3'ün yeri	27
4.1. FIRS(+) ve FIRS(-) hastalarda pentraksin 3 düzeyleri	38
4.2. Sepsis varlığına göre umbilikal kord ve 3. gün pentraksin 3 düzeyleri	40

TABLOLAR

	<u>Sayfa</u>
4.1. Çalışma grubundaki annelerin demografik ve obstetrik özellikleri	33
4.2. Çalışma grubundaki annelerin hastalıkları	33
4.3. Çalışma grubundaki yenidoğanların umbilikal arter kan gazı analiz sonuçları	34
4.4. Çalışma grubundaki yenidoğanların umbilikal arter ve doğum sonrası kan gazı analiz sonuçları	35
4.5. Çalışma grubundaki yenidoğanların laboratuvar parametreleri	35
4.6. Çalışma grubundaki prematüre yenidoğanların klinik ve prognoz skorlama kriterleri	36
4.7. Çalışma grubundaki prematüre yenidoğanların kord IL-6, TNF- α , Pentraksin-3 düzeyleri	36
4.8. Çalışma grubundaki prematüre yenidoğanların 3. gün IL-6, TNF- α , Pentraksin-3 düzeyleri	36
4.9. FIRS(+) ve FIRS(-) saptanan yenidoğanların umbilikal kord IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri	37
4.10. FIRS(+) ve FIRS(-) saptanan yenidoğanların 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri	37
4.11. Yenidoğanların annede EMR varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri	38
4.12. Yenidoğanların sepsis varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri	39
4.13. Yenidoğanların korioamniyonit/funisit varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri	40
4.14. Çalışma grubundaki yenidoğanlarda gelişen morbiditeler ve mortalite	41
4.15. FIRS(+) ve FIRS(-) saptanan vakaların morbidite açısından dağılımları	41
4.16. Yenidoğanların RDS varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri	42
4.17. EX olan hastaların kord PTX III düzeyleri	43

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 proinflatuar sitokinlerin artışıyla da kanıtlanmıştır. Özellikle 28. gestasyon haftasından küçük preterm doğumlarda bakteriler ve virüslerin indüklediği inflammatuar 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 inflammatuar yanıt olarak tanımlanır. İnflamatuar mediatörler, neonatal hastalıkların gelişiminde rol oynarlar ve bu sitokinlerin başlıcaları interlökin (IL), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α ve İnterferon γ (IFN- γ) dir. 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 antikolar 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. PTX3 de doğuştan immün mekanizmanın en önemli üyelerinden birisidir. PTX 3 (Pentraksin) adı verilen bir moleküldür. Bu protein pentraksin 3 olarak da bilinir, gen sembolü de PTX3 'tür. PTX3 uzun pentraksinlerin prototipidir. Klasik kısa pentraksinlere yapısal olarak benzemekle birlikte farklı tarafları da vardır. PTX3 uzun pentraksinler olarak da

bilinen bir aileye bağıdır. Birçok hücre tipi tarafından (monosit, endotelial hücreler, fibroblast ve dentritik hücrelerden) salgılanırlar. Birçok mikrobiyal ürün de (asperjillus fumigatus conidia ve pseudomonas aeroginoza) PTX3'ün myeloid, dentritik hücrelerden ve monosit artığı dentritik hücrelerden yapımını artırır (4). PTX3 381 aminoasitten oluşan, insan umbilikal ven hücrelerinde IL-1 beta indüklemesiyle yapılan bir proteindir. PTX3'ün yapımı sitokinlerle düzenlenir. Uzun pentraksinler doğuştan immunité ve inflamasyonla ilgili akut faz proteinleridir. PTX3 ve pretermle ilgili ilişkili çalışmalar çok kısıtlıdır.

Yenidoğan bebeklerde PTX3 düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada umbilikal kord kanında PTX3 düzeyleri ve sitokinler ile intrauterin enfeksiyon gelişimi ve şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlandı. Preterm doğumlarda umbilikal kord kanında IL-6 düzeyi çalışılarak fetal inflamasyonun gösterildiği hastalarda; (1) sitokinler ile umbilikal kord PTX3 düzeylerinin olası ilişkisinin değerlendirilmesi, (2) umbilikal kord sitokin ve PTX3 düzeyi ile prematürelige bağı komplikasyonların gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması (3) sitokinler ve PTX 3 düzeylerinin yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite riski skorları (SNAPPE-II ve CRIB) ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

Tüm doğumların yaklaşık % 10'u pretermdir ve % 10'unda %1-2'si 32. gestasyon haftasından küçük ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan vakalardır (5). Preterm eylem ve erken membran rüptürü (EMR) %80 olguda erken doğumla sonuçlanmaktadır. Son otuz yılda prematür bebekler giderek artan oranlarda yaşatılabilmektedir. 1500-2500 gram arası doğum kilosuna sahip olan yenidoğanlarda yaşam şansı günümüzde % 95'lere ulaşmıştır (6). Prematürelere yaşam oranlarındaki bu artışın nedeni yoğun bakım ünitelerinin teknolojik donanımı, deneyimli yoğun bakım ekibinin yetişmesi, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan tedavisi, antenatal ve postnatal kortikosteroid tedavilerinin kullanıma girmesi ve birçok destek tedavileri sayesinde olmaktadır. Yaşam oranlarındaki artma morbidite oranlarındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Bununla birlikte preterm doğumlar yenidoğan dönemindeki mortalitenin %70'ini, morbiditenin ise %75'ini oluşturmaktadır (1-2). Preterm bebeklerin farklı biyolojik yapı ve fizyolojik özelliklerinin yanı sıra, respiratuvar distres sendromu, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi gibi ciddi morbiditelere sahip olması prognozu etkilemektedir. Desiduanın, plasentanın ve amniyotik mayinin enfeksiyonu ile preterm doğum eylemi arasında ilişki mevcuttur ve son yıllarda bu ilişkinin varlığı gerek amniyotik sıvı gerekse umbilikal kord kanında proinflatuar sitokinlerin artışıyla da kanıtlanmıştır.

Sistemik maternal enfeksiyon, preterm eylem ve preterm doğumla yakından ilişkilidir (7). Son yıllarda asemptomatik genital yol enfeksiyonlarının da erken doğumun oluşmasında önemli 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 inflammatuar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (9). Özellikle 28. gestasyon haftasından küçük preterm doğumlarda bakteriler ve virüslerin indüklediği inflammatuar 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 inflammatuar yanıt olarak tanımlanır.

İnflamasyon/enfeksiyon ve hasarlanmaya karşı koruyucu cevaptır ve immün sistem içinde çeşitli komponentleri içerir. İnflamatuvar cevap primer olarak sitokinlerle kontrol edilir, bu sitokinler immün sistemin endojen mediatörleridir. İnflamatuvar cevabın lokal ve sistemik düzenlenmesini anlamak için sitokinlerin fizyolojik fonksiyonlarını ve nasıl yapıldığını bilmeye gerek vardır.

Sitokinler multifonksiyonel proteinlerdir ve sıklıkla immün sistemin hormonları olarak bilinirler, klasik hormonlardan farkı, sitokinler çeşitli hücreler tarafından yapılırlar, buna karşılık çeşitli tipte stimülasyon yaparlar ve üstün biyolojik aktiviteye sahiptirler (10-13).

Sitokinler potent endojen mediatörlerdir, bu mediatörlerin sentezi ve sekresyonu sıkı bir kontrol altındadır. Bu endojen mediatörlerin öncül halleri depolanmaz, sekresyon için yeni sentezlenmesi gerekir. Bir kez salındığında yarılanma ömrü kısadır. Sitokinlerin en önemli fonksiyonu hücreden hücreye bağlantıyı sağlamaktır. Sitokinlerin alışılmışın dışında otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır. Birçok sitokinin etkisi sınırlı düzeydeyken meydana gelir, parakrin etkisini difüzyon ya da hücre-hücre temasıyla etki gösterir. Bazı sitokin üreten hücreler aynı zamanda sitokin reseptörlerini de eksprese eder. Salınan sitokinler diğer sitokin üreten hücrelere bağlanarak hücre fonksiyonlarına da düzenler. Sitokinler dolaşıma girer, farklı organ sistemlerini etkiler ve konak fizyolojisini tahrip ederler. Sitokinler inflamatuvar etkiye cevap olarak yapılırlar. Bu proinflamatuvar sitokinler enfeksiyon ve hasarlanmanın olduğu dokunun çevresine nakledilirler (11-13). Proinflamatuvar sitokinler TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 ve interferon gammadır. İnflamatuvar cevapta başlıca mediatörler IL-1 ve TNF α 'dır. IL-1 ve TNF α sitokin kaskadını başlatan ana mediatörlerdir. Proinflamatuvar sitokinler sistemik dolaşıma girebilirler ve immün hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak konakta ateş ve akut faz cevabı oluştururlar (14). İnflamatuvar uyarıyla aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinlerin sentezini tetikler ve spesifik sitokin inhibitörleri konakçındaki inflamatuvar cevabı böylece hafifletmiş olurlar (15-17). Antiinflamatuvar sitokinler inflamatuvar cevabı, proinflamatuvar sitokin sentezini önleyerek sınırlandırılırlar. Anahtar antiinflamatuvar sitokinler arasında; IL-10, IL-13, IL-4 ve IL-11 yer alır. Proinflamatuvar sitokin inhibitörleri proinflamatuvar sitokin aktivitesini sitokin-sitokin reseptör etkileşimini bloke ederek veya hem spesifik

reseptörüne hem de proinflamatuvar sitokin kendisine bağlanarak yaparlar. İnhibitörler soluble proinflamatuvar sitokin reseptörleri, tuzak reseptörler, reseptör antagonistleri ve sitokin bağlayan proteinleri içerir. Bu proinflamatuvar sitokinlerin arasındaki etkilenme, antiinflamatuvar sitokinler ve kendiliğinden oluşan sitokin inhibitörleri inflamatuvar cevap ve etkisini belirlerler.

İnflamasyon hem endojen (immunolojik ve nörolojik) hem de eksojen (mikrobiyal, kimyasal, fiziksel) etkilere karşı koruyucu bir cevaptır (18). İnflamatuvar cevapta etkilenen dokuda lökositlerin toplanması ve bunu izleyen lökosit aktivasyonundan oluşur. İnflamasyon alanında inflamatuvar hücreler özellikle de makrofajlar aktive olur, TNF- α ve IL-1 üretirler.

Bu sitokinler, sitokin yolağını aktive ederek sırayla proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-8 ve diğer kemokinleri üretirler (10,11,14). Proinflamatuvar sitokinlere ek olarak diğer mediatörlerden NO, trombosit aktive edici faktör (PAF), prostoglandinler ve lökotrienler de yapılır. Bu yolak kompleman, koagülasyon ve kinin sisteminin de aktivasyonundan sorumludur. İnflamasyon başladığında antiinflamatuvar sitokinler ve sitokin inhibitörleri inflamatuvar cevabı sınırlamak ve çözülmeyi başlatmak için yapılırlar.

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıkta proinflamatuvar sitokinler önemli rol oynarlar. Aşırı miktarda sitokin yapımı sistemik dolaşımda sitokin konsantrasyonunu arttırabilir. Bu nedenle konakta istenmeyen etkiler oluşabilir. Örneğin, hipotansiyon, intravasküler trombozis, pulmoner ödem ve hemoraji gelişebilir. Sonuçta multipl organ disfonksiyonu ve ölüm görülebilir. Bu durum sistemik inflamatuvar cevap olarak bilinir.

2.1. İnflamatuvar Hastalık

Proinflamatuvar sitokinler enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz orijinli inflamatuvar olaylarda santral rol oynarlar. TNF, proinflamatuvar sitokinlerden oluşan sitokin yolağını tetikler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IL-18 ve TNF'nin kendisi)(14,15,19).

Bu sitokinler inflamatuvar hastalıkta lokal ve sistemik cevabın oluşumunda önemli rol oynarlar. TNF α aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinleri, sitokin kaskadını tetikleyerek proinflamatuvar sitokin etkisini bloke eder. (15,16,17)

Birçok vakada, inflamatuvar cevap başarıyla tamamlanır. Sitokinlerin yapımı veya proinflamatuvar sitokin yapımının durdurulmasındaki yetersizlik, sitokinlerin sistemik dolaşımında konsantrasyonlarının artmasına sebep olabilir. Bunun konakçıda çeşitli etkileri olur. Bunlar hipotansiyon, intravasküler trombozis, pulmoner ödem, hemoraji ve bunun sonucunda da gelişen multiorgan disfonksiyonu ve ölümün gerçekleşmesidir. Bu durum sıklıkla sistemik inflamatuvar cevap olarak bilinir. Bu dönemde yaygın endotelial inflamasyona bağlı vasküler geçirgenlikte artış olur ve klinik belirtiler oluşur (14,20).

Bu durumun çeşitli hastalıklarda, örneğin; bakteriyel sepsis, iskemi, yanık, travma, doku yaralanması ve hemorajik şok gibi çeşitli hastalıklarda başlatıcı faktör olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar cevabın düzenlenmesinde antiinflamatuvar ve proinflamatuvar mediatörler arasında etkileşim olduğu bellidir (13,15,17). Antiinflamatuvar sitokinler, özellikle de IL-10 proinflamatuvar sitokin sentezini ve adhezyon molekül yapımını spesifik sitokin inhibitör düzeyini arttırarak yapar. Bununla birlikte antiinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi immun hücre fonksiyonlarını baskılayarak konakçının mikroorganizmalardan temizlenmesini tehlikeye düşürebilir. Şayet denge sağlanamazsa hem proinflamatuvar cevabın artması sonucu hem de immünsüpresyon sekonder infeksiyonlara duyarlılığı arttırır. Bu nedenle TNF ile sitokin kaskadının tetiklenmesi inflamatuvar cevabın başlatılarak konakçıda faydalı olmasına rağmen, proinflamatuvar veya antiinflamatuvar endojen mediatörlerin aşırı veya düşük üretimi konakçıda gerçekten zararlı da olabilir. Çalışmalar da antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin dengesini belirleyen genetik yatkınlık gösterilmiş olup bu da hastalıklara yatkınlığı belirlemektedir (17,21,22). Sitokin ve sitokin reseptör genleri içinde çeşitli polimorfizmler tespit edilmiştir ki bu sitokinlerin üretimini değiştirebilir. Bu sitokin ve sitokin reseptör polimorfizmi inflamatuvar cevapta antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin uyumunu belirler.

2.1.1.Yenidoğan İnfantta Sitokin Fizyolojisi

Yenidoğan dönemi bakteriyel enfeksiyonların gelişimi ve sepsisten mortalitenin arttığı bir dönemdir (23,24). Bakteriyel enfeksiyonların riskinin artmasının bilinen en önemli sebebi yenidoğanda immun sistem fonksiyonlarının

immatür olmasıdır. İmmunglobülinler ve kompleman düzeyleri düşüktür ve lökosit fonksiyonları yeterli değildir ve inflamatuvar mediatörlerin sekresyonunda eksiklik olabilir (25-27). Kord kanı monositlerinin sitokin üretim kapasitesi yetersizdir (28).

TNF-α	Erişkin >Matür > Prematür
IL-1	Erişkin = Matür = Prematür
IL-6	Erişkin > Matür > Prematür
IL-8	Erişkin > Matür > Prematür

Fetüs ve yenidoğan enfeksiyon ve immunité açısından benzersizdir, fetüs steril olarak yaşar, çevreden immunolojik olarak korunur. Son derece karmaşık bir süreçle bağışıklık sisteminin başlangıcı bu dönemde sitokinlerin üretilmesiyle gelişir (29-30). Fetal sitokinler hematopoezisin düzenlenmesinde rol oynadığı ve fetüsü rejeksiyona karşı koruduğu bilinmektedir (29-30). Mikst makrofaj monosit kültürlerinde T helper 1 (Th1) tipi yanıt için kritik üç sitokin (IFN- γ , IL-12, IL-18) salınımı yetersiz bulunmuştur (31). Schultz ve ark. (32) ise endotoksinlere, 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 ancak IL-8 tanıda yardımcı olabilir (28). Enfeksiyona neonatal TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 yanıtını araştıran Özdemir ve ark. (33) on sağlıklı yenidoğan ve on sağlıklı erişkine oranla, on septik yenidoğanda bu inflamatuvar sitokinlerin hepsinin arttığını göstermişlerdir.

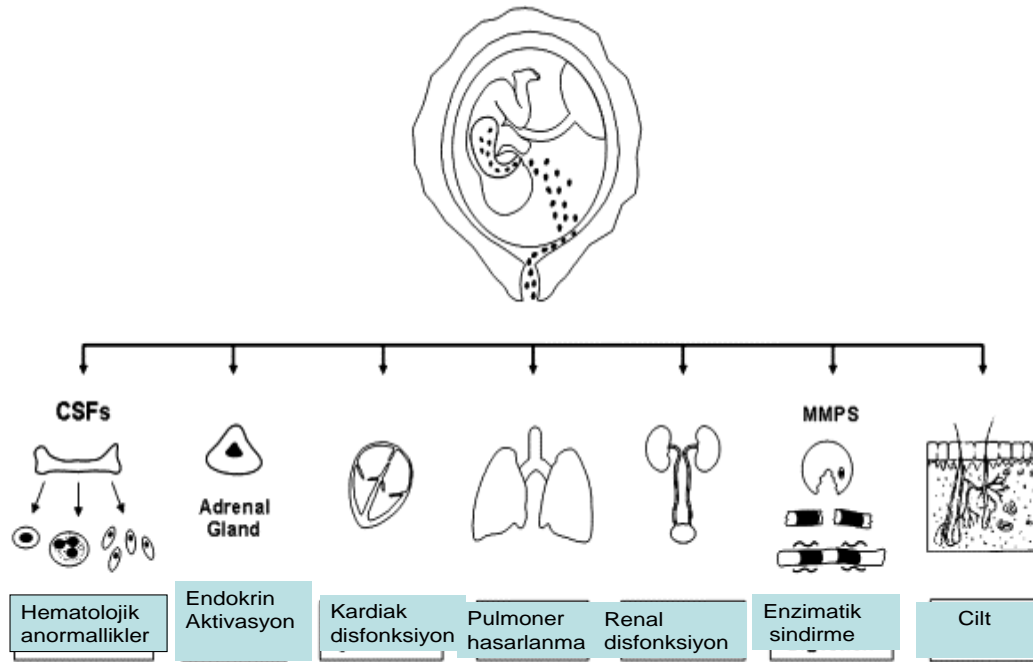
TNF'nin nekrotizan enterokolit (NEK)'li hastaların %71'inde yüksek, IL-6'nın ise nekrotizan enterokolit evre 2-3'de yüksek saptandığı, TNF'nin erken belirti, IL-6'nın kötü prognoz göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (28). Caplan ve ark. (34) 12 NEK'li yenidoğanda kontrole göre PAF ve TNF'nin yükseldiğini saptamıştır. NEK'le beraber sepsis varlığında IL-6, 10 kata kadar yükselir ve mortalite indikatörüdür. Sitokinlerin yenidoğan ve fetüste neonatal hastalıklardan sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD) ve nekrotizan enterokolit (NEK) patofizyolojisinde rol oynadığı kanıtlarla gösterilmiştir (35-38).

Geçmişte tedavi stratejilerinin amacı sadece neonatal enfeksiyonlara sebep olan bakterinin öldürülmesi şeklindeydi. Ancak birçok infantın antimikrobiyal ajanlarla kan kültürü sterilizasyonundan sonra öldüğü görüldü (39,40). Sepsis sırasında patolojik mikroorganizma tarafından indüklenen konakçı cevabına, sekonder gelişen fizyolojik dengenin bozulması günümüzde kabul gören düşüncedir. Sepsis sırasında, konakçının yaptığı proinflamatuvar sitokinler kaskatın başlangıcını uyararak sonuçta doku hasarı ve jeneralize multiorgan yetmezliği oluşturabilirler (29,30). Böylece, immun fonksiyonların fizyolojik yetersizliği sonucunda neonatal sepsisten mortalite ve morbidite artar, ayrıca bakteri kaynaklı ürünlerin yapımına bağlı patofizyolojik değişiklikler olur (39,40).

Toplanan veriler erişkinlerle karşılaştırıldığında fetüs ve yenidoğanlarda sitokin salınımı ve yapımıyla ilgili elde az veri bulunmaktadır. Verilere göre bakteriyel sepsis sırasındaki çeşitli patofizyolojik olaylarda proinflamatuvar sitokinler yapılır. Ciddi neonatal hastalıkta fetal inflamatuvar cevap major rol oynamaktadır. 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 (41).

2.2.Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu (FIRS)

Fetal mikrobiyal invazyon veya diğer hasarlar sistemik inflamatuvar cevaptan multipl organ disfonksiyonu, septik şok ve ölüme kadar giden durumlarla seyredebilir. FIRS'lı vakalarda multisistemik tutulumun kanıtı, fetal plazma MMP-9 konsantrasyonu artması (42), tip 4 kollojenin sindirimini içeren enzim ve PPRM patofizyolojisini içerir (43). Ayrıca, FIRS sırasında hedef organ olarak akciğer, deri, beyin, kalp, adrenaller, hematopoetik sistemi de içeren ciddi organ hasarları oluşur (Şekil 1)



Şekil 1. FIRS'in organ sistemlerine etkileri.

28. gestasyon haftasından küçük preterm doğumlarda bakteriler ve virüslerin indüklediği inflamatuvar yanıt preterm doğumun esas nedenini oluşturmaktadır (44). Mikroorganizmaların fetusa ulaşmasıyla fetal mikrobiyal invazyon başlar. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla fetusun mikroorganizmalar ve onların ürünlerine (örneğin bakteriyel endotoksin) maruz kaldığı gösterilmektedir (45). Mikroorganizmaların dokulara invazyonu ve sonrasında oluşan doku hasarlanması sistemik ve lokal olayların tetiğini çeker, doku hasarı sonrasında oluşan bu durum inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır (46). 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 (45, 47-49). FIRS'in histolojik değerlendirilmesinde umbilikal kordda inflamasyonun (funisit) ve kronik vaskülitin gösterilmesi altın standarttır (48). 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. FIRS'ta multiorgan tutulumu (hematopoetik sistem, timus, adrenal bezler, deri, böbrek, kalp, akciğer ve beyin) olabilir. FIRS, sistemik inflamatuvar cevap sendromununun muadili olan bir durumdur (50). Yoğun bakım ünitelerinde SIRS ve sepsis ölümlerinin ana sebebi olarak kabul edilir. 20 yıldan daha uzun süreyi de kapsayan bir periyotta yoğun bakım ve klinik araştırmalarda,

SIRS ve sepsisten ölümlerin %30-%70 arasında olduğu gösterilmiştir. Amniyotik mayideki nötrofil sayısı büyük oranda fetal orijinlidir, bu nedenle amniyotik sıvıdaki beyaz küre sayısı fetal inflamasyonun indirekt göstergesidir (51).

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 (44, 51).

İnflamasyon, vücudun doku hasarına karşı verdikleri temel bir cevaptır (52). Klinik olarak inflamasyon bu 5 kardinal belirtinin (color, dolor, rubor, tumor, fonksiyon kaybı) ortaya çıkması olarak tarif edilir (53). Bu belirtiler lokal doku ve kan damarlarında sitokin, kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin etkisini yansıtır (50, 54). Vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinin artmasıyla vücut sıcaklığında değişiklik, kızarıklık ve şişkinlik oluşur, doku içerisine doğru ilerleyen hücreler ve bu hücrelerden salınan mediatörler sinir uçlarında ödem ve buna bağlı ağrı oluşturur (54). Histolojik olarak inflamasyon dokuların nötrofil, makrofaj ve lenfositlerle infiltre edilmesi olarak tanımlanır (53). İnflamasyonun akut ya da kronik olarak sınıflandırması infiltre eden hücre tipine göre yapılır. Bazı durumlarda üremeye ilgili dokularda fizyolojik olan durumlarda da inflamatuvar hücreler saptanabilir. Örneğin; menstural dönemde endometriumda nötrofillerin olması normaldir, endometrit ve perimenstural endometrium ayırıcı tanısında infiltrasyonun büyüklüğünün dikkatle incelenmesi gerekir (42). İnflamasyon tanısında altın standart test patolojik olarak dokunun tetkik edilmesidir. Ancak kemotaktik sinyaller hasarın veya enfeksiyonun olduğu alana beyaz kürelerin migrasyonu için gereklidir. Histolojik olarak kanıtlar gözlenmeden önce inflamasyonun moleküler kısmı da böylece başlamış olur. Örneğin; vücut sıvılarında (plazma, beyin omurilik sıvısı, amnion mayi) inflamatuvar markerların saptanması inflamasyonun erken belirtilerinin saptanmasına izin verirken, konvansiyonel patoloji ve tanı, doku örnekleri olmadan tespit edilmeyebilir.

İnflamatuvar yanıt enfeksiyon yada doku hasarlanmasına karşı koruyucudur, bu yanıt proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile olur ancak bu sitokinlerin aşırı salınımı zarar vericidir, şok, multiorgan yetmezliği ve ölüme neden olabilirler (51).

Sitokinler, büyüme faktör ailesinin bir üyesidir. Humoral ve selüler immün cevap stimülasyonu sonucunda, fagositer hücrelerin aktivasyonu ile sitokinler başlıca lökositlerden salgılanır. Lenfositlerden sekrete edilen sitokinlere lenfokin, monosit ve makrofajlardan salgılananlara da monokin denir. Sitokinler insan vücudunda çok farklı hücrelerden salgırlar. Lenfokinler interlökin olarak da bilinirler, interlökinler sadece lökositlerden salgılanmakla kalmayıp aynı zamanda lökositlerin hücresel cevabını da etkilerler. Belirli bir biçimde interlökinler hedef hematopoetik hücrelerin büyüme faktörüdürler. 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 (51). Sitokinler; aşağıda olduğu gibi sınıflandırabiliriz:

1- Nonspesifik immüniteyi ve inflamasyonu arttıranlar (proinflamatuvar 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 prekürsörlerinin koloni stimülasyonu yapanlar: G-CSF ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF).

4- Regülatuar sitokinler; IL-10 (Sitokin sentez inhibitör faktör), Transforming growth factor β (TGF $-\beta$).

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 sitotoksikite 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 stimülan faktör artışı, Naturel killer (NK) aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışıdır.

Diğer proinflatuar 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 proinflatuar sitokinler iki yönlü etkide bulunurlar; immün yanıt yararlıdır ancak aşırı olduğunda ölüme yol açar (45, 51).

İnflatuar sitokinler düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir, büyük oranda inflamasyonlu dokudaki makrofaj ve monositler tarafından üretilir. Bunlar arasında IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , İnterferon γ (IFN- γ) sayılabilir. İlk yanıt oluşturarak ekzojen patojenlere karşı etkili bir defans oluştururlar. Antiinflatuar sitokinler, IL-4, IL-10 gibi inflamasyonun başlamasını engelleyerek homestazın idamesinin ve vital organların fonksiyonlarının devamında rol oynarlar ancak antiinflatuar yanıt vücut immünesini baskılayıcıdır (44, 51).

Proinflatuar sitokinler içinde TNF α ve IL-1 sitokin kaskatında çok önemli rolleri nedeniyle proinflatuar orkestra şefleri olarak tanımlanırlar (51). IL-1 aktive monosit ve makrofajlardan bakteriler ve bakteriyel ürünlere yanıt olarak salınır, iki biyokimyasal tipi vardır. Bunlar IL- 1 α , IL- 1 β ' dir. 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 (55, 56). 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 desiduaadaki inflamatuvar hücrelerde IL-1 mRNA ekspresyonunu göstermektedir, hücresel düzeyde koryoamniyonitte en belirgin IL-1 üretimi infiltrate makrofajlardan olmaktadır (55).

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 (55). Önemli immünmodülatörlerdendir. B lenfositlerinden IL-2 salınımı, sitolitik T lenfositlerinin üretimini artırarak klas 2 MHC antijen ekspresyonunu sağlar. TNF α (aynı zamanda kaşektin olarak da bilinir), aktive makrofajlardan, IL-1 gibi, major immun yanıtı oluşturan sitokinlerin yapımını sağlar. IL-1 gibi TNF- α diğer otokrin büyüme faktörlerinin ekspresyonunu indükler, hücresel cevabı artırır ve bunu da haberleşme yollarının proliferasyonunu yaparak sağlar. TNF α , EGF ve PDGF' le birlikte bazı hücre tiplerinde etki gösterir. Büyüme faktörlerine benzer, çeşitli interlökinler gibi TNF α hücresel protoonkojenlerin ekspresyonunu indükler.

Bu sitokinlerden IL-6, aktive TH2 hücreleri ve somatik hücrelerden salınırlar. Akut faz cevabı, B hücre proliferasyonu, trombopoezis, IL-1 ve TNF ile birlikte T hücrelerini etkilerler. IL-6 makrofaj, fibroblast, endotelial hücreler ve aktive T helper hücreleri tarafından yapılır. IL-6, IL-1 ve TNF α ile birlikte T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak immun cevap oluştururlar. Özellikle IL-6 primer akut faz cevabının KC' deki indükleyicisidir.

IL-6 aynı zamanda B hücrelerinin farklılaşmasını ve immunglobülinlerin yapımını artırır. Glukokortikoidlerin sentezinde IL-6 tarafından artırılır. IL-1, IL-2 ve TNF α 'nın aksine IL-6 sitokinlerin ekspresyonunu indüklemeyebilir. Asıl etkisi diğer sitokinlerle hücrelerin immun cevabını arttırmaktır. IL-6, multipotent inflamatuvar bir sitokindir. IL-6 moleküler çalışmalarda IFN- β 2, β 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 (55, 57, 58). 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 arttırmaları. İkinci trimesterde amniyotik sıvıda saptanırlar ve intraamniyotik enfeksiyon varlığında amniyon mayisinde yüksek olarak bulunurlar (55). 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 hücrel konak savunmasında önemli bir faktördür (57, 58).

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 (58, 59). IL-6 hepatik protein sentezinin dolayısı ile CRP'nin major indükleyicisidir (60). IL-6 fibrinojen, α 1 asit glikoprotein, α 1 antitripsin, haptoglobulin, α 1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller (59, 60). 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 (61, 62).

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 (63). Amniyotik mayide midtrimesterde saptanmıştır, enfeksiyonda

amniyotik mayi IL-8 seviyesinde belirgin bir artış olur, nötrofil sayısı da paralel olarak artar (55).

2.2.1. Sitokinler ve Fetal Neonatal Hastalıklarla İlişkisi

Sitokinler, monositler, makrofajlar ve endotelial hücrelerden sepsis sendromunun erken fazında infeksiyona stimülatör cevabı olarak salgılanırlar. Geçmiş yıllarda IL-6, IL-8 ve TNF α 'nın hem neonatal hemde erişkin sepsislerinde artmış olduğu saptanmıştır (64, 65). Birçok çalışmada, neonatal sepsiste erken tanı markerı olarak sitokinlerin rolünü değerlendirilmiştir (66,67). Sistemik fetal inflamatuvar cevapta umbilikal kord kanında inflamatuvar sitokinler artar (45,68). Preterm doğumlarda sistemik fetal inflamatuvar cevap belirtileri günler içinde görülür (68). Bunlar bazı neonatal morbidite sebeplerinden intraventriküler hemoraji (69), beyin beyaz cevherinde hasar (70), RDS (71) ve uzun dönemde kronik akciğer hastalığı (72,73) ve serebral palsy (74) sayılabilir. Bu morbiditeler nedensel ilişkiyi yansıtabilir (75,76). Bu neonatal ve geç morbiditeler sistemik fetal inflamatuvar cevapla ilişkilidir, sonuçta bu morbiditeler prenatal orijinli sonuçlara sebep olur. Sitokin düzeyi umbilikal kordda maternal kana göre daha yüksek düzeydedir ve umbilikal kordda inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyi sonucunda plasentanın fetal kısmında ciddi inflamasyon gözlenir (77-79). Akut plasental inflamasyon ve neonatal bakteriyel infeksiyon arasında güçlü bir ilişki vardır. 40 yıl önce Benirschke ve Blanc (80) amniyotik sıvının bakteriyel inflamasyonuyla ilişkili olarak umbilikal kord ve plasental membranların koryonik bölümlerinin nötrofilik inflamasyonunu göstermişlerdir. Birçok çalışmada akut plasental inflamasyonun neonatal bakteriyel infeksiyonla korele olduğu gösterilmiş, inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak da neonatal sepsis gelişim riskinin olduğu görülmüştür (81, 82). Plasental inflamasyonun şiddetiyle, fetal/neonatal inflamatuvar mediatörlerden IL-6'nın düzeyi arasındaki direk korelasyon gösterilmiştir (83, 84). Birçok çalışmada histolojik plasental inflamasyon ve neonatal enfeksiyon arasında ilişki olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda da neonatal enfeksiyon markerı olarak plasental inflamasyonunun spesifik olduğu, sensitivitesinin çok fazla olmadığı görülmüştür. İntrauterin enfeksiyonlar için marker olarak plasental inflamasyonun değerli olduğu belirtilmiştir. İnflamatuvar mediatörler, neonatal hastalıkların gelişiminde rol oynarlar

ve bu sitokinlerin başlıcaları IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF α ve interferon gamadır. 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 enterokolit fetal inflamasyonla ilişkilendirilmekte, inflamasyon varlığında insidans ve şiddetleri artmaktadır (1). 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 (85). Dollner ve ark. (86) tarafından lökosit infiltrasyonu olmayan 74, hafif korioamniyonitli 84 ve ağır korioamniyonitli 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 korioamniyonit 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.

Antenatal ve Postnatal İnflamasyon ve Enfeksiyon

Fetal akciğer antenatal enfeksiyon/inflamasyonda salınan faktörler için bir hedeftir. Amniyonit sonrası doğan çoğu bebekte trakeal kültür pozitifliği ya da açıkça pnömonik tablo saptanmayabilir. Bununla beraber yüksek pro-inflamatuvar sitokinlere veya sistemik inflamatuvar yanıtı maruz kalan bebeklerde beyin hasarı ile birlikte bronkopulmoner displaziye giden akciğer hasarı oluşur (49, 87). BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi antenatal dönemde oluşan inflamasyon ve/veya enfeksiyondur. 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. BPD'yi ilk tanımlayan Northway(88), klinik, radyolojik ve patolojik kriterlere göre kronik akciğer hastalığına gidiş sürecini dört 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 geçiştir ki, evre IV BPD'nin tüm kriterlerini içerir. 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. Bu süreçte inflamatuvar hücreler, kemotaksis ve endotelial adezyonda artış, RDS'de plazma proteinlerinin aktivasyonu ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, pro ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik özellikle etkilidir (89). Genel olarak antenatal enfeksiyonlar akciğerlerde postnatal dönemde minimal harabiyet yaratacak olaylarda dahi aşırı inflamatuvar yanıt oluşturacak zemini hazırlamaktadır. Bunun dışında çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde erken başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonlar 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 enfeksiyon ve inflamasyonun histopatolojik kanıtları gösterilmiştir (90). 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 (89). 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 (91).

Akciğer maturasyonunun inflamasyon varlığında yavaşlama yada durmasında bazı ajanlar sorumludur bunlar arasında en iyi bilineni IL-1'dir (92). 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 (93). 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 (94). Deney hayvanlarında oksijen ve barotravma ile oluşturulan deneysel akciğer zedelenmesi öncesi IL-1 reseptör antagonistleri ile tedavi inflamasyon ver akciğer zedelenmesinde önemli azalma sağlamıştır (89). 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 (95).

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 (94). IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (96).

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 (57). 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 (94).

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-eikazotetranoinik asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (96).

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 proinflamatuvar yanıtın artmasına ve BPD gelişimine neden olmaktadır. Preterm maymunlarda üriner BLP seviyeleri ile BPD'nin ciddiyeti arasında güçlü korelasyon saptanmıştır(97).

BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu en önemli iki mekanizma, proteolitik zedelenme ve aşırı TGF- β salgılanmasıdır. Yüksek elastaz düzeyleri ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, proteolitik zedelenmeye yol açar. Normalde güçlü bir nötral proteinaz olan ve nötrofillerin azürofilik granüllerinde depolanan elastaz, hızla α 1-proteinaz inhibitörü tarafından inaktive edilir ve böylece alveolokapiller ünite korunur (95). Elastaz ve α 1-proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik hava yollarında yüksek elastaz ve düşük α 1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonlarına yol açar, bu da akciğer zedelenmesinin bir göstergesidir (98). 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 (99). Mikrovasküler ve alveolar geçirgenliğe etki eden inflamatuvar hücreler, çeşitli mediatörler, kemotaktik faktörler, lipid mediatörleri, oksijen radikalleri, surfaktanın serum proteinleri ile inaktivasyonu, hava yollarının enfeksiyöz kolonizasyonu ve enfeksiyonu gibi Faktörlerle akciğer zedelenmesi oluşur (95).

Proteolitik zedelenmeye ek olarak BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nin ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir. TGF- β normalde inflamatuvar

reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde önemli rol oynar. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- β artışı gösterilmiştir (100).

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 (101).

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.

İntrauterin Enfeksiyon, Sitokinler ve Beyin Zedelenmesi

Serebral palsy (CP) üst motor sistem nöronlarında harabiyetle seyreden nöromusküler bir hastalıktır (102). Term ve terme yakın doğan yenidoğanlarda CP hızı 1000 doğumda 2 iken 32. gestasyon haftasından küçük doğan yenidoğanlarda bu hız 100 doğumda 6 dır (103). 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'dır (103). Kliniğinde, 1. motor nöron bulguları (artmış derin tendon refleksleri), ekstrapiramidal bulgular (rijidite, postür anomalileri) ve ataksi görülür, diğer nörolojik bulgular ise mental retardasyon, görme harabiyeti ve epilepsidir (102).

Kanama, hamilelikte anormal kilo alımı, ablasyo plasenta, EMR, RDS ve koryoamniyonit pretermlerde 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 (104). 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 (105).

Gebeliğin 19-20. günlerinde *E. Coli* lipopolisakkaritleri verilen sıçanların yenidoğan yavrularında beyinde TLR üzerinden sitokin (IL-6, IL-1 β , TNF- α). yanıtını arttırarak hipertermi, hipotansiyon, serebral kan akımı azalması, iskemi ve asidoz yoluyla serebral zedelenme oluşturulabilmiştir. İntrauterin enfeksiyon ve inflamasyonla beyin zedelenmesi gelişebileceği konusunda giderek artan bilgi birikimi oluşmaktadır (104).

Verma ve ark. (106) tarafından doğum ağırlığı 500-1750 gram olan 742 prematüre bebekte üçüncü ve yedinci günde kranial ultrasonografide İVK, PVL aranmış ve gebelik yaşından bağımsız olarak histolojik değil, fakat klinik koryoamniyonitin 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. (107) 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. (108) 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 (109).

Sitokinlerin nörotoksik etkileri bazı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (44);

1. Nöron ve oligodentirosit prekürsörlerine 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 arttırarak apopitozisin genişletilmesi
4. Koagülasyon kaskadında anormallik
5. Hipotansiyon

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 (110). Tüm dünyada yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde insidansı %1-7.7 arasındadır (110, 111). 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 (110).

Etiyolojide intestinal immatürite, intestinal iskemi, beslenmeyle birlikte mikrobiyal floranın değişmesi ve giderek inflamatuvar yanıtın artması suçlanmaktadır (44, 110, 111).

Yapılan vaka kontrollü retrospektif çalışmalarda EMR ve koryoamniyonitli olgularda NEK insidansı oldukça yüksek oranda saptanmıştır (44). Sitokin yolağı NEK gelişimindeki ana unsurdur, inflamatuvar yanıt sonucunda reperfüzyon hasarı ve

iskemik atakla sonuçlanmakta ve NEK'in karakteristik semptomları ortaya çıkmaktadır (111). İnflamatuar mediatörler dokuda ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), PAF, lökotirien 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 (44). Bu durumun tersi olarak antiinflamatuvar sitokinler (IL-10, IL-11, IL12), eritropoetin, PAF-asetil hidroksilaz (PAF-AH) ve bir takım büyüme faktörleri intestinal hasara karşı en önemli koruyucu mekanizmalardır (44, 110, 111).

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 (110). 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 (110).

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 (110). 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 (111). Deneysel olarak rekombinant PAF-AH verilen modellerde iskemik barsak hasarlanmasına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (110). 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 (110).

Pentraksin 3

Pentraksin 3 uzun pentraksinlerin prototipidir. Klasik kısa pentraksinlere yapısal olarak benzemekle birlikte farklı tarafları da vardır. PTX3 N ucunda 178 aminoasit içeren uzun bağlantısız kısmıyla, C ucunda pentraksin benzeri alanda 203 aminoasit çiftinden oluşur. Breviario ve ark.(113) tarafından 1992'de bu proteinin 381 aa ile cDNA'da kodlandığını ve insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde IL-1 beta ile indüklenen gen ekspresyonunun yapıldığı tanımlanmıştır. Lee ve ark (112) da 1990 ve 1993'te TSG-14 (TNF stimüle edici gen) olarak bağımsız bir gen tanımlamışlardır. PTX3 insan diploid FS-4 fibroblastlarından TNF stimüle edici (TSG) genlerden biri olarak tarama testiyle keşfedilen ilk uzun pentraksindir. Başlangıçta TSG-14 olarak adlandırıldı, sonrasında insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde IL-1 indüklenbilir gen olarak tanımlandı, pentraksin aile üyeleriyle benzerlikleri paylaşıldı (112-113). Pentraksinler eski ailenin yeni bir üyesidir. Pentraksinler korunmuş proteinlerin bir üst üyesidir, siklik multimerik yapıyla karakterizedir ve karboksi terminal alanı korunmuştur. Klasik pentraksinler örneğin (serum reaktif protein CRP, serum amiloid P komponenti SAP), pentamerik yapısı disk benzeri halkalı yapıya benzer ve yüksek bir aminoasit dizi homolojisi payı vardır. PTX3 uzun pentraksinler olarak bilinen protein ailesine bağlıdır. PTX 3 geni insan kromozomunda 3q24-28 nolu kromozoma lokalizedir (113). İnsan PTX 3 yüksek oranda korunmuş olup, kimliğinin %82 sini paylaşır ve fare PTX3'ünün başlangıç dizisiyle %92 benzerlik gösterir (113, 115). Klasik kısa pentraksinler serum reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P komponenti (SAP) limulus polyphemustan insana doğru olan evrimde korunmuş olan akut faz proteinleridir. Kısa pentraksinler inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak özellikle de IL-6' nın direk etkisiyle karaciğerde yapılır.

Uzun pentraksinler kısa pentraksinlerin karboksi pentraksin alanıyla (domain) yüksek oranda homologdur ve pentraksin imza (signature) dizisiyle ayrılır. Buna ek olarak uzun pentraksin üyeleri uzun amino uçlarına sahip olduğu için uzun bir dizi içerir ve molekül ağırlığı yüksektir.

PTX3'ün karboksi ucunda da 8 aminoasit içeren bir dizi bulunur. PTX 3 geni, 381 aminosit için 3 egzonla kodlanır (115). Kısa ve uzun pentraksinler doğuştan immunitede ve inflamasyonla ilgili akut faz proteinleridir ve bunlar farklı

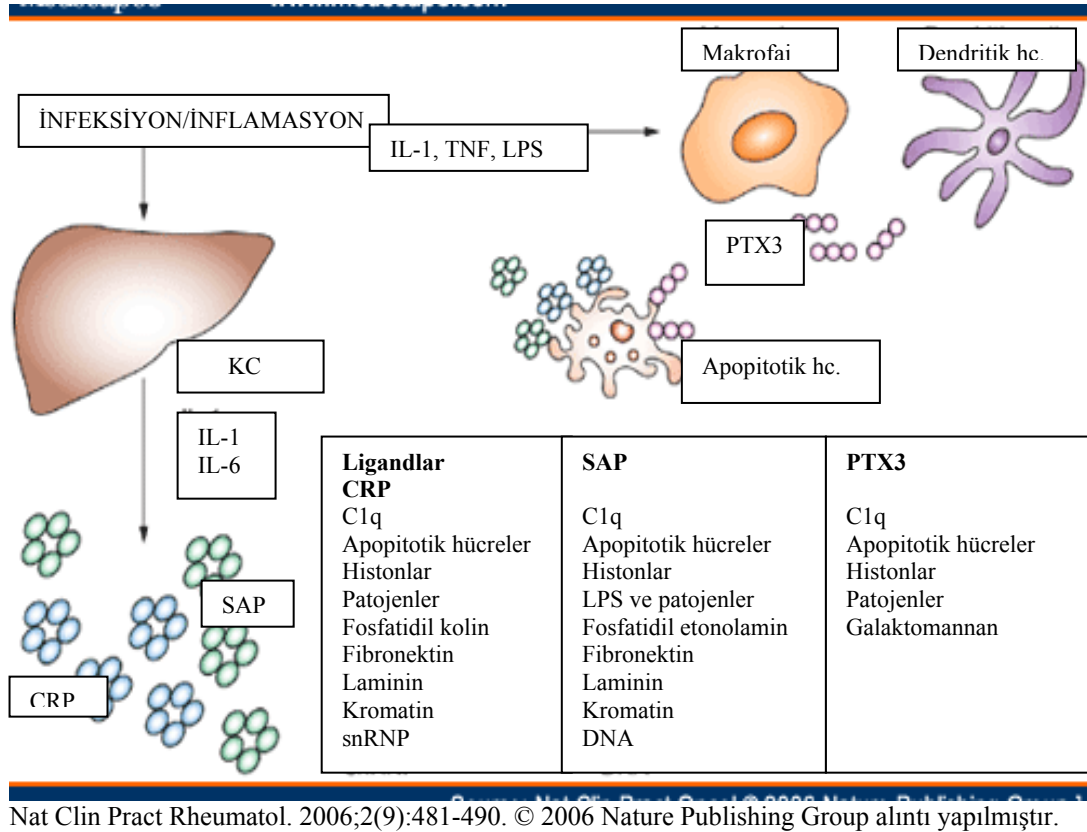
genlerle kodlanırlar. Garlanda ve arkadaşları (4) tarafından, bu moleküllerin fonksiyonları, yapıları ve bağlandıkları yerler bulunmuştur (114). PTX3' ün düzenlenmesi sitokinlerle yapılır. Kısa pentraksinler (CRP, SAP) IL-6 stimülasyonu ile karaciğerde üretilirken, aksine IL-6 PTX 3 yapımı için iyi bir indükleyici değildir. PTX3 geni ve protein üretimi karaciğer hücreleri, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve insan doku hücrelerinde IL-1-beta ve TNF α ile indüklenir.

PTX3'ün diğer doku hücrelerinde de yapıldığı bulunmuştur, örneğin adipositlerde, insan vasküler düz kas hücrelerinde, ve beyin dokusunda çeşitli inflamatuvar uyarılarla yapılırlar (116-119). PTX3 birçok hücreden yapılır ve salınır. İnsan periferik kan mononükleer hücrelerin de, bakteriyel lipopolisakkaritlere, IL-1 beta ve TNF- α 'ya cevap olarak PTX3 yapılırken, IL-6, MCP-1(monosit kemotaktik protein-1), M-CSF (makrofaj koloni stimüle edici faktör), GM-CSF(granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) veya IFN-gamma uyarısına yanıt vermezler (120).

PTX3, stimüle monosit, endotelyal hücreler ve fibroblastlardan, dentritik hücrelerden, farklılaşmış ve farklılaşmamış myoblastlardan, romatoid artritte sinoviadan, glial hücrelerden, Kaposi sarkom hücrelerinden (viral IL 6'yla indüklenen), aterosklerotik plakta makrofaj ve endotelyal hücrelerden nadiren de düz kas hücrelerinden, glomerular, mezengial, ve endotelyal hücrelerden, preadipositlerden, insan ve fare kumulus ooforus hücrelerinden ekspresyon edilirler. INF-gamma bu proteinin monositlerden ekspresyonunu inhibe eder (115-120).

PTX3 mRNA'sı ayrıca monosit artışı makrofajlar, myelomonositik hücrelerce de indüklenebilir. Bunun tersine T ve B hücrelerinde PTX 3 tespit edilemez (120). PTX3'ün hücreler artıkları konakçı savunmasında bölgesel etki gösterir ve inflamasyonun düzenlenmesinde etkili olur. PTX3, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde IL-1 beta ile indüklenerek yapılır. PTX3 uzun pentraksinler olarak da bilinen bir aileye bağlıdır. PTX3 birçok hücre tipinden yapılır ve salgılanır. Stimüle monosit, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve dentritik hücrelerden salgılanır. PTX3 insan antijen sunan hücreleri (monosit, makrofaj ve dentritik hücreleri) tarafından yapılır ve çeşitli mikrobiyal ürünler de yapımını indükler. Örneğin aspergillus fumigatus konidia veya pseudomonas aeruginosa PTX3'ün yapımını

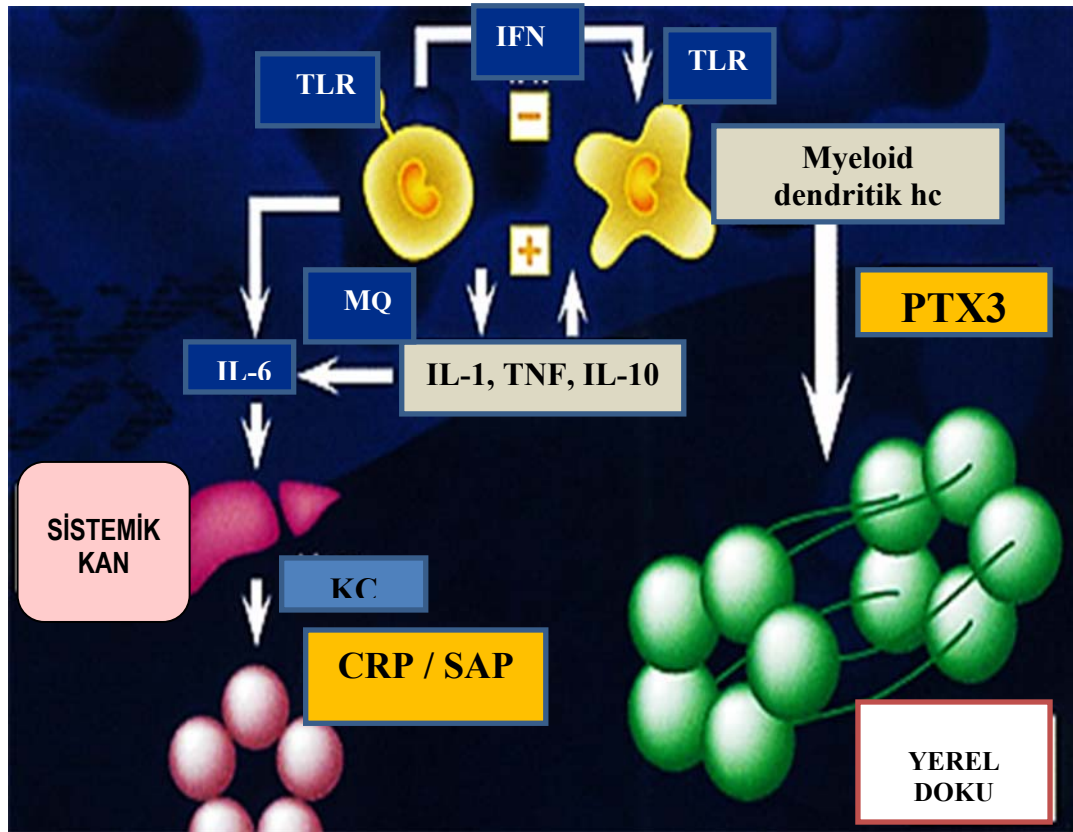
myeloid dentritik hücreler (MyDC) ve monosit artığı dentritik hücrelerde (MoDC) arttırırken, plazmositlerde bunu yapmazlar (4). (Şekil 2)



Şekil 2. PTX3 ve diğer kısa pentraksinlerin bağlandığı ligandlar.

Mycobakterium bovis, Bacille Calmette-Guerin (BCG) ve mikobakteri hücre duvarı artıkları (lipoarabinomannan) insan periferel mononükleer hücrelerinde PTX3 ekspresyonunu stimüle eder (121).

Dentritik hücreler, monosit ve makrofajlarda PTX3'ün yapımı immun sistem aktivasyonunu ve patojenleri tanımayı kolaylaştırır (Şekil 3).



J. Biol Chem. 1997; 272: 32817-32823 (122)' dan alınmıştır.

Şekil 3. İnflamasyonda PTX3'ün yeri

Farelerde *invivo* yapılan çalışmalarda iskelet ve kalp kası damar endotelinde PTX3 geninin lipopolisakkaritlerle indüklendiği gösterilmiştir. Lipopolisakkarit, IL-1 beta ve TNF α serebral ventriküllere enjekte edilmesiyle bölgesel olarak PTX3 yapımının indüklendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada lipopolisakkarit ve IL-1 beta'nın aynı zamanda kalp kasında da PTX3 yapımını yüksek oranda indüklediği gösterilmiştir (118). PTX3'ün inflamasyonun genişletilmesine rolü olmasına rağmen inflamasyonlu dokuda otoimmün reaksiyonların başlangıcında genişlemeye engel olduğu ileri sürülmektedir (122-123). Yeni çalışmalarda, PTX3 normal ve hipertrofik insan kalp miyositlerinde bulunmuş ve akut myokard infarktüsünde hastaların kanlarında arttığı saptanmıştır (124). Nekrotik miyositlerden PTX3'ün kaybolması da iskemik kardiyomyopatide geri dönüşümsüz miyosit hasarını göstermede PTX3'ün rolü olduğunu akla getirmektedir. Aterosklerozda inflamasyon ve trombozisle birlikte gösterilen en güçlü kanıt doku faktörünün rolü olduğudur (125,126). Doku faktörü myokard infarktında vasküler oklüzyon ve trombozisten sonra oluşan aterosklerotik plakta gösterilmiştir (125-127). Endotelial hücreler, endotoksin

(bakteriyel lipopolisakkaritler) ve inflamatuvar sitokinlerin salınımından sonra doku faktörünü eksprese ederler (128, 129). Bu nedenle, PTX3 doku faktörünün ekspresyonunda modülatör fonksiyonu olabileceğini düşündürmektedir. PTX3 seviyesi normal insan serum örneğinde 2 ng/mL'nin altındadır, inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda dramatik bir şekilde düzeyi yükselir (130-133). Kritik hastalarda PTX3 düzeyi sistemik inflamatuvar cevap sendromunda, sepsiste ve şokta hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak korelasyon gösterir (133). Kanda PTX3 düzeyinin ölçümü hastalığın prognozu ve erken tanısı için marker olarak kullanımı önerilir (131, 134, 135). Kısa pentraksinler (serum reaktif protein ve serum amiloid P komponenti) ve uzun pentraksinler PTX3 proinflamatuvar sinyale yanıt olarak, ayrıca aşırı hücre ölümü olan dokulardan da üretilirler (136-138). PTX3 büyüme faktörleri, ekstraselüler matrix komponentleri ve bazı patojenlerle de etkileşirler. Bu etkileşim kompleman aktivasyonu ve fagositler tarafından patojenlerin tanınmasını kolaylaştırarak önemli rol oynar.

PTX3 amniotik epitel, koryonik mezoderm, trofoblastların villi uçlarında ve plesentanın perivasküler stromasında gebelik boyunca eksprese edilir, doğum sırasında da en yüksek seviyeye ulaşır (138). PTX3'ün ovaryan foliküllerde kumulus ooforusları şekillendirme, implantasyon ve desidualizasyon gibi fonksiyonları da vardır (140). İnsanlarda preeklampsili hastalarda ve intrauterin büyüme geriliği olanlarda çok yüksek olarak saptanmıştır, her iki durumda hatalı implantasyon sonucu gelişen patolojik durumlardır (138, 140). Farelerde endometrial stroma hücrelerinde lipopolisakkarit stimülasyonu ile yapılan IL-1 betanın PTX3'ü indüklediği gösterilmiştir (139). IL-1 betanın aynı zamanda insan periferik kan mononükleer hücrelerinde, fibroblastlarda ve endotelial hücrelerde PTX3'ü stimüle eder (141-144). Farelerde büyüme farklılaşma faktör-9'la düzenlenmiş ve HCG enjeksiyonundan sonra kumulus ooforusta PTX3 ekspresyonunun indüklendiği görülmüştür (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında prematürite tanısı (gestasyonel yaş <37 hafta) ile takip edilen bebeklerin alınması planlandı. Çalışma, Eylül 2008- Mart 2009 tarihleri arasında doğmuş, rastgele seçilen 28-36 gebelik haftasındaki 63 bebekte yürütüldü. Konjenital anomalili bir bebek çalışma dışında bırakıldı ve çalışma 62 bebekle sürdürüldü. Çalışmaya etik kurulun 04-06-2008/ 40 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlanmıştır.

Tüm bebeklerin ayrıntılı antenatal öyküleri (anneye ait özellikler ayrıntılı bir şekilde) kaydedildi (Ek 1). Çalışmaya alınan gestasyonel yaşa göre 28-36 hafta ve daha küçük prematüre olarak tanımlanan yenidoğanların antropometrik ve demografik bulguları kaydedildi. Bebeklerin gestasyonel yaşları New Ballard skorlamasına göre belirlenmiştir. Hastaların doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skoru ve SGA varlığı değerlendirildikten sonra tüm olgulara yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite skoru SNAPPE-II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension- II*) ve CRIB (*clinical risk index for babies*) ilk 12 saat içinde uygulandı. 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. Tüm olgularda SNAPPE- II skorları hesaplandı. Daha önce yapılan araştırmalara dayanarak mortalite belirlemede *cut-off* değeri 33 puan olarak alındı (145). CRIB skorlaması ilk 12 saat içinde elde edilen altı değişik fizyolojik parametreye (doğum ağırlığı, doğum haftası, konjenital malformasyon varlığı, en fazla baz açığı, en düşük ve en yüksek uygulanan FiO₂ miktarı) dayalıdır (146). Türkiye’de yapılan 170 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanı içeren retrospektif bir çalışmada, CRIB skoru puanı 10’un üzerinde olan yenidoğanlar arasında mortalite oranında çok belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (147). Prematüre yenidoğanlardan umbilikal kord IL-6 düzeyleri 11 ug/dl üzerinde olanlar FIRS olarak kabul edildi. Umbilikal kord kan gazı ve periferik kan gazı değerleri kaydedildi. Serum pH, pO₂ değerlerini saptamak üzere arteryel kan gazı örneği çalışıldı ve eş zamanlı verilen fraksiyone oksijen konsantrasyonu kaydedildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında fetal inflamasyona bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından ventilatörde kalış süreleri, CPAP ve oksijen inhalasyon gereksinim düzeyleri izlendi, neonatal pnömoni, 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, konvülsiyon, 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. Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri hemodinamik instabilite veya organ yetmezliği olabilir. Burada belirtilen parametrelerin sepsis için özgül olmadığını hatırlatmakta yarar vardır. Bütün bu belirlenen parametrelerin dışında en önemli olan şey klinisyenin hasta başındaki değerlendirmesidir. Hastalardan kan kültürü de alındı. Pozitif kan kültürü yenidoğan sepsisinde tanı koydurucudur. Ancak negatif kan kültürü de sepsis tanısını dışlamaz (165).

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. Yakın zamanlarda BPD'nin yeniden tanımlamasına yönelik bir çalışma 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır (97). Buna göre yenidoğanda kronik akciğer hastalığını tanımlamada BPD teriminin tercih edilmesi ve tanımlamada hafif/orta/ağır şeklinde sınıflam yapılması gerektiği belirtilmiştir. 32 haftadan küçük yenidoğan bebeklerde hastalık 3 gruba ayrılmıştır: a) Hafif (postnatal 28. günde oksijen tedavisi, fakat bebek 36. haftada değil), b) Orta (postnatal 28. günde oksijen tedavisi ve bebek 36.haftada), c) Ağır (28. günde ve %30'dan fazla oksijen tedavisi veya 36. haftada ventilatör tedavisi).

Doğum sonrası plesenta tartıldı, % 10 formalin içerisinde, funisit ve koryoamniyonit araştırmak için patolojiye gönderildi.

3.1 Örnek Alımı

62 preterm bebekte kan örnekleri TNF- α , IL-6 ve PTX3 düzeylerinin çalışabilmesi amacıyla kan örnekleri doğum anında umbilikal kord ve 3. gününde periferik venden alınarak ayrıldı. Sitokinler ve PTX3 analizi için biyokimya ve CBC tüplerine alınan kan pıhtılaşmadan 10 dakika 5000 devirde santrifüj edilerek serum ve plazma ayrıldı. Ayrılan serum ve plazma çalışmanın yapılacağı güne kadar -70° C'de çalışma süresine kadar saklandı.

3.2 Sitokin Düzeyleri ve PTX3 Ölçümleri

Biyokimyasal parametrelerin ölçümleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. TNF- α , IL-6 ve PTX3 düzeyleri ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) yöntemi ile çalışılmıştır. TNF- α ölçümleri için "Bender MedSystems-TNF- α " Elisa kiti, IL-6 ölçümleri için "BenderMedSystems- Human IL-6" Elisa kiti, PTX3 düzeyleri için "Quantakine-Human Pentraksin 3/ TSG-14 Immunoassay" Elisa kiti kullanıldı. TNF- α ve IL-6'nın birimi pg/ml, PTX3'ün birimi ise ng/ml olarak ölçüldü.

3.3 İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 16.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için ki-kare testi ve bağımsız örneklerde t testi, korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. p değerini 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4 Yazım Tekniği

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

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eylül 2008-Mart 2009 tarihleri arasında izlenen 62 prematüre yenidoğan bebek dahil edildi. Yenidoğan bebeklerin annelerinin demografik özellikleri ve hamilelik sırasında mevcut obstetrik komplikasyonları Tablo- 4.1 ve Tablo-4.2' de özetlenmiştir. Annelerin yaşları 19-40 arasında değişmekteydi, annelerin 14 (%22.5) ünde çoğul gebelik vardı.

Tablo 4.1. Çalışma grubundaki annelerin demografik ve obstetrik özellikleri

	Ortalama	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	29.5 ± 0.6	19 - 40
Gravida	1.88 ± 0.2	1 - 6
Para	1.08 ± 0.1	0 - 4

Tablo 4.2. Çalışma grubundaki annelerin hastalıkları

	n (%)
Preeklampsi	26 (%41.9)
EMR	15 (% 24.2)
AFAS	1 (%1.6)
Plesanta anomalileri	3 (% 4.8)
Hellp	2 (% 3.2)
Oligohidroamnioz	4 (%6.5)
DM	5 (%8.1)

Antenatal dönemde annelerin %24.2'sinde EMR ve %41.9'ünde pre-eklampsi, %8.1 diabet, %4.8'sinde plesanta anomalileri, %3.2'sinde Hellp sendromu, %6.5'inde ise oligohidroamnioz vardı.(Tablo 4.2)

Tablo 4.3. Çalışma grubundaki yenidoğanların umbilikal arter kan gazı analiz sonuçları

	Ortalama
Gestasyon haftası (hafta)	32.8 ± 2.68 (28-37)
Doğum ağırlığı (gram)	1826 ± 565 (990-3020)
Cinsiyet	35 kız, 27 erkek
SGA	10 (% 16.1)
AGA	51 (%82.3)
LGA	1 (% 1.6)
1.dakika APGAR skoru	5.8 ± 2.4 (5.24 – 6.49)
5. dakika APGAR skoru	7.9 ± 1.8 (7.48- 8.9)

Olguların gestasyon yaşı ortalama 32.8 ± 2.68 (28-37) hafta, doğum ağırlıkları 1826 ± 565 gram (990-3020) idi. Olguların 10'u(% 16.1) SGA, 51'i (%82.3) AGA, 1'i(% 1.6) LGA olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda 1.dakika APGAR skoru $5.85.8 \pm 2.4$ (5.24 – 6.49), 5. dakika APGAR skoru 7.9 ± 1.8 (7.48- 8.9) olarak değerlendirildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Çalışma grubundaki yenidoğanların umbilikal arter ve doğum sonrası kan gazı analiz sonuçları

Umbilikal arter	
pH	7.19 ± 0.11 (6.86-7.41)
pCO2 mmHg	47.1 ± 2.93 (10-171)
PO2 mmHg	35.5 ± 3.2 (11-149)
HCO3 mmol/L	19.0 ± 14.1 (9-32)
ABE mmol/L	-16 ± 0.9
Laktat mg/dL	31.4 ± 1.72 (10-107)
Doğum sonrası periferik kan gazı	
pH	7.23 ± 0.12 (6.93-7.56)
pCO2 mmHg	45.2 ± 2.74 (16-148)
PO2 mmHg	34.6 ± 2.2 (17-126)
HCO3 mmol/L	18.6 ± 12.3 (8-28)
ABE mmol/L	-16 ± 0.9
Laktat mg/dL	29.4 ± 1.64 (9-96)

Çalışma grubundaki bebeklerin umbilikal arter pH' ları ortalama 7.19 ± 0.11 (6.86-7.41), periferik kan pH' ları ortalama 7.23 ± 0.12 (6.93-7.56)olarak saptandı. Umbilikal arter ve periferik kan laktat düzeyi sırasıyla ortalama 31.4 ± 1.72 (10-107), 29.4 ± 1.64 (9-96) saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Çalışma grubundaki yenidoğanların laboratuvar parametreleri

	Ortalama
Hb (g/dL)	17.2 ± 1.6 (14-20)
WBC (mm³)	7580 ± 196 (3600-9900)
Trombosit (mm³)	210.000 ± 48.000 (25.000-462.000)
AST (IU/L)	75.3 ± 14.0 (4-855)
ALT (IU/L)	19.6 ± 5.74 (5-342)
CRP (mg/dl)	1.42 ± 0.86 (0.01-7.45)

Olguların Hb düzeyleri ortalama 17.2 ± 1.6 (14-20) (g/dL), beyaz küre sayıları ortalama 7580 ± 196 (3600-9900) (mm^3), CRP düzeyleri ise ortalama 1.42 ± 0.86 (0.01-7.45) (mg/dl) idi (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Çalışma grubundaki prematüre yenidoğanların klinik ve prognoz skorlama kriterleri

	Ortalama \pm SD
SNAPPE-II	5.06 ± 1.05
CRIB	3.18 ± 3.2

Çalışma grubundaki olguların ortalama SNAP-PE skoru 5.06 ± 1.05 , CRIB skoru 3.18 ± 3.2 idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Çalışma grubundaki prematüre yenidoğanların kord IL-6, TNF- α , Pentraksin-3 düzeyleri

	Ortalama \pm SD
IL-6 (pg/mL)	19.28 ± 3.96
TNF-α (pg/mL)	1.12 ± 0.19
Pentraksin-3 (ng/mL)	8.11 ± 2.82

Tablo 4.8. Çalışma grubundaki prematüre yenidoğanların 3. gün IL-6, TNF- α , Pentraksin-3 düzeyleri

	Ortalama \pm SD
IL-6 (pg/mL)	11.92 ± 2.15
TNF-α (pg/mL)	1.12 ± 0.19
Pentraksin-3 (ng/mL)	10.31 ± 2.1

Çalışma grubundaki olguların kord kanı ve 3. gün ortalama TNF- α , IL-6, ve PTX3 düzeyleri Tablo 4.7 ve 4.8'de özetlenmiştir. Olguların umbilikal kord kanı TNF- α , IL-6 ve PTX3 ortalama değerleri sırasıyla 1.12 ± 0.19 pg/ml, pg/ml, 1.12 ± 0.19 ve 8.11 ± 8.82 (medyan 4.59) ng/ml idi.

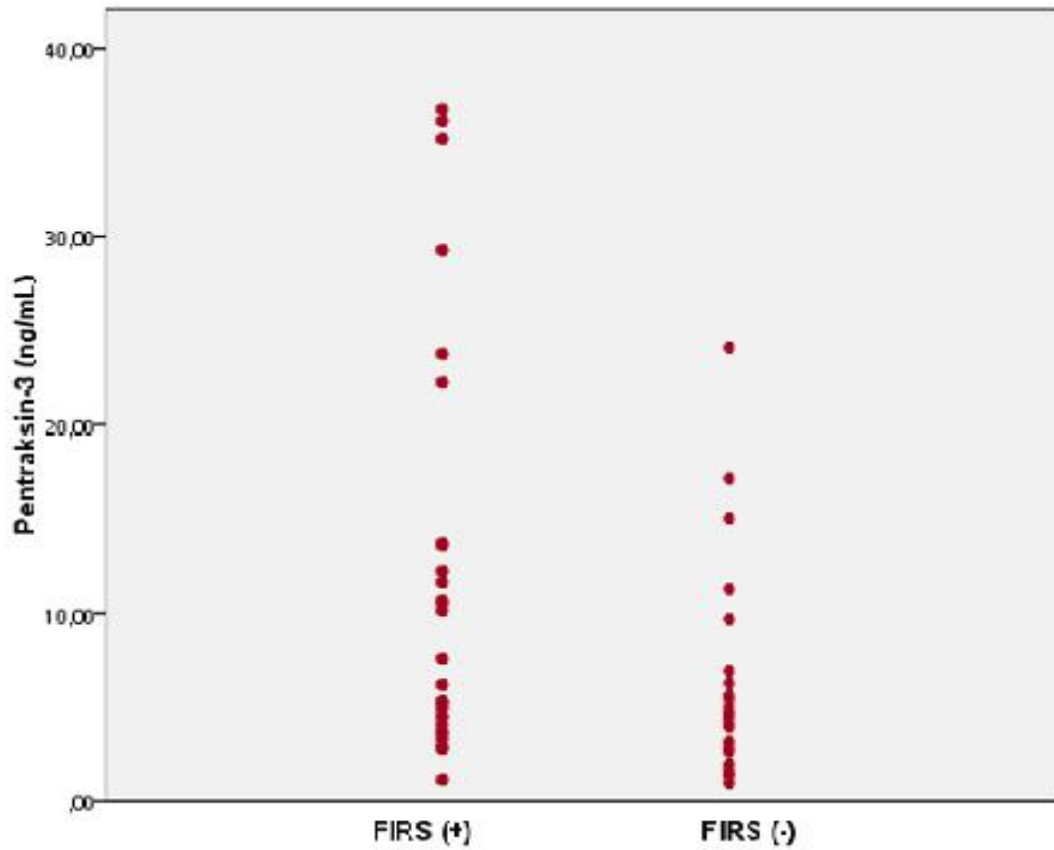
Tablo 4.9. FIRS(+) ve FIRS(-) saptanan yenidoğanların umbilikal kord IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri

	FIRS (+)	FIRS (-)	p
IL-6 (pg/mL)	40.2 \pm 7.3	3.18 \pm 0.46	0.000
TNF-α (pg/mL)	1.08 \pm 0.29	1.15 \pm 0.26	0.864
Pentraksin-3(ng/mL)	12.07 \pm 2.1	5.06 \pm 0.84	0.001

Tablo 4.10. Çalışma grubundaki FIRS(+) ve FIRS(-) saptanan yenidoğanların 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri

	FIRS (+)	FIRS (-)	p
IL-6 (pg/mL)	10.58 \pm 1.3	12.9 \pm 4.8	0.677
TNF-α (pg/mL)	1.25 \pm 0.32	1.32 \pm 0.23	0.560
PentraksinIII(ng/mL)	12.9 \pm 2.0	8.26 \pm 1.28	0.045

Çalışma grubuna alınan 62 prematüre yenidoğanın umbilikal kord IL-6 düzeyleri 11 ug/dl üzerinde olanlar FIRS olarak kabul edildi. Buna göre çalışma grubundaki yenidoğanların % 43.5 FIRS olarak değerlendirildi. FIRS saptanan olguların kord kanlarındaki PTX 3 düzeyi ortalama 12.07 \pm 2.1 ng/mL, IL-6 düzeyi 40.15 \pm 7.20 pg/ml, TNF- α düzeyi de 1.08 \pm 0.29 pg/ml saptandı. FIRS saptanan hastaların kord kanındaki PTX3 ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). (Tablo 4.9-4.10)



Şekil 4.1 FIRS(+) ve FIRS(-) hastalarda pentraksin 3 düzeyleri.

Tablo 4.11. Yenidoğanların annede EMR varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri

	EMR(+) (n=15)	EMR (-) (n=45)	p
IL-6 (kord) pg/mL	33.7 \pm 12.0	13.8 \pm 2.66	p<0.05
TNF- α (kord) pg/mL	0.94 \pm 0.29	1.19 \pm 0.24	p>0.05
Pentraksin-3 (kord)ng/mL	8.64 \pm 2.24	7.91 \pm 1.30	p>0.05
IL-6 (3.gün) pg/mL	13.4 \pm 3.65	7.56 \pm 1.53	p>0.05
TNF- α (3.gün) pg/mL	0.83 \pm 0.29	1.21 \pm 0.23	p>0.05
Pentraksin-3(3.gün)ng/mL	10.1 \pm 2.2	10.38 \pm 1.39	p>0.05

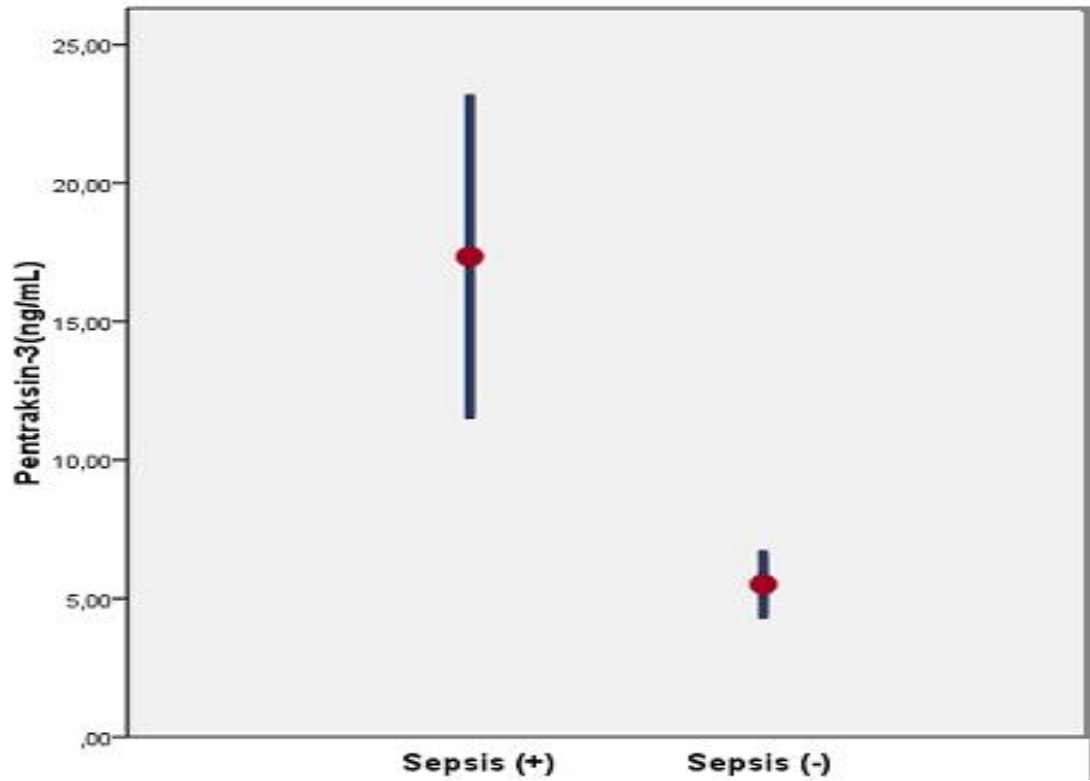
Çalışma grubuna alınan yenidoğanların 15'nin annesinde erken membran ruptürü saptandı. EMR' si olan annelerin bebeklerinde kord kanlarındaki ortalama IL-6 düzeyi 33.7 \pm 12.0 pg/ml anlamlı olarak yüksek saptandı. (p<0.05) EMR'si

olanlarda kord kanındaki PTX3 düzeyi 8.64 ± 2.24 ng/ml, TNF- α 0.94 ± 0.29 pg/ml saptandı. İstatistiksel olarak fark saptanmadı. ($p > 0.05$). (Tablo 4.11)

Tablo 4.12. Çalışma grubundaki yenidoğanların sepsis varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri

	Sepsis (+) (n=14)	Sepsis (-) (n=46)	p
IL-6 (kord) pg/mL	42.10 ± 12.5	12.8 ± 3.06	p<0.001
TNF-α (kord) pg/mL	1.61 ± 0.49	1.00 ± 0.21	p>0.05
Pentraksin-3 (kord)ng/mL	17.3 ± 3.48	5.50 ± 0.67	p<0.0001
IL-6 (3.gün) pg/mL	21.2 ± 11.2	9.09 ± 1.16	p<0.05
TNF-α (3.gün) pg/mL	1.50 ± 0.5	1.00 ± 0.19	p>0.05
Pentraksin-3 (3.gün) ng/mL	20.0 ± 3	7.34 ± 0.8	p<0.001

Takiplerinde sepsis gelişen yenidoğanların ortalama kord kanı IL-6 düzeyleri 42.10 ± 12.5 pg/ml, PTX 3 düzeyi de 17.3 ± 3.48 ng/ml bulundu ve sepsis gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Sepsisli hastaların 3. gün bakılan kan IL-6 düzeyleri de 21.2 ± 11.2 pg/ml, PTX 3 düzeyi 20.0 ± 3.0 ng/ml saptandı. Sepsisli olgularda 3. gün alınan kan örneklerindeki PTX3 ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$). Sepsisli hastaların kord kanı ve 3. gün alınan kan örneklerinde bakılan TNF- α seviyeleri arasında her iki grupta da farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4.12)



Şekil 4.2 Sepsis varlığına göre umbilikal kord ve 3. gün pentraksin 3 düzeyleri.

Tablo 4.13. Yenidoğanların korioamniyotit/funisit varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri

	Korioamniyotit (+) (n=27)	Korioamniyotit (-) (n=23)	p
IL-6 (kord) pg/mL	31.7 \pm 8.1	10.3 \pm 2.5	p<0.05
TNF- α (kord) pg/mL	1.11 \pm 0.20	0.73 \pm 0.23	p>0.05
Pentaksin-3 (kord) ng/mL	12.5 \pm 2.05	4.64 \pm 0.91	p<0.01
IL-6 (3.gün) pg/mL	14.7 \pm 6.17	11.4 \pm 1.8	p>0.05
TNF- α (3.gün) pg/mL	1.37 \pm 0.30	0.80 \pm 0.3	p>0.05
Pentaksin-3 (3.gün) ng/mL	12.3 \pm 1.99	8.27 \pm 1.55	p>0.05

Korioamniyotiti olan annelerin bebeklerindeki kord kanındaki IL-6 düzeyi 31.7 \pm 8.10 pg/ml, PTX 3 düzeyi de 12.49 \pm 10.76 ng/ml anlamlı olarak yüksek saptandı

($p < 0.01$). Koryoamniyoniti olan ve koryoamniyoniti olmayan annelerin bebeklerinde kord kanlarındaki ve 3. gün alınan kan örneklerinde çalışılan TNF – α düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Çalışma grubundaki yenidoğanlarda gelişen morbiditeler ve mortalite

Morbiditeler	n (%)
RDS	18 (%29)
NEK	3 (% 4.8)
Neonatal pnömoni	5 (%8.2)
Retinopati	3 (% 4.8)
İntrakraniyal kanama	3 (% 4.8)
Bronkopulmoner displazi	4 (%6.5)
Mortalite	5 (%8.1)

Hastaların 18 (% 29)'inde RDS, 3 (%4.8)'ünde NEK, 5 (%8.2)'inde neonatal pnömoni, 3 (%4.8)'ünde retinopati, 3 (%4.8)'ünde intrakraniyal kanama, 4 (%6.5)'ünde bronkopulmoner displazi, 5 (%8.1)'i ise exitus oldu.(Tablo 4.14)

Tablo 4.15. FIRS(+) ve FIRS(-) saptanan vakaların morbidite açısından dağılımları.

	FIRS (+)	FIRS (-)	p	OR (95%CI)
RDS	12/27	6/35	$p < 0.05$	3.86 (1.21-12.3)
NEC	1/27	3/35	$p > 0.05$	0.41 (0.04-4.18)
Sepsis	11/27	3/35	$p < 0.01$	7.10 (1.7-29.1)
IVK	2/27	4/35	$p > 0.05$	0.62 (0.10-3.66)
BPD	2/27	3/35	$p > 0.05$	0.85 (0.13-5.5)
Pnömoni	5/27	1/35	$p = 0.051$	7.72 (0.84-70.6)
Retinopati	2/27	2/35	$p > 0.05$	1.32 (0.17-10.0)

Çalışma grubundaki olgular morbiditelerine göre değerlendirildiğinde bebeklerin 27'sinde (%43.5) FIRS (+), 35'inde (%56.4) FIRS(-) saptandı. FIRS (+) hastaların 12'sinde (%44) RDS ($p<0.05$), 11'inde (%40.7) sepsis gözlemlendi ($p<0.01$). FIRS(+) ve FIRS(-) olan bebeklerde NEC, IVK, BPD, pnömoni ve retinopati sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.(Tablo 4.15)

Tablo 4.16. Yenidoğanların RDS varlığına göre umbilikal kord ve 3.gün IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 düzeyleri

	RDS(+) (n=18)	RDS (-) (n=44)	p
IL-6 (kord) pg/mL	40.7 \pm 11.1	10.4 \pm 2.12	p<0.001
TNF-α (kord) pg/mL	0.94 \pm 0.23	1.20 \pm 0.26	p>0.05
Pentraksin-3 (kord) ng/mL	12.5 \pm 2.6	6.31 \pm 1.06	p<0.01
IL-6 (3.gün) pg/mL	19.5 \pm 9.8	9.15 \pm 1.19	p>0.05
TNF-α (3.gün) pg/mL	1.22 \pm 0.41	1.08 \pm 0.21	p>0.05
Pentraksin-3(3.gün) ng/mL	18.3 \pm 2.9	7.39 \pm 0.87	p<0.001

RDS grubundaki (n=18) olgularda ortalama IL-6 düzeyi 40.7 \pm 11.1 pg/ml, RDS olmayan (n=44) grupta ise 10.4 \pm 2.12 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 0.94 \pm 0.23 pg/ml ve RDS olmayan grupta 1.20 \pm 0.26 pg/ml olarak bulunmuş ve bu değerler her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). PTX3 düzeyi RDS'li grupta (12.5 \pm 2.6 ng/mL), RDS olmayan gruba (6.31 \pm 1.06 ng/mL) göre kord ve 3. gün PTX3 düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.($p<0.01$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.17. EX olan hastaların kord PTX III düzeyleri

	EX (+) (n:5)	Ex (-) (n: 57)
Ptx 3 (kord) (ng/mL)	16.4 ± 14.9	7.38 ± 7.89

Çalışma grubundaki 62 prematüre bebekten 5' i exitus oldu, bu hastaların kord kanlarındaki ortalama PTX 3 düzeyi 16.4 ± 14.9 ng/mL ölçüldü. Ex olmayan hastaların kord PTX 3 düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. (Tablo 4.17)

62 hastada gestasyon haftası ile serum PTX3 düzeyleri arasında negative korelasyon saptandı (r:- 0.295, p= 0.020). 1. gün PTX3 düzeyleri ile 3. gün PTX3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.(p< 0.05) 1.gün PTX3 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.427, p< 0.01)

5. TARTIŞMA

Preterm doğumlar, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Gebeliklerin % 10-12'si preterm doğumla sonuçlanmaktadır. Preterm doğum başlıca antenatal enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların ana komponenti fetomaternal yüzeydeki inflamasyon sonucunda gerçekleşmektedir. 28 gestasyon haftasından önce doğum yapan kadınların % 80'inden fazlasında intrauterin enfeksiyonun kanıtları gösterilmiştir. Gebelik haftası ilerledikçe enfeksiyon oranları düşmektedir (114).

İntrauterin inflamatuvar süreç, plasenta ve plasental membranlara, maternal nötrofil migrasyonu ve infiltrasyonu ile başlamaktadır. Maternal inflamatuvar yanıt bazı vakalarda aynı zamanda fetal inflamatuvar yanıt gelişmesi ile sonuçlanır. Fetal inflamatuvar yanıtın ilk evresi funisittir, fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) umbilikal kord proinflamatuvar sitokinlerinin, özellikle IL-6'nın artışı ile karakterizedir. Çalışmamızda, 37 gebelik haftasının altında olan prematüre yenidoğanlar çalışmaya alınmış, tüm hastalarda FIRS varlığı kord kanında IL-6 düzeylerinde yükseklik (>11 mg/ml) ile gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile prematür doğum ilişkisi ilk olarak Gomez ve arkadaşları (49) tarafından gösterilmiştir. Prematür eylem saptanan 105 ve EMR'li 152 kadında kordosentez ile elde edilen fetal plazma IL-6 değerinin 11 pg/ml üzerinde olmasının fetal inflamatuvar yanıt "cut-off" değeri olarak kabul edilebileceğini ve bu rakamın üzerindeki IL-6 değerlerinin neonatal morbidite ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada umbilikal ven ortanca IL-6 düzeyleri, klinik koryoamniyonit bulgusu olan annelerden doğan bebeklerde kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptanmış ve klinik bulgu veren koryoamniyonitli annelerden doğan bebeklerin %62'sinde IL-6'nın 11 pg/dl üzerinde olduğu gösterilmiştir.. Çalışmacılar umbilikal arter IL-6 düzeylerinin, umbilikal ven IL-6 düzeylerinden daha yüksek olduğu durumlarda, umbilikal arter değerlerinin klinik bulgu veren koryoamniyonitli olgularda %77.8 oranında fetal enfeksiyon gösterdiğini bildirmişlerdir (115). Gebeliğin 30. haftasından erken doğum yapan annelerin amniyotik sıvı sitokinleri 31-34 hafta arasında doğum yapanlardan daha yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri dışında TNF-alfa düzeylerinin de prematürite ve FIRS ile ilişkisi üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Yaşamın ilk 24 saatinde kaybedilen 11 bebekte yapılan bir çalışmada, bebeklerin dokuzunda amniyotik sıvıdan alınan

kültürlerde üreme saptanmış ve beraberinde amniyon sıvısı TNF düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. 140 prematüre bebekte yapılan bir takip çalışmasında amniyotik sıvıda artmış TNF- α düzeylerin RDS, evre 3-4 IVK, NEK ve multiorgan yetmezliği ile ilişkisi gösterilmiştir (51). Çalışmamızda fetal inflamatuvar yanıt sendromu olan hastalarımızda kord IL-6 (>11 pg/ml) düzeyleri ortalama 40.2 ± 7.3 pg/mL, TNF- α düzeyi ortalama 1.08 ± 0.29 pg/mL ve PTX3 düzeyi de ortalama 12.07 ± 2.1 ng/mL larak saptandı ve FIRS olmayan olgulara göre kord kanı IL-6 ve PTX3 düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanırken, kord TNF düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı. Pentraksin 3 son yıllarda inflamasyon göstergesi olarak kullanılması ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak yenidoğan döneminde PTX 3 düzeyleri ile ilgili çalışma sayısı kısıtlı olup, FIRS olgularında ise hiç değerlendirilmemiştir. İnsanlarda dolaşımdaki PTX3 düzeyi normalde 2 ng/ml'nin altındadır. İnflamatuvar durumlarda düzeyi dramatik olarak yükselir (148).

Yüksek umbilikal kord sitokin düzeyleri, antenatal dönemde inflamasyonu tetikleyen bir ve daha fazla etkenin varlığı ile açıklanabilir. Çalışma grubumuzdaki prematüre yenidoğanların prenatal öykülerinde, %24.2 EMR, %41.9'unda pre-eklampsi gibi inflamatuvar yanıtı başlatacak gebelik morbiditeleri mevcuttu.

PTX3 düzeylerinin yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda (134), tüberküloz olgularda (131) ve otoimmün hastalıklarda (149) belirgin düzeyde yükseldiği gösterilmiştir. PTX3 akut myokard infarktüsünden (132) sonra ilk 24 saat içinde irreverzibl hasarı göstermede erken marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Birçok çalışmada da PTX3 ve CRP arasında zayıf bir korelasyon olduğu gözlenmiş, inflamasyon ve infeksiyon sırasında PTX3'ün plazma CRP'sinden daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da fetal inflamatuvar cevap sendromu (FIRS) olan hastalarda kan plazma PTX3 düzeyleri 12.9 ± 2.0 ng/mL saptandı ve FIRS olmayan olgulardan istatistiksel olarak yüksek saptandı. Bunun yanında sepsis gelişen olgularımızın ortalama kord kanı PTX3 düzeyi de 17.3 ± 3.48 ng/mL olarak saptandı ve sepsis gelişmeyen olgulara göre belirgin olarak yüksekti. 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 (150, 151). Bununla birlikte ciddi enfeksiyonlar, doku hasarı, mekanik ventilasyon veya diğer nedenler PTX3'ün aşırı ekspresyonuna yolaçabilir ve inflamatuvar yolların zararlı bir şekilde genişlemesine sebep olabilir (152). Çalışmamızda 14 olguda sepsisin klinik ve laboratuvar bulgularını saptadık. Kan kültür pozitifliği olan olgumuz yoktu. Olguların tümünde öyküde bir yada daha fazla obstetrik komplikasyon vardı. Bu komplikasyonlar arasında erken membran rüptürü, 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 36 hafta ve altında olan prematüre yenidoğanlardı. Ventilatör tedavisi, total parenteral nutrisyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kateter takılması yoğun bakımın genel uygulamasında yer aldığından nazokomiyal enfeksiyon için tanımlanan predispozan faktörlere sahip bebeklerdi. Hayvan modellerinde sistemik veya lokal enfeksiyonlarda PTX3 yapımının arttığı sepsisi de içeren olgularda, bakteriyel lipopolisakkarit enjekte edilen fare kalbinde in vivo olarak PTX3'ün yüksek düzeye ulaştığı gösterilmiştir (153). Yeni yapılan başka bir çalışmada da sistemik inflamatuvar cevap sendromundan septik şoka kadar ilerleyen süreçte kritik hastalarda PTX3 seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (133). Çalışmamızda sepsis saptanan olgularda PTX3 düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Erken tedavi yaklaşımları inflamasyon mekanizmaları daha iyi anlaşılacak düzenlendiğinde mortalite üzerine olumlu sonuçlar alınabilir. Şu anki mevcut bilgilerle PTX3' e karşı üretilen antagonist bir ilaç yoktur. Bu nedenle, bu hipotezlerin doğruluğunu kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu süreçte inflamasyon veya

sepsisin varlığının değerlendirilmesinde PTX3 düzeyleri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilir.

FIRS, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun fetustaki karşılığıdır ve ilk kez 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 (44,144). RDS görülme oranı prematürelilik derecesi ile ilişkilidir. RDS sıklığı 26 ve 28. haftalarda %50 iken, 30-31 haftalarda %20-30 oranına sahiptir (154). Çalışma grubumuzda ortalama 32 gestasyon haftasında prematüre yenidoğanla bulunmakta olup, olgularımızın %29'unda RDS saptandı. Amniyotik sırasındaki artmış sitokin düzeyi RDS gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. İnflamasyon, immatür akciğerde alveolar bütünlüğü bozacak şekilde, endotelial bazal membran kaybı ve glikozaminoglikanları tahrip ederek rol oynamaktadır (90, 155). Gomez ve ark. (49) fetal inflamatuvar yanıtta akciğerlerde gözlenen tablonun akut RDS ile klinik olarak benzer olduğunu, sistemik inflamatuvar mediatörlerin akciğeri hedef aldığını bildirmişlerdir. Şiddetli koryoamniyotik bu nedenle enfeksiyon tablosu olmaksızın fetal akciğerde hasara yol açabilmektedir. Prematüre yenidoğanlarda ciddi komplikasyonlardan BPD gelişimi için bir çok etken tanımlanmış bunlar arasında enfeksiyon/enflamasyon önemli bir role sahiptir.

Tommaso ve arkadaşlarının (156) erişkin respiratuvar distreslilerde yaptıkları bir çalışmada PTX3 düzeylerinin, ilk gün pikinden sonra tüm hastalarda seviyesinin azaldığı, ölenlerde 1, 2. ve 5. gün kan seviyelerinin yüksek seyrettiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PTX3 düzeyi RDS'li grupta (12.5 ± 2.6 ng/mL), RDS olmayan gruba (6.31 ± 1.06 ng/mL) göre kord ve 3. gün PTX3 düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). RDS olgularında PTX3 düzeylerinin takibi ile ilgili daha çok sayıda hasta içeren çalışmalar yarar sağlayacaktır.

BPD gelişiminde, akciğerlerin etkilenimi ve proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki çalışmalar ile gösterilmiştir. Yoon ve ark. (157) preterm doğumlarda son 5 günde amniyotik sıvıda IL-1 β , IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarını BPD gelişimi için belirleyici olduğunu göstermişlerdir. 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 (94). 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 olduğu ve BPD gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (158). BPD gelişen infantların havayolu sekresyonlarında ve bronkoalveolar hücrelerinde proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış seviyesi ve yüksek düzeyde mRNA ekspresyonu saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda 4 (%6.5) olguda BPD gelişmiş, çalışma grubunda BPD saptanan hasta sayısı az olduğu için IL-6 ve PTX3 düzeylerinin karşılaştırılması istatistiksel yönden anlamlı olmadığından yapılmamıştır. Ancak çalışma grubundaki BPD'si olan hastaların hepsinde inflamatuvar sürecin varlığını destekleyen proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri literatür verilerinden hayli yüksekti.

NEK, prematüre yenidoğanlarda en sık görülen gastrointestinal sistem morbiditelerinden arasındadır. Çok düşük doğum tartılı bebeklerde 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 (159). Sitokinler, 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. (160) yaptıkları çalışmada tedavi edilen NEK vakalarının asid mayisinde IL-6, TNF- α ve IL-1 düzeyleri yükselmiş olarak saptamışlardır. Sepsis ve NEK olgularında plazma IL-6 seviyeleri yüksek düzeyde bulunmuştur ayrıca ileri evre NEK olgularında gaita örneklerinde IL-6 saptanmıştır (110). Ramognoli ve ark. (161) sepsis, pnömoni ve NEK'li bebeklerde IL-6, IL-10 ve CRP'nin yüksek olduğunu, yüksek IL-10 düzeyinin mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Goepfert ve ark. (162) umbilikal kord IL-6 düzeyinin yüksek olmasının NEK ve SIRS ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bizim olgularımızın ortalama doğum tartısı 1826 ± 565 gram idi ve FIRS olan 27 hastanın

1'inde, FIRS(-) olan 35 hastanın da 3'ünde NEK saptanmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. NEK gelişen hastaların kordon kanı PTX3 düzeyleri, olgu sayısı yetersiz olduğundan değerlendirilemedi. Çalışmamızda NEK gelişen olgulardaki IL-6 düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi.

Prematürelikle ilişkili nörolojik sorunlar erken dönemde intraventriküler-periventriküler kanamalardır, ilerleyen dönemlerde ise PVL olup, PVL varlığı serebral palsi gelişimi için ciddi bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Koryoamniyoniti olan 92 olgunun, benzer gestasyonel yaştaki 606 kontrol ile karşılaştırıldığı çalışmada İVK görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (163). Literatürdeki diğer çalışmalarda da funizitin İVK riskini 2 kattan daha fazla arttırdığı, kronik koryoamniyonit ile *grade* 3 ve 4 İVK arasında korelasyonun bulunduğu bildirilmektedir. Çok düşük doğum tartılı bebeklerde klinik koryoamniyonitin PVL ile anlamlı düzeyde ilişkisi olduğu ($p < 0.001$), maternal yada plasental enfeksiyonlara intrauterin yaşamda maruz kalmanın hem preterm hem de term doğanlarda serebral palsi riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yaptığımız çalışma uzun süreli izleme dayalı olmadığı için transfontanel USG ile erken dönem morbiditesi olan İVK açısından değerlendirme yapıldı ve olguların %4.8'inde İVK saptandı. Periventriküler lökomalazi tanısı için altın standard olan MR incelemesi çalışma kapsamına uygulanmadığından hastalarımızda PVL sıklığı belirlenemedi. Yoon ve ark. (164) 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 düzeyleri hasta sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak değerlendirelemedi.

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, ilk 12 saatte uygulanabilen SNAP-II ve SNAPPE-II geliştirilmiştir. SNAPPE-II yenidoğan yoğun bakım üniteleri için

geliştirilmiş bir sistemdir (146). Bizim çalışmamızda tüm prematürelere ortalama SNAPPE-II skorları 5.06 ± 1.05 olarak saptandı. Çalışmamızda SNAPPE-II skorları ile kord kanı PTX3 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda eksitus olan ve olmayan hastaların skorları karşılaştırılmadı. Bunlar dışında, çalışma grubumuzda eksitus olan yenidoğanların kord kanındaki PTX3 (16.4 ± 14.9 ng/ml) ve eksitus olmayan yenidoğanlarınkinden (7.38 ± 7.89 ng/ml) anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. PTX3 düzeylerinin mortalite ile ilişkisini gösteren bu bulgunun, daha geniş çalışmalar için değerlendirilmesi ve cut-off değerlerinin belirlenmesinde yarar sağlayacaktır.

Fetal inflamasyon yenidoğan bebeklerde morbidite ve mortalite için temel belirleyiciler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda FIRS olguların PTX3 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 PTX3 ve yenidoğan morbidite ve mortalitesi ile PTX3'ün diğer sitokinlerle ilişkisi konusunda önemli veriler elde edilmiştir.

Rekombinant PTX3 veya gen nakli, pulmoner ve sistemik infeksiyonlarda yeni bir tedavi şekli olarak araştırılabilir. Sitokinler ve mikrobiyal ürünlerle farklı hücrelerden PTX3 ekspresyonunun nasıl düzenlendiğini henüz net olarak aydınlatılmamıştır. Aynı şekilde PTX3'ün doğuştan ve sonradan oluşan bağışıklık sistemi arasındaki işlevi için ileri araştırmalar gerekmektedir. PTX3 molekülünün fonksiyonları büyük oranda bilinmemektedir. Sepsis, RDS, FIRS saptanan hastalarda umbilikal kord PTX3 yüksek bulunması ve ex olan hastalarda 3. gün alınan kanlarda da artarak yükseliyor olması, morbidite ve mortalite gelişimi yönünden PTX3'ün önemi konusunda fikir vermektedir. Çalışmamız RDS ve FIRS'lı yenidoğanlarda PTX3 düzeyleri ile ilgili ilk çalışmadır. Yenidoğanlarda PTX3 düzeyleri ile ilgili olarak daha geniş sayıda hastanın olduğu randomize çalışmaların düzenlenmesi, ve günler içerisinde PTX3 düzeylerinin durumunu gösteren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇLAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Eylül 2007 ile Mart 2009 arasında izlenen, aynı hastanede doğmuş preterm olgular çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmaya alınan olgularda yeni bir inflamasyon parametresi olarak PTX3 çalışıldı. Çalışmamızda umbilikal kord kanında TNF- α , IL-6 ve PTX3 düzeyleri ile preterm yenidoğanlarda RDS, BPD, IVK, NEK, sepsis ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. FIRS, sepsis, koryoamniyoniti olan hastalarda PTX3 düzeylerinin yüksek olarak saptanması nedeniyle PTX3'ün prematüre bebeklerde inflamasyon göstergesi ve inflamasyonun derecesinin belirlenmesinde erken gösterge olarak kullanımı faydalı olabilir. Çalışmamız da gösterilen RDS olgularında yüksek PTX3 düzeyleri ilk kez tanımlanmıştır.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Olguların gebelik haftaları 28-36 hafta arasında ve ortalama gestasyon yaşı 32.8 ± 2.68 haftadır. Çalışma kapsamına alınan 62 olgunun 27'si (% 43.5) erkek, 35'i (%56.4) kız idi.
- 2- Umbilikal kord PTX3 düzeyleri ile 3. gün PTX3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.05$). Umbilikal kord PTX3 düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.427$, $p < 0.01$).
- 3- Kord kanı PTX3 düzeyleri ile gestasyonel hafta arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r: -0.295$, $p < 0.05$).
- 4- Çalışma grubuna alınan 62 prematüre yenidoğanın umbilikal kord IL-6 düzeyleri 11 ug/dl üzerinde olanlar FIRS olarak kabul edildi. Buna göre çalışma grubundaki yenidoğanların % 43.5 FIRS olarak değerlendirildi.
- 5- FIRS saptanan olguların kord kanlarındaki PTX 3 düzeyi ortalama 12.07 ± 2.1 ng/mL, IL-6 düzeyi 40.15 ± 7.20 pg/ml, TNF- α düzeyi de 1.08 ± 0.29 pg/ml saptandı. FIRS saptanan hastaların kord kanındaki PTX3 anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$).
- 6- Sepsis grubunda ortalama umbilikal kord kanı IL-6 ve PTX3 düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). Sepsisli olgularda 3. gün alınan kan örneklerindeki PTX3 ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$).

- 7- Sepsisli hastaların kord kanı ve 3. gün alınan kan örneklerinde TNF- α düzeyleri için her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- 8- Koryoamnioniti olan annelerin bebeklerindeki kord IL-6 ve PTX3 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.01$). Koryoamnioniti olan ve koryoamnioniti olmayan annelerin bebeklerinde kord kanı ve 3. gün alınan kan örneklerinde çalışılan TNF- α düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- 9- Hastaların 18 (% 29)'ünde RDS, 3 (%4.8)'ünde NEK, 5 (%8.2)'inde neonatal pnömoni, 3 (% 4.8)'ünde retinopati, 3 (%4.8)'ünde intrakraniyal kanama, 4 (% 6.5)'ünde bronkopulmoner displazi gözlemlendi, hastaların 5 (%8.1)'i kaybedildi.
- 10- FIRS (+) hastaların 12'sinde (%44) RDS ($p<0.05$), 11'inde (%40.7) sepsis gözlemlendi ($p<0.01$). FIRS (+) ve FIRS (-) olan bebeklerde NEC, IVK, BPD, pnömoni ve retinopati sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.
- 11- RDS grubunda, ortalama IL-6 ve PTX3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.01$), TNF- α düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- 12- RDS'li olgularda alınan 3. gün kan örneklerinde PTX 3 düzeylerinde anlamlı bir yükselişin olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.001$).
- 13- Eksitus olan ve olmayan hastaların ortalama PTX3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 14- Hastalardan alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı.

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: 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. Doni A, Peri G, Chieppa M, Allavena P, Pasqualini F, Vago L, Romani L, Garlanda C, Mantovani A. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid dendritic cells. *Eur J. Immunol* 2003; 33: 2886-93.
5. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 429-35.
6. Stoll BJ, Kliegman RM. The high-risk infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th edition. W.B.Saunders Company, U.S.A: 2000; 477-485.
7. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterin infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 3-13.
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: 293-6.
9. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K, Kimura T. Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol* 2000; 47: 185-96.
10. Pruitt JH, Copeland EM III, Moldawer LL. Interleukin-I and Interleukin-I antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock* 1995; 3 : 235-251.

11. Moldawer LL. Biology of pro-inflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med* 1994; 22: 3-7.
12. Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993; 128: 1235- 41
13. Oberholzer A, Moldawer L. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 1993; 21: 447
14. StrieterM, Kunkel SL, Bone RC: Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: 447
15. Van Der Poll T, Van Deventer SJH: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Clin North Am* 1999; 13 : 413-426
16. Blackwell TS, Christman JW: Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-117
17. Opal SM, DePalo VA. Anti-Inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162
18. Baggiolini M, Dahinden CA. CC chemokines in allergic inflammation. *Immunol Today* 1994; 15: 127-133
19. Van Der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defence? *Shock* 1995; 3: 1-4
20. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84 : 920-935
21. Dinarello CA. Pro-Inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118 : 503-508
22. Van Deventer SJH Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000; 26 : 98-102
23. Klein JO ,Marcy SM: Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS. Klein JO (editors): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995, p. 835-890.
24. Harris MC , Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. In Spitzr AR (editor). *Intensive Care of the Fetus and Neonate*. 2nd ed. St. Louis: Mosby year book; 2003.p.1115-1123

25. Harris MC, Casey J. Prevention and treatment of neonatal sepsis. In Spitzer AR (editor): Intensive care of the fetus and neonate. 2nd ST. Louis: Mosby year book; 2003.
26. Philip AGS. Defense mechanisms and deficiencies. In PhilipAGS (editor): Neonatal sepsis and meningitis. Boston GK Hall; 1985; p. 29-42.
27. Wilson CB: Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. J Pediatr 1986; 108: 1-12
28. Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response. In Polin RA, Fox WW (editors). Fetal and Neonatal Physiology (9th ed). Philadelphia: WB Saunders; 1998; p.1967-1979.
29. Nesim M, Cunningham-Rundles S: Cytokines and neonates. Am J Perinatol 2000; 17 : 393-404.
30. Slayton W: Development of the immune system in the human fetus. In Christensen RD (editors). Hemotologic Problems of the Neonate. Philadelphia: WB Saunders; 2000; p. 21-41.
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, Bucskey 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-1a, IL-1b, 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- α in necrotising enterocolitis. J Pediatr 1990; 116: 960-64.
35. Schultz C, Rott C, Temming P, Schlenke P, Möller JC, Bucskey P. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and pretern infants. Pediatr Res 2002; 51: 317-322.

36. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H, Minoo P, deLemos RA. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996; 39: 966-975.
37. Speer CP : New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001; 79: 205-209.
38. Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, Lieberman JM, Marks WH. Circulation pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing. *Pediatrics* 1999; 103: 766-771.
39. Giacoia GP: New approaches for the treatment of neonatal sepsis. *J Perinatol* 1993; 13: 223-227.
40. Saez-Lioens Z, Lagrutta SF. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-87.
41. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokines concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358: 1699-1700.
42. Kiviat NB, Hanssen P, Eschebach DA, Wasserheit JN, Paavonen JA, Bell TA, Critchlow CW, Stamm WE, Moore DE, Holmes KK. Endometrial histopathology in patients with cultureproced upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14: S167-175.
43. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1125-1130.
44. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 459-70.

45. Romero R, Chaiwrapongsa T, Gervasi MT. Fetal and maternal responses to intrauterine infection. Polin RA, Fox WW, Abman H.(editors). Fetal and Neonatal Physiology. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2003: p.131-42.
46. Bellanti JA, Zelings BJ, Pung YH. Pathophysiology of the Newborn Avery G, Fletcher MA, MacDonald M.(editors) Immunology of the fetus and newborn. Neonatology: Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;1999:p 1093-1121.
47. Katharine D, William W, John C, Robert L, Mary B, Suzanne P. Elevated second trimester amniotic fluid interleukin -6 levels predict preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 546-50.
48. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. Semin Neonatol 2002; 7:259-27.
49. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. Fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 194-202.
50. Gallin JI Snyderman R. Inflammation: historical perspective. In Fearon DT, Haynes BF, Nathan C, (editors). Inflammation Basic Principle and Clinical Correlates.3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 5-12.
51. Kültürsay N. Fetal ve neonatal proinflamatuvar sitokin yanıtı perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 299-307.
52. Henson PM. Dampening inflammation. Nat Immunol 2005; 6:1179-1181.
53. Ley K. History of inflammation research. In : Ley K (editors). Physiology of Inflammation. Oxford : Oxford University Press; 2001; p.1-10.
54. Janeway C, Travers P, Walport M, et al. Innate immunity. In Janeway C, Travers P ,Walport M, (editors). Immunobiology. 6th ed. New York: Garland Science Publishing; 2005; 37-102.

55. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K, Kimura T. Cytokine Production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol* 2000; 47 : 185-96.
56. Ozdemir A, Mark A, Wayne J. Morgan. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 292-306.
57. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-49.
58. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
59. Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 237-242.
60. Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. John Libbey. Euro Text Paris 1991; 2950.
61. Girardin EP, Berner ME. Serum TNF in newborns at risk for infections. *J Pediatr* 1990; 149: 645-47.
62. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 496-98.
63. Parham P. The Immun System. Londra 2000 : Garland Publishing 2000; 216.
64. Hack CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJ. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-10.
65. Franz AR ,Kron M, Pohlandt F ,Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin-8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-71.
66. De Bont ES, Martens A, van Raan J. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor α (TNF α) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 696-99.
67. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 beta IL-6, IL-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res* 1998; 44: 469-77.

68. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon B, Mazor M, Edwin SS, Berry SM A. fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:186-193.
69. Martinez E, Figueroa R, Garry D, Visintainer P, Patel K, Verma U, Sehgal PB, Tejani N. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *J Mat Fet Invest* 1998; 8: 101-107.
70. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines, neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
71. Hitti J, Krohn MA, Patton DL, Tarczy-Hornoch P, Hillier SL, Cassen EM, Eschenbach DA. Amniotic fluid tumor necrosis factor- α and risk of respiratory distress syndrome among preterm infants. *Am J. Obstet Gynecol* 1997; 177: 50-56.
72. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Ghezzi F, Kim BL. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-830.
73. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:773-9.
74. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, Han TR. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675-81.
75. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42: 1-8.
76. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 99-104.

77. Dudley DJ. Immunoendocrinology of preterm labor: the link between corticotrophin-releasing hormone and inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 251-256.
78. Salafia CM, Sheer DM, Spong CY, Lencki S, Eglinton GS, Parkash V, Marley E, Lage JM. Fetal but not maternal serum cytokine levels correlate with histologic acute placental inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;14: 419-422.
79. Kashlan F, Smulian J, Shen-Schwarz S, Anwar M, Hiatt m, Hegyi T. Umbilical vein interleukin 6 and tumor necrosis factor α plasma concentrations in the very preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 238-243.
80. Blanc WA. Pathways of fetal and early neonatal infection. *J Pediatr* 1961; 54: 473-96.
81. Zhang JM , Kraus FT, Aquino TL, Chorioamnionitis: a comparative histologic bacteriologic and clinical study. In *J Gynecol Pathol* 1985; 4: 1-10.
82. Van Hoesven KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant J, Crawford C. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 731-44.
83. Rogers DB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ, Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Hum Pathol* 2002; 33: 335-40.
84. Kim CJ, Yoon BH, Park SS, Kim MH, Chi JG. Acute funisitis of preterm but not term placentas is associated with severe fetal inflammatory response. *Hum Pathol* 2001; 32: 623-9.
85. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier S L, Aura J, Eschenbach D A. Amniotic fluid infection, cytokines and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1080-88.
86. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, S. Rahimipoor, R. Austgulen. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG* 2002 ; 109: 534-39.

87. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15: 301-6.
88. Northway WH. Bronchopulmoner dysplasia: Then and now. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1076-1081
89. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
90. Barton L, Hodgman J.E, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999; 103: 446-51.
91. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia : a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11 :354-62.
92. Jobe H., Ikegami M. Mechanism initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81-94.
93. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 376:1421-31.
94. 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.
95. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia . *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.
96. 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.
97. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-29.
98. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer D. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 656-66.

99. 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.
100. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor b- 1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128: 464-669.
101. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 51-62.
102. Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and chorioamnionitis: The inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 433-6.
103. Aprino C, Argenzio L, Ticconi L, Di Paolo, A., Stellin, V., Lopez, L.. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Ist super sanita* 2005; 41: 229-37.
104. Levene MI. Causes and prevention of perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
105. 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.
106. Verma U, Tejani N, Klein S, M.R. Reale, D. Beneck, R. Figueroa. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 275-81.
107. Saliba E, Rousset C, Potin J, et al. Inflammation, cytokines and perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 291-302.
108. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, Tanganelli P, Buonocore G, Bracci R. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 138: 101-04.

109. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokines concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358: 1699-1700.
110. Martin C, Walker W. Intestinal immune defences and inflammatory response in necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 369-77.
111. Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock* 2006; 25: 329-37.
112. Lee BH, Lee TH, Vilcek J. Isolation and characterization of eight tumor necrosis factor-induced gene sequences from human fibroblasts. *Mol cell Biol* 1990; 10: 1982-1988
113. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M, Valla GD, Dajana E, Mantovani A, Intra M. Interleukin-1 inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P. *Comp J Biol Chem* 1992; 267: 22190-22197.
114. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337-366.
115. Intra M, Albers VV, Castellano M, Picardi G, Gioia L, Bottazzi B, Peri G, Breviario F, Salmona M, DeGregorio L, Dragani TA, Srinivasan N, Blundell TL, Hamilton TA, Mantovani A. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996; 87: 1862-1872.
116. Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasquallini F, Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ. Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNF α induced secreted protein of adipose cells. *J Lipid Res* 2003; 44: 994-1000.
117. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G, Mantovani A. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of

- pentraksin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2004; 175: 221-228.
118. Polentarutti N, Botazzi B, Di Santo E, Blasi E, Agnello D, Ghezzi p, Intona M, Bartfai T, Richards G, Mantovani A. Inducible expression of the long pentraksin PTX3 in the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2000; 106: 87-94.
119. Smidt MP, van Schaick HS, Lanctot C, Tremblay JJ, Cox JJ, van der Kleij AA, Wolterink G, Drouin J, Burbach JP. Homeodomain gene ptx3 has highly restricted brain expression in mesencephalic dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13305-13310.
120. Alles VV, Botazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3 a new member of the pentraksin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483- 93.
121. Vouret-Craviari V, Matteucci C, Peri G, Poli G, Introna M, Mantovani A. Expression of a long pentraksin PTX3 by monocytes exposed to the mycobacterial cell wall component lipoarabinomannan. *Infect Immun* 1997; 65: 1345- 50.
122. Bottazzi B, Vourent-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, Spreafico F, Pausa M, D'Ettore C, Gianazza E, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraksin PTX3: similarities and differences with the short pentraksins C-reactive protein and serum amyloid P component . *J. Biol Chem.* 1997; 272: 32817- 823.
123. Rovere P, Peri G, Fazzini F, Bozzatti B, Doni A, Bondanza A, Zimmermann VS, Garlanda C, Fascio U, Sabbadini MG, et al. The long pentraksin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood* 2000; 96: 4300- 06.
124. Peri G, Introna M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, et al. PTX, a prototypical long pentraksin is a nearly indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102: 636- 41.

125. Semeraro N, Colucci M. Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost.* 1997; 78: 759- 64.
126. Osterud B. Tissue factor: a complex biological role. *Thromb Haemost.* 1997; 78: 755- 64.
127. Lorenzet R, Napoleone E, Celi A, Pellegrini G, Di Santo A. Cell-cell interaction and tissue factor expression. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 49-59.
128. Colucci M, Balconi G, Lorenzet R, Pietra A, Locati D, Donati MB, Semeraro N. Cultured human endothelial cells generate tissue factor in response to endotoxin. *J Clin Invest* 1998; 71: 1893- 96.
129. Bevilacqua Mp, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4533- 37.
130. Azzurri A, Sow OY, Amedei A, Bah B, Diallo S, Peri G, Benagiano M, D'Elia MM, Mantovani A, Del Prete G. IFN-gamma inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes Infect* 2005; 7: 1-8.
131. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, Vago L, Pasquallini F, Signorini S, Soldateschi D, Tarli L, Schweiger C, Fresco C, Cecere R, Tognoni G, Mantovani A. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 2349- 54.
132. Mairuhu AT, Peri G, Setiati TE, Hack CE, Koraka p, Soemantri A, Osterhaus AD, Brandjes DP, van der Meer JW, Mantovani A, Van Gorp EC. Elevated plasma levels of the long pentraxin pentraxin 3, in severe dengue virus infections. *J. Med Virol* 2005; 76: 547- 52.
133. Muller B, Peri G, Doni a, Torri V, Landmann R, Bozatti B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001 29: 1404- 07.

134. Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, Gangemi P, Nicotra G, Curatolo S, Massimino D, Plumari A, Merito P, Valente G, Stivala F, La Greca S, Malaponte G. Long pentraxin3: a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J. Mol Med.* 2006; 18: 415- 23.
135. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y , Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K, Satoh H, Kohno I, Kurata T, Ota H, Mantovani A, Hamakubo T, Daida H, Kodama T. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:161- 67.
136. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y, Latini R. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 326-330.
137. Wisniewski HG, Vilcek J Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 129-146.
138. Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Cinquini ED, Valsecchi L, Lanzani C, Sabbadini MG, Doglioni C, Manfredi AA, Castiglioni MT. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 148-155.
139. Tranguch S, Chakrabarty A, Guo Y, Wang H, Dey SK. Maternal pentraxin 3 deficiency compromises implantation in mice. *Biol Reprod* 2007; 77: 425- 32.
140. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, Pardi G, Mantovani A. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1347- 53.
141. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M. Interleukin-1 inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992; 267: 22190- 197.

142. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14 a tumor necrosis factor and IL-6 inducible protein is a novel member of the pentaksin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993; 150: 1804- 12.
143. Varani S, Elvin JA, Changning Y, DeMayo J, DeMayo FJ, Horton HF, Byrne MC, Matzuk MM. Knockout of pentaksin3 a downstream target of growth differentiation factor-9 causes female subfertility. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1154- 67.
144. 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.
145. 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: 1-7..
146. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) Score a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342:193-198
147. Atasay B, Gunlemez A, Unal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey 1997-2000. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 283-289
148. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Alberto Montavani. Pentaksin at the crossroads between innate immunity inflammation matrix desosition and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337-366.
149. Fazzini F, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B. PTX3 in small vessel vasculitidis: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2841-2850.
150. Health JA., Zerr DM. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (editors). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn infant*. 6 th ed. USA: Elsevier; 2006.p. 60-87.

151. 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 (editors). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6 th ed. Elsevier; USA; 2006; p.60-87.
152. He X, Han B, Liu M: Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: 1039- 49.
153. Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani M, inducible expression of PTX3 a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483- 93.
154. Whitsett J A, Rice WR, Warner BB. Acute respiratory disorders. In Mhairi G. MacDonald, Mary M.K. Seshia, Martha D. Mullett (editors). *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of The Newborn*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.. Pa; 2005; 553- 57
155. 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.
156. Tommaso M, Andrea C, Giacomo B, Michela B, Nicolo P, Giuseppe P, Alberto M, Antonio P. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome : An early marker of severity. *Crit Care Med* 2008; 36: 2302-2308
157. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F. Amniotic fluid cytokines (IL-6, TNF-a, IL-1b, IL-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-30.
158. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000; 136: 466-72.
159. Lin P, Stoll B. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
160. Birk D, Berger D, Limmer J, Beger HG. Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative procedure in necrotizing enterocolitis? *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396: 24-6.

161. Ramognoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, Vento G, Antinori A, and Tortorolo G. Plasma levels of IL-6 and IL-8 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001; 16: 345-50.
162. Goepfert AR, Andrews WW, Waldemar C, C, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Umbilical Cord plasma Interlukin 6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1375-81.
163. Davies JK, Gibbs RS. Obstetric factors associated with infections in the fetus and newborn infant. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (editors). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6 th ed, Elsevier, USA; 2006; p 60-87.
164. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are associated with white matter lesions associated with periventricular leucomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433-40.
165. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959.

ANNE BİLGİLERİ: (Ek)**Yaş:****Gravida :****Para:****Hastalık:****Preeklamsi:.....İYE:.....****Eklamsi:.....Vajinal akıntı:****DM:.....****HT:****EMR: (saat):.....****Oligohidroamnioz:****İlaç kulla: MgSO4:****ALFAMED:****Prepar:****Bebek Bilgileri: Dosya no:..... DT:****Doğum şekli:****Umblikal arter: Ph:..... P02:..... Pco2:.....****Hco3:..... Laktat:..... BE:.....****Umblikal Ven: Ph:.....p02:..... Pco2:.....****Hc03:.....Laktat:.....BE:.....****APGAR:****PBV:****Entübasyon:****Cinsiyet:****VA:****Boy:****BÇ:****Gestasyon yaşı: (SAT):****New Ballard:****AGA:.....SGA:.....LGA:.....****KAN GAZI:****PH:.....P02:.....PC02:.....****Hco3:.....Laktat:.....BE:.....****.....****CBC:****Hb:.....Htc:.....BK:.....PLT:.....**

PY:

Kültürleri:

CRP:.....

BK:Na:.....K:.....CL:.....Ca:.....Bil:.....AS

T:.....ALT:.....BUN:.....Kreat:.....

Çoğul Gebelik:.....

RDS:.....**Sülfaktan:**.....

NEC:.....

SEPSİS:.....

Neonatal Pnömoni:

Ventilatörde kalış süresi:.....

AC filmi:

SNAPPE –II SKORU:

CRIB SKORU:

PLESENTA ÖRNEKLERİ:

Kan örnekleri

0. GÜN : CBC:.....

BK:.....

3. GÜN : CBC:.....

BK:.....

Notlar:.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....