

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN KRONİK
AKCİĞER HASTALIĞINI ÖNGÖRMEDE EOZİNOFİL
AKTİVASYONUNUN GÖSTERGELERİ OLAN
“EOSINOPHIL DERIVED NEUROTOXIN” VE
HÜCRESEL YÜZEY ANTİJENİ DÜZEYLERİNİN
ETKİNLİĞİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Reyhan ELMAS

EDİRNE - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Betül A. Acunaş'a, uzmanlık eğitimim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serap Karasalihoğlu, Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu, Prof. Dr. Betül Orhaner, Doç. Dr. Filiz Tütüncüler, Doç. Dr. Ülfet Özbek, Doç. Dr. Naci Öner, Yrd. Doç. Dr. Coşkun Çeltik, Yrd. Doç. Dr. Neşe Özkayın, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Duran, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Küçükuşurluoğlu, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Güzel, ayrıca tez çalışmamda katkıları olan Doç. Dr. Burhan Turgut, Yrd. Doç. Dr. Nesrin Turan, Yrd. Doç. Dr. Hakan Kunduracılar'a ve çalışma arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PREMATÜRE YENİDOĞANLAR	3
PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI.....	4
RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU.....	9
KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI.....	15
EOZİNOFİLLER	28
"EOSINOPHIL DERIVED NEUROTOXIN"	31
HÜCRE YÜZEY ANTİJENLERİ	32
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	83
SONUÇLAR.....	93
ÖZET	95
SUMMARY	97
KAYNAKLAR.....	99
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BPD	: Bronkopulmoner displazi
CD	: Clusters of differentiation
ECP	: Eosinophilic cationic protein
EDN	: Eosinophil derived neurotoxin
EMR	: Erken membran rüptürü
FiO₂	: Fractioned Inspired Oxygen
İL-	: İnterlökin
İVK	: İntraventriküler kanama
KAH	:Kronik akciğer hastalığı
MV	: Mekanik ventilatör
NEK	: Nekrotizan enterokolit
PDA	: Patent ductus arteriosus
PEEP	: Positive end expiratory pressure
PIP	: Peak inspiratory pressure
RDS	: Respiratory distress syndrome
ROP	: Retinopathy of prematurity
SGA	: Small for gestational age

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre yenidoğanlarda kronik akciğer hastalığı (KAH) sıklığı immatür yenidoğanların giderek daha yüksek oranda yaşatılması sonucu artmaktadır (1-4). Ancak KAH sıklığı tanıma göre çok değişkenlik gösterir. Oksijen bağımlılığının postnatal 28. günde ya da döllemeden sonra (postkonsepsiyonel) 36. haftada devam ediyor olması sıklığı belirleyicidir. Ayrıca KAH sıklığı, KAH'ın tüm yenidoğan bebeklerde, yaşayanlarda, ya da sadece mekanik ventilasyon uygulananlarda hesaplandığına göre de değişkenlik gösterir. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubunun çok merkezli araştırmasında, doğum ağırlığı 500-1500 gr arasında değişen prematüre bebeklerde döllemeden sonra 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme ölçütüne göre sıklık %3-43 arasında bulunmuştur (5).

Kronik akciğer hastalığına neden olan akut akciğer hasarının mekanizması çok etmenli olup tam olarak aydınlatılamamıştır (6). Bu risk faktörlerinin bir kısmı önlenabilir olmakla beraber immatürite barotravma/ volütravma, oksidan stres, intrauterin başlangıçlı da olabilen infeksiyon/inflamasyon, proteolitik zedelenme mekanizmaları ve bazı antenatal faktörler yoğun olarak sorumlu tutulmakta olup araştırmalar da bu konulara yoğunlaşmış bulunmaktadır (7).

Erken inflamatuvar reaksiyonun KAH'da erken dönem işareti olduğuna dair artan kanıtlar vardır (8). Bronkoalveolar lavaj sıvısında proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin düzeyleri KAH gelişen prematürelere daha yüksekken, baskılayıcı sitokinler düşük veya tespit edilemeyecek düzeyde saptanmıştır (9-11).

Kronik akciğer hastalığı patogeneğinde, nötrofil ve makrofaj sistemlerinin aktivasyonu ile ilgili inflamatuvar olaylar geniş olarak çalışıldığı halde eozinofillerin rolü ile ilgili pek az çalışma bulunmaktadır (12). Prematüre yenidoğanlarda oluşan KAH ile daha büyük çocuk yaş grubu ve erişkinlerdeki eozinofillerin anahtar rol oynadığı bronşial astım arasında klinik benzerlik bulunmaktadır. Astımda, aktive olan eozinofillerin degranülasyonu, havayolu epitelinde hasara, inflamasyon ve hipersensitiviteye yol açmaktadır (13). Aktive eozinofillerden “eosinophil derived neurotoxin” (EDN), “eosinophilic cationic protein” (ECP), X Majör protein salınmaktadır (14). Hücre yüzey antijeni “Cluster differentiation” (CD)9 aktivasyon düzeyini yansıtan ve periferik kan eozinofillerinin üzerinde bulunan bir yüzey antijenidir (15). CD9’un biyolojik işlevi henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın veriler hücre aktivasyonunun başlangıç fazında bulunabileceğini göstermektedir (16).

Gebelik haftası < 34 hafta olan 44 yenidoğanda yapılan bir çalışmada postnatal 4 haftalık olduklarında ve KAH’lı prematürelerde steroid tedavisinden 2 hafta sonra eozinofil sayısı ve eozinofil aktivasyon göstergelerinin (ECP, CD9) serum düzeyleri bakılmıştır ve KAH gelişenlerde eozinofillerin aktive olduğu ve parsiyel degranülasyonun belirtilerini gösterdiği, steroid tedavisi ile eozinofil sayısının hemen düştüğü gösterilmiştir (16).

Kronik akciğer hastalığı hem kısa, hem de uzun dönemde önemli sonuçları olan bir hastalıktır. KAH olan bebekler olmayanlara göre daha uzun süre hastanede yatmaktadır ve ilk bir yıl içinde respiratuvar sinsisyal virus gibi viral etkenlere bağlı infeksiyonlar nedeniyle tekrar hastaneye yatış oranları da yüksektir. KAH erken çocukluk döneminde de akciğer sorunlarına yol açmaktadır. KAH’ın ileriki yaşlarda uzun dönem sonuçları ise tam olarak bilinmemektedir (17,18).

Bu çalışmamızın amacı; eozinofil aktivasyonunun göstergeleri olan eozinofil yüzey antijenin ve bilgilerimize göre daha önce prematüre yenidoğanlarda çalışılmamış olan EDN’nin yenidoğan ve sütçocukluğu döneminin önemli morbidite ve mortalite nedeni olan KAH’a gidişin göstergesi olup olmadığını belirlemektir. Bu öngörü doğrulanırsa KAH’ı önleyen veya erken tedavi edilmesini sağlayan önlemler alınması mümkün olabilecektir.

GENEL BİLGİLER

PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Gebeliğin 37. haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilir (19). Özel bakım gereksinimleri açısından prematüreler gebelik haftalarına göre ileri derecede prematüre (gebelik haftası 24-31 hafta), orta derecede prematüre (gebelik haftası 32-36 hafta) ve sınırda prematüre (gebelik haftası 36-37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır. 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak gruplanmaktadır. Prematüre doğumların çoğunluğu (%60-70) 36 haftalıktan büyük ve doğum ağırlığı 1500 gramdan fazla sınırda prematüre vakalardır (20).

Erken doğumların bir bölümünde neden belirlenemez. Düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi, sık doğum, anne yaşı (<16 yaş, >35 yaş), annede asemptomatik bakteriüri prematüre doğum için önemli risk faktörleridir. Tablo 1’de prematüre doğumun bilinen nedenleri verilmiştir (20).

Prematüre Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri

Prematürelerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana kıyasla büyüktür, fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük prematürelerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0.5

cm'den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanuga tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş, kızlarda labia majörler minörleri örtmemiştir (20).

Tablo 1. Prematüre doğumun saptanabilen nedenleri (20)

Fetus ile ilgili
Fetal distres Çoğul gebelik Eritroblastozis Hidrops (değişik nedenlerle)
Plasenta ile ilgili
Plasenta previa Abruptio plasenta
Uterus ile ilgili
Uterus anomalisi Serviks yetersizliği (erken dilatasyon)
Anne ile ilgili
Preeklampsi Kronik hastalık (siyanozlu kalp hastalığı, böbrek hastalığı) İnfeksiyon Madde kullanımı (kokain, sigara vb) Sık doğum
Diğer
Erken membran rüptürü Polihidroamniyos İlaç etkisi

PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI

Prematüre bebeğin sorunları, immatürasyonu oranında daha sık olarak görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri respiratuar distres sendromu (RDS), anemi, apne, retinopati (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriosus (PDA), intraventriküler kanama (İVK) ve KAH'dır (20).

Hipoglisemi

Tüm gebelik yaşlarında plazma glukoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Prematüre yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle matür yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (19).

Hipotermi

Prematüre yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle matür bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye sekonder olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK kanama gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için prematürelerin küvözde bakılmaları gerekebilir (19).

Apne ve Bradikardi

Apne 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 90/dakikanın altında) ile birlikte olan solunum durmasıdır. Santral, obstrüktif ve karışık tip olmak üzere üç tipi vardır. Obstrüktif apne %10-20, santral tip %40 oranında görülür. Karışık tip ise en sık görülen şeklidir (19). Ciddi bir sorun olan apne, prematüre bebeklerin %30-40'ında görülen ve 10-15 dakika ara ile 6-7 saniye süren solunum durması şeklinde tanımlanan periyodik solunumdan ayırt edilmelidir (20). Apnenin sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. 32 haftadan küçük olan prematüre bebeklerde %50'nin üzerinde anlamlı apne görülmektedir (19).

Prematürelerde apne gelişmesine neden olan risk faktörleri; bölgesel infeksiyonlar, bakteriyemi, sepsis, NEK, İVK, hipoksik iskemik ensefalopati, PDA ve sağdan sola şant, gastroözefajiyal reflü, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, asidoz, anemi, ilaçlar ve anestetik maddeler, hipotermi, hipertermi, hipoksi ve hipovolemi yapan nedenler, üst havayolu obstrüksiyonu ve konvülziyondur (19,20).

Prematüre bebeklerde belirli bir nedene bağlı olmayan apne atakları da görülebilir. Prematürelerin idiyopatik apnesi olarak adlandırılan bu apne tipi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Apneye yol açan tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra idiyopatik prematüre apnesinden söz edilebilir (20). Beyindeki solunum düzenleme merkezinin olgunlaşmasına ikincil olarak gelişir. Tedavide ilk seçenek aminofilin/teofilin veya kafein gibi ilaçlardır (19).

İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama (İVK) doğum ağırlığı 1000 gr altındaki bebeklerde sıklığı %24-44 arasında değişmektedir (19). İVK subependimal germinal matrikste meydana gelir (20). Germinal matriks sonradan serebral kortekse göç eden nöron ve glial hücrelerin olduğu

yerdir, destek dokusu az, damarsal yapıdan zengin kapiller bir yumaktır. Gebelik haftası ilerledikçe büyüklüğü azalır ve yaklaşık 32. haftada geriler. İVK genellikle doğumdan sonra ilk 3-4 günde ortaya çıkar. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (19).

İntraventriküler kanama radyolojik olarak dört evrede değerlendirilir (19). Evre I'de germinal matriks kanaması görülür. Çok az intraventriküler kanama var veya yoktur. Evre II'de intraventriküler kanama vardır. Evre III'de intraventriküler kanama ve lateral ventriküllerde genişleme görülür. Evre IV'te parankim içine kanama mevcuttur (Tablo2) (20).

Evre I ve II'de kanama genellikle resorbe olur ve hipoksi, menenjit, tekrarlayan apne, konvülsiyon gibi başka risk faktörleri yoksa prognoz iyidir (20).

Hipoksi, hiperkarbi ve hipokarbiden kaçınmak, normogliseminin sağlanması, aşırı sıvı kaybı ve hipernatreminin önlenmesi ve hipotermiden korumak İVK sıklığını azaltır. Ancak yaşayan ÇDDA'lı prematüre yenidoğanların sayısı arttığından halen önemli bir sorun olamaya devam etmektedir.

Tablo 2. Ultrasonografiye göre intraventriküler kanama sınıflaması (20)

Evre I: Germinal matrikste kanama (İVK yok veya minimal, parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin % 10'undan az)
Evre II: İVK parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin % 10-50'sinde
Evre III: İVK parasagittal görüntüde ventriküler bölgenin % 50'sinden fazlasında, genelde yan ventriküller dilate
Evre IV: İVK + İntraparankimal hemoraji

İVK: İntraventriküler kanama.

Patent Duktus Arteriyozus

Çocuklarda konjenital kalp hastalıkları içinde PDA %10-15 oranında ikinci sıklıkta yer almaktadır (20). Prematüre yenidoğanlarda en sık karşılaşılan kalp damar hastalıkları sorunu da PDA'dır (19).

Duktus arteriyosusun devamlılığına neden olan faktörler; hipoksi, genel durumun ani olarak bozulması, kardiyovasküler dengesizlik, hücre dışı sıvı artışı ve duktustan prostaglandin salınımıdır (19).

Klinik belirti ve bulgular genellikle doğum sonrası 2-7. günlerde ortaya çıkar. PDA'lı hastanın kliniği, tümüyle bulgusuz veya kardiyovasküler kollaps tablosu arasında değişir. Klinik bulguların değişkenliği ve çoğu zaman eşlik eden akciğer hastalığı tanıda karışıklığa ve gecikmeye neden olur. Klinik tablodan sistemik hipotansiyon ve pulmoner konjesyon sorumludur. Telekardiyografide, kardiyomegali ve pulmoner damarlanma artışı eşliğinde pulmoner ödem saptanır. RDS'den iyileşmekte olan bir bebekte bu bulguların ortaya çıkması PDA'yı düşündürmelidir. Tanı ekokardiyografik olarak konmalıdır (20).

Patent duktus arteriyozus; prematürlerde ROP, NEK, İVK, KAH riskini arttırmaktadır. Tedavide sıvı kısıtlaması, kardiyovasküler dengenin sağlanması, prostaglandin sentetaz inhibitörleri ve bunlarla başarılı olunmazsa cerrahi tedavi denenmelidir (20).

Nekrotizan Enterokolit

Özellikle hasta prematüre bebeklerin en önemli gastrointestinal sorunu olan NEK multifaktöryel nedenlerle gelişir (19). NEK patogenezi iyi bilinmemektedir. Gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar hastalığın koruyucu mekanizmaları henüz olgunlaşmamış olan ve stresle karşılaşmış bağırsağa çeşitli faktörlerin eşlik etmesiyle oluştuğu görüşünü desteklemektedir (20). Hipoksi, iskemi, PDA, umbilikal kateter yerleştirilmesi, intrauterin büyüme geriliği, erken dönemde özellikle formula ile beslenme ve infeksiyonlar risk faktörleridir (19). NEK'te klinik bulgular ve semptomlar oldukça değişkendir. Genellikle gastrointestinal disfonksiyon ile belirti verir. Abdominal distansiyon, kusma, beslenme sondasından safralı geri gelen, hematoşezi, ısı düzensizliği, letarji veya hipotansiyon görülebilir (21). Direkt batın grafisinde bağırsak anslarında genişleme, bağırsak duvarında ödem görülebilir. Patognomonik bulgu bağırsak duvarında gaz varlığına işaret eden "pneumosis intestinalis"tir. Ayrıca perforasyon sonucu batında serbest hava ve asit de görülebilir. Portal vende gaz görülmesi, hastalığın hızla ilerlediğini gösterir. NEK'in ilerlemesi ve ağırlığını belirlemek için geliştirilen klinik evrelemeye göre (modifiye Bell sınıflaması) şüpheli, kesin ve ilerlemiş NEK olarak 3 evreye ayrılır (22). NEK vakalarında yoğun tedavi gerekir. Beslenme kesilir, nazogastrik dekompresyon yapılır, intravenöz sıvı tedavisi planlanır. Kültür için örnekler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi başlanır (20).

Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre yenidoğanın gelişmemiş retinal kan damarlarının anormal çoğalması ile giden ciddi bir göz hastalığıdır. Prematüre ve ÇDDA'lı

yenidoğanların hastalığı olan ROP'un sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı düştükçe artar (19).

Prematüre retinopatisi etyolojisinde en çok suçlanan etkenler; retinanın gelişmemiş olması, oksijen, apne, sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, vitamin E eksikliği, İVK, anemi ve tekrarlayan kan transfüzyonlarıdır. Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı prematüre yenidoğanın retinasında yaşamsal nedenlerle uygulanan oksijen tedavisi vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklığa yol açar. Vazokonstriksiyon uzun sürerse geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksiye cevap olarak “vascular endothelial growth factor” salgılanır ve vaskülarizasyon artar. Artan damarlanmayla oluşan yeni damarlar vitreusa ulaşır ve bu süreç sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir (19,20).

Uluslararası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirilmesinde; Evre I'de demarkasyon hattı vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır, Evre II'de demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık gösterir, Evre III'de kabartıyla birlikte retina dışı fibrovasküler çoğalma görülür, Evre IV'te yeniden damarlanma vitreus içine ilerler, fibrozis ve skar oluşur ve tüme yakın retina dekolmanı gelişir, Evre V'te ise tam retina dekolmanı görülür (20).

Prematüre retinopatisi tarama muayeneleri doğum ağırlığı 1500 gr'dan düşük, gebelik haftası 28 haftadan küçük ve 28 haftadan büyük ancak riskli prematürelere döllemeden sonra 31-33. hafta veya doğum sonrası 4-6 haftalar arasında (hangisi daha erken gelirse) ROP konusunda uzmanlaşmış bir göz hastalıkları uzmanı tarafından, hasta başında indirekt funduskopi uygulanarak yapılmalıdır (19).

Asfiksi

Asfiksi; organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkarbi ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklığı %2-4 olarak bildirilmektedir. Prematürelere sıklığı artmaktadır. Doğum öncesi veya doğum sırasında birçok olay asfiksiye neden olur, çoklu organ etkilenmesi söz konusu olabilir (20).

Hiperbilirubinemi

Düşük doğum ağırlıklı prematürelere eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları nedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir. Serum albumin düzeyinin düşüklüğü ve bilirubin bağlama kapasitesinin azlığı da prematüre yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyini

yükseltir. Son yıllarda prematürelerde fizyolojik sarılık terimi kullanılması tercih edilmemektedir. Bunun nedeni küçük prematürelerde bilirubin değeri 10 mg/dl olduğunda bile ensefalopati gelişebilmesidir (19).

İnfeksiyonlar

Prematüre yenidoğanlar, plasenta yoluyla IgG geçişinin olmayışı veya yetersiz oluşu, bağışıklık sisteminin yetersizliği, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu ve damar yoluyla beslenme, invazif işlemlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı infeksiyon riski yüksek bir gruptur (19, 20).

Prematüre doğumların etyolojisinde infeksiyonlar önemli bir risk faktörüdür. Uzamış membran rüptür zamanı ve koryoamniyonit infeksiyonların en sık nedenleridir (19).

Yenidoğanlarda infeksiyonların değerlendirilmesinde doğum öncesi ve doğum sırasında etken olabilecek nedenler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (19). İnfeksiyon etkeni doğum öncesinde ya da doğum sırasında anneden alınabilir ya da hastane ortamından ve sağlık görevlilerinden bulaşabilir (nozokomiyal infeksiyon). Bakımda çok önemli temel bir ilke de yenidoğanda olabildiğince “az dokunma, çok gözlem” kuralına uyulmasıdır (20).

Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi; eritrosit yaşam süresinin matür bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (19). Düşük retikülosit sayısı, kan ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin normal sayılarda olması ve düşük eritropoetin düzeyleri prematüre anemisinin özelliklerini oluşturur. Eritropoetin yanıtını baskılayacağından transfüzyon kısıtlı yapılmalıdır (20). Aneminin önlenmesi için eritropoetin, demir tedavisi ile birlikte kullanılabilir veya demir profilaksisi verilir. Böylece transfüzyon gereksinimi anlamlı derecede azaltılabilir (19).

RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU

Respiratuvar distres sendromu (RDS) prematürelerde en sık mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklardan birisidir. Görülme sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Gebelik yaşı azaldıkça RDS sıklığı artar. Avery ve ark. (23) tarafından 1959 yılında RDS olan vakaların akciğerlerinde sürfaktanın az olduğunun gösterilmesinden sonra, hastalığın görülme sıklığının akciğer olgunlaşması ve işlevi ile ilgili olması, çalışmaları bu konu üzerine

yoğunlaştırmıştır. Son yıllarda RDS sonuçlarında olan düzelme en çok farmakolojik olarak akciğer matürasyon indüksiyonu yapılması ve sürfaktan tedavisinin kullanıma girmesi ile olmuştur. RDS primer olarak sürfaktan eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir tablo olarak kabul edilmesine karşın, tanı için sürfaktan eksikliğinin gösterilmesine gerek yoktur. Tipik radyolojik ve klinik bulgular olması tanıyı koydurur (24).

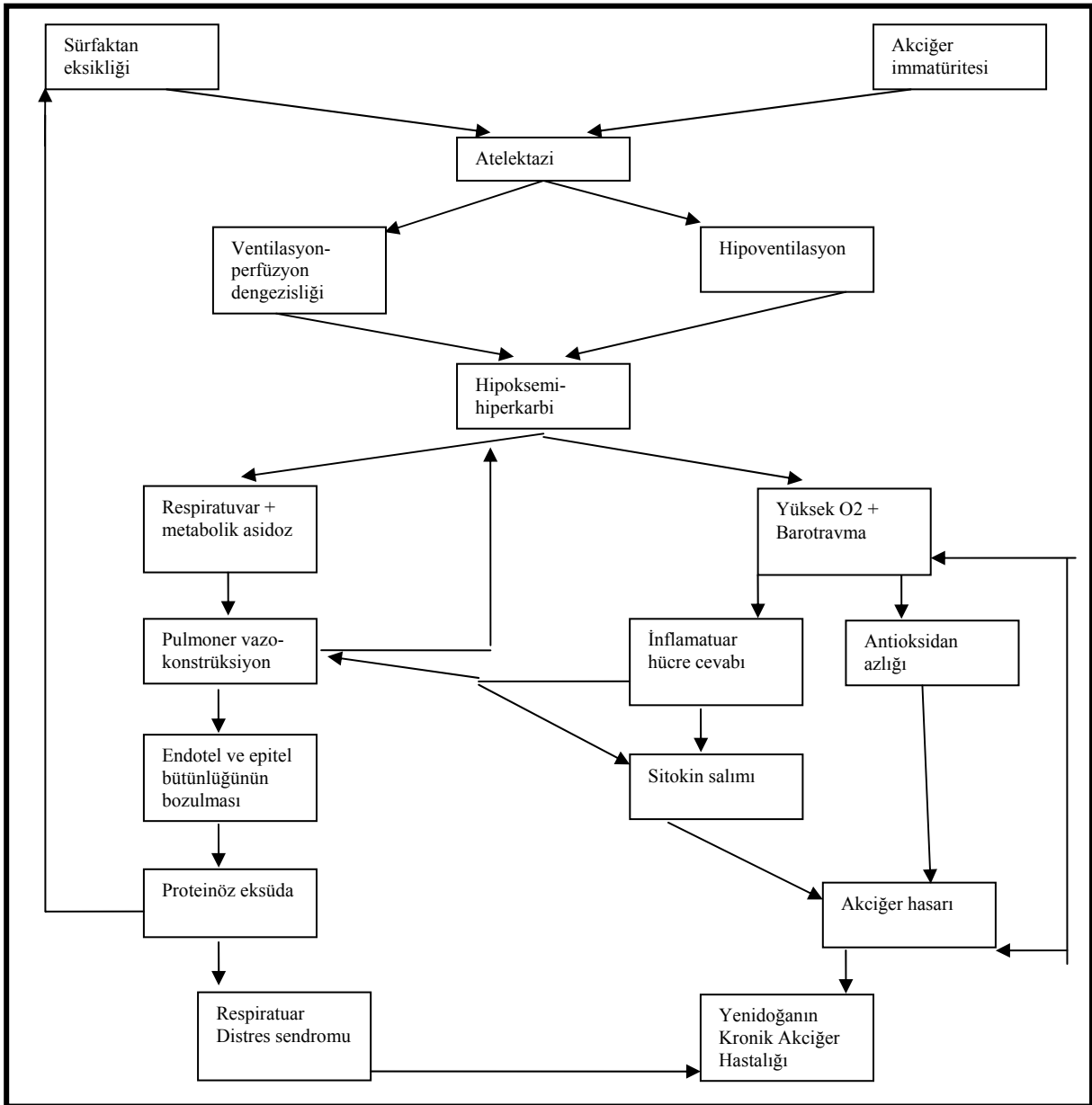
Çalışmalarda, steroidlerin doğumdan 24-48 saat önce anneye verildiklerinde RDS sıklığını ve şiddetini azalttıkları gösterilmiştir. Kortikosteroid tedavisinin 34 gebelik haftasından önceki gebeliklerde verilmesi uygundur. Yirmidört saatten daha kısa bir süre önce verilmesi bile yenidoğan mortalite, RDS ve intrakranial kanama sıklığında önemli azalmalara yol açmaktadır. Geçmiş yıllarda steroidin asıl etkinliğinin 24 saat- 7 gün arasında olduğunun düşünülmesi nedeniyle doğum olmadığında haftada bir ya da 10 günde bir steroid tedavisinin tekrarlanması rutin uygulama haline gelmiştir. Ancak tekrarlayan dozlarda fetal büyümede azalma ve nörogelişimsel bozukluklar bildirildiğinden günümüzde tekrarlayan dozlardan kaçınılması önerilmektedir (25). Prenatal dönemde verilen steroid tedavisinin etkinliğini de artırdığı yönünde bilgiler bulunmaktadır (25).

Patofizyoloji

Respiratuar distres sendromu olan akciğer makroskopik olarak karaciğere benzer. Mikroskopide diffüz atelektazi ve az sayıda genişlemiş alveol vardır. Görülebilen hava yollarında eozinofilik bir membran bulunur. Eozinofilik membran zedelenmiş endotelden dökülen hücrelerin bulunduğu fibrinöz bir yapıdan oluşmaktadır. Hastalığın hyalen membran olarak adlandırılması bu membran nedeniyledir. RDS, sürfaktan eksikliği nedeniyle başlayan ve buna ikincil ortaya çıkan akciğer zedelenmesi nedeniyle şiddeti giderek artan bir hastalıktır. Sürfaktan sentezi soğuk, hipovolemi, hipoksemi ve asidoz nedeniyle baskılanabilir. Yüksek oksijen yoğunluğu, barotravma ve volütravma bazı proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımına yol açarak alveolar epitelde zedelenmenin artışına ve sürfaktan sentezinde daha da azalmaya neden olur. Kompleman sisteminin aktivasyonu ve buna bağlı olarak bradikininle anaflatoksinlerin salınımı endotel geçirgenliğinde artmaya ve pulmoner ödeme neden olur. Fibrin gibi proteinlerin alveolar sahaya sızması sürfaktan sentezini daha da bozar. Sürfaktan eksikliği ve buna bağlı olarak komplians azalması alveolar hipoventilasyona ve ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulmasına neden olur (Şekil 1) (25).

Respiratuar distres sendromuna çeşitli çevre ve genetik faktörleri neden olur (25). En önemli faktör prematüreliktir. Irk ve annenin gebelikteki hastalıkları hastalık riskini artırır.

Erkek cinsde daha fazla görülmektedir. RDS sıklığı doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Doğum eylemi başlamadan sezaryan yapılması RDS için risk faktörü oluşturur. Perinatal hipoksinin olması ve annede diyabet RDS sıklığını artıran önemli faktörlerdir (25). Diyabetik annelerde fetal akciğerin normal biyokimyasal olgunlaşmasını gecikmiştir ve akciğer surfaktan sisteminde anormallikler vardır (25).



Şekil 1. Respiratuvar distres sendromu patofizyolojisi (25)

İntrauterin büyüme geriliği olan yenidoğanlarda stres hormonlarının salgılandığı bu nedenle SGA bebeklerde akciğer olgunlaşmasının hızlanmış olacağı düşünülmüştür. Ancak

bazı çalışmalarda SGA bebeklerde beklenenin aksine RDS daha sıktır (25). RDS'da antitrombin III düzeylerinin düşük, akciğerde trombin oluşumunun fazla olduğu bilinmesine karşın bu hastalara antitrombin III verilmesinin yararı gösterilememiştir. RDS'de fibrinolitik aktivitenin azaldığı, ancak hastalığı erken döneminde dissemine intravasküler koagülasyonun olmadığı gösterilmiştir. Respiratuar distres sendromunda kompleman aktivasyonunun olduğu ve kompleman aktivasyonu olan hastalarda eksojen surfaktana cevabın olmadığı bildirilmiştir (25). Tekrarlayan prematüre doğumlarda bir önceki kardeşte RDS görülmesinin ikinci kardeşte de RDS görülme olasılığını artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu etyolojide genetik faktörlerin önemini göstermesi yönünden önemlidir. Genetik faktörlerin etkisini gösteren diğer çalışmalar surfaktan proteinleri ile ilgilidir. Matür bebeklerde surfaktan protein B (SP-B) eksikliğine neden olan gen mutasyonunun ağır RDS tablosuna neden olduğu ve SP-B geninde saptanan polimorfizmlerin akciğer hastalığına neden olabileceği bilinmektedir. Surfaktan protein A (SP-A) gen lokusunun özellikle 32 haftanın altındaki bebeklerde RDS görülüp görülmemesini etkileyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Postnatal akciğer fonksiyonunu geliştiren en önemli faktörler antenatal steroid tedavisi ve antenatal inflamasyondur (25).

Klinik Bulgular

Respiratuar distres sendromu olan bebeklerde solunum sıkıntısı doğumdan sonra saatler içinde takipne, inleme, çekilmeler, siyanoz ve oksijen ihtiyacında artma ile ortaya çıkar. Bebek alveolar volümü ekspiratuvar basınçları artırarak ve ekspirasyonu uzatarak artırmaya çalışır. Bu nedenle glottisi kısmi olarak kapatır ve buna karşı nefes vermesi ile klinikte RDS için tipik olan ancak diğer solunum sorunlarında da görülebilen inleme ortaya çıkar. Fizyolojik olarak akciğer genişlemesi normalin beşte ve ya onda birine kadar azalmış olup akciğerde ventile edilemeyen veya perfüze edilemeyen sahalar vardır. Akciğer volümü azalmıştır ve azalmış alveolar ventilasyonun yapılabilmesi için daha fazla çaba harcanır. Bu değişiklikler hipoksemi, hiperkarbi ve eğer hipoksemi fazla ise metabolik asidozla sonuçlanır. Periferik vazokonstriksiyona bağlı hastalarda solukluk görülebilir. Kan basıncı yakından takip edilmeli gerekirse vazopressör destek veya volüm genişletici tedavi verilmelidir. RDS'li bebeklerde periferik ödem sıklıkla görülür ancak klinik bir önemi yoktur (25).

Akciğer grafisinde atelektazi, hava bronkogramları, retikülogranüler görünüm veya buzlu cam görünümü denilen iki taraflı opasite görülebilir. Retikülogranüler görünüm alveolar atelektazi ve pulmoner ödem nedeniyle ortaya çıkan bir görüntüdür. Havalanmayan

alveollerin arasında havalanan bronşiollelerin varlığı hava bronkogramları görüntüsünü oluşturur. RDS’de bazen asimetrik görüntü saptanabilir. Akciğer grafisi bulguları her zaman RDS’nin ağırlığını göstermez. Ayırıcı tanıda pnömoni akla gelmelidir. Özellikle B grubu streptokok pnömonisi radyolojik olarak RDS ile karışabilir (25).

Erken dönem RDS’nun patolojik bulguları atelektazi, pulmoner ödem, pulmoner vasküler konjesyon, pulmoner kanama ve respiratuar epitelde zedelenmedir. Patolojide epitelyal zedelenme sonucunda ortaya çıkan eozinofilik materyal görülür. RDS’nin erken döneminde infeksiyon olmadıkça lökositik infiltrasyon gözlenmez. Pulmoner ödem, kanama ve hemorojik ödem genellikle tabloya PDA ve konjestif kalp yetmezliği eklendiğinde ortaya çıkar (25).

Gebelik yaşlarına göre RDS sıklığı değişmekle birlikte, maternal bakımda iyileşme olması, asfiksi ve infeksiyonun önlenmesi, maternal glukokortikoid tedavisi RDS sıklığını azaltmaktadır. Son on yılda surfaktan tedavisinin yaygınlaşması RDS şiddetini etkileyen faktörlerden birisi olmuştur. Bebeklerin bakımında gelişmeler olması, anemi, asidoz ve hipotermi’nin hızla düzeltilmesi RDS sıklığını ve şiddetini etkilemektedir. Pozitif basınçlı ventilasyon, “continuous positive airway pressure” (CPAP) uygulaması sıklığı etkilemez ancak hastalığın şiddetini etkilemektedir (25).

Klinik gidiş RDS’nin şiddetine, bebeğin gebelik yaşı, olgunlaşma ve büyüklüğüne göre değişir. Komplike olmayan ve uygun tedavi edilen vakalarda RDS’de iyileşme hızlıdır ve hastaların genellikle ilk 7 gün içinde oksijene ihtiyacı kalmaz. Çok küçük bebeklerde şiddetli RDS’de sıklıkla santral sinir sistemi kanaması, hava kaçağı, infeksiyon ve patent duktus arteriosus gibi komplikasyon eklenir. Bu nedenle ventilatör tedavi süresi, oksijen gereksinim süresi uzar ve komplikasyonlar nedeniyle mortalite ve morbidite artar (25).

Tedavi

Respiratuar distres sendromu tedavisinde surfaktan ve ventilatör tedavilerinin yanında genel destekleyici önlemlerin uygulanması son derece önemlidir.

Surfaktan tedavisi: RDS tedavisinde etkili olan iki tedavi yöntemi vardır. Bunlardan biri surfaktan verilmesi diğeri ise ventilasyon tedavisidir. Surfaktan tedavisi verilmesi özellikle küçük prematüre bebeklerde mortalite riskini azaltmış, klinik gidiş olumlu etkilenmiştir. Surfaktanın 1980 yılında ilk kez prematüre bebeklere verilmesinden bu yana

çeşitli sürfaktan preparatları kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılan çeşitli sürfaktan preparatları doğal ve sentetik sürfaktanlar olarak iki ana grup altında incelenebilir (25).

Bu preparatların karşılaştırıldığı çalışmalarda doğal sürfaktan preparatlarının eski protein içermeyen yapay sürfaktanlara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni yapay sürfaktanların doğal sürfaktanlara göre üstün olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (25).

Tek doz sürfaktan ile çoklu doz sürfaktan verilmesinin etkisi konusunda yapılan çalışmalarda birden çok doz sürfaktan verilmesinin prognozu iyileştirdiği görülmüştür. Sürfaktanın profilaktik veya tedavi amaçlı verilmesinin etkisini araştıran çalışmalarda profilaksinin özellikle 31 haftadan küçük bebeklerde intrakranial kanama ve kronik akciğer zedelenmesi riskini azalttığı bildirilmiştir (25).

Ventilatör tedavisi: Uygun olmayan ventilatör tedavisi respiratuvar distres sendromunda ekzojen sürfaktan tedavisi ve endojen sürfaktan yapımını olumsuz etkiler. Yüksek basınç ve tidal hacimli ventilatör tedavisinden kaçınılmalıdır. Uygun yaklaşım optimal akciğer volüm stratejisi kullanılarak, akciğer zedelenmesini önleyecek şekilde hastayı ventile etmektir. Kullanılan ventilatör modlarının birbirlerine üstünlüğü tam olarak gösterilememiştir (25).

Genel destekleyici tedavi: Respiratuvar distres sendromu olan bebekler oksijen tüketimini ve enerji gereksinimini azaltmak için mümkün olduğunca termal nötral çevre ısısında tutulmalıdır. Yeterli beslenme desteğinin yapılması çok önemlidir. Bu nedenle total parenteral beslenme mümkün olduğunca erken başlanmalı, yeterli kalori ve protein ihtiyacı verilmeye çalışılmalıdır. Ayrıca erken dönemde annesütü başlanmalıdır.

Respiratuvar distres sendromu olan bebeklerde PDA sık olarak görülür. Nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığı gelişimine neden olduğundan PDA'nın açık olduğu düşünülen hastalarda sıvı kısıtlaması, diüretik ve gerekirse indometazin ve ya ibuprofen tedavisi verilmesi düşünülmelidir (25).

Respiratuvar distres sendromunun klinik ve radyolojik olarak pnömoniden ayırımı güç olduğundan şüpheli durumlarda antibiyotik başlanıp kültür sonuçlarına göre kesilmesi düşünülmelidir.

Hastaya uygulanan surfaktan tedavisi ve ventilatör tedavisi özellikle hastaya antenatal steroid tedavisi de verilmişse ve uygun genel destekleyici tedavi yapılıyorsa daha başarılıdır (25).

KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI

İlk olarak 1967 yılında Northway tarafından tanımlanan ağır vakalar bronkopulmoner displazi (BPD), hastalığın tüm evreleri "neonatal kronik akciğer hastalığı" olarak adlandırılmıştır. "Neonatal akciğer hastalığı " terimi çocukluk ve yetişkin dönemde görülen çeşitli kronik akciğer hastalıklarını çağrıştırabileceğinden 2001 yılından itibaren terminolojide yeniden BPD terimi kullanılmaya başlanmıştır (26,27).

Tanım

Bronkopulmoner displazi ilk kez Northway tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır. Northway radyolojik, patolojik ve klinik kriterlere göre BPD'li bebekleri 4 gruba ayırmıştır. Evre I-II akut dönem olup hayatın ilk 10 gününde görülür ve RDS'den ayrılamaz. Evre III-IV kronik dönem olup, birinci ayda oksijen veya ventilatör ihtiyacının devam etmesi, akciğer grafisinde kist, atelektazi ve aşırı havalanma olarak tanımlanmıştır (26). Northway'ın bildirdiği bebekler antenatal steroid ve surfaktan tedavisi almamış, şiddetli RDS nedeniyle yüksek basınç ve oksijenle yoğun ventilasyon tedavisi uygulanmış ve günümüze göre daha matür (ortalama gestasyon yaşı 34 hafta, doğum ağırlığı 2200 gram) olan bebeklerdir.

Çeşitli çalışmalarda BPD, hayatın 28. gününde oksijen ihtiyacının sürmesi; döllemeden sonra 36. haftada oksijen ihtiyacının bulunması; hayatın ilk bir-iki yılında bronkodilatatör veya kortikosteroid tedavisi gerektiren astım ve tekrarlayan akciğer infeksiyonlarının varlığı olarak tanımlanmıştır (26).

Antenatal steroid, postnatal surfaktan ve düşük basınçlı ventilasyon, düşük oksijen uygulanması gibi modern tedavi yaklaşımları ağır hasta prematürelerin yaşama şansını ve BPD'li bebek sayısını artırırken; ağır BPD'li bebek sayısını azaltmıştır. Surfaktan tedavisi nedeniyle başlangıçta solunum semptomları hafif, oksijen ihtiyacı minimal veya bulunmayan; ancak apne ve solunum eforunun yetersizliği nedeniyle uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan çok küçük prematüre bebeklerde daha hafif klinik formda görülen hastalık "yeni BPD" olarak adlandırılmaktadır (28). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü 2001 de en az 28 gün ya da daha fazla oksijen gereksinimi ve 36. haftada oksijen bağımlılığını birlikte kriter olarak BPD yi hafif, orta, ağır olarak gruplandırılmıştır (Tablo3) (26,28)

Tablo 3. Klinik sınıflama (26,28)

Gebelik yaşı	< 32 hafta	≥ 32 hafta
Tanı zamanı: En az 28 gün % 21 den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 28-56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi % 30 dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi % 30 dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi; **PPV:** Positive pressure ventilation; **NCPAP:** Nazal CPAP “Continuous Positive Airway Pressure”.

Sıklık

Bronkopulmoner displazi sıklığı doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve kullanılan tanıma göre değişmektedir (Tablo 4) (29).

Tablo 4. Bronkopulmoner displazi sıklığı (29)

Doğum ağırlığı (gram)	Postnatal 28. günde oksijen bağımlılığı	32 hf altında doğup, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı
< 750	% 90-100	% 54
750-999	% 50-70	% 33
1000-1249	% 30-60	% 20
1250-1499	% 6-40	% 10

Patofizyoloji

Embriyonal dönemde ön bağırsak (foregut) endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması esasen “transcription factor/hepatocyte nuclear factor-3” kontrolündedir. Bu dönemde “vascular endothelial growth factor” (VEGF) vasküler yapılanmayı uyarırken “transforming growth factor-” (TGF) akciğer morfogenezisinde baskılayıcı etkiye sahiptir (30,31). Prenatal akciğer gelişimi beş dönemde gerçekleşir ve postnatal dönemde de devam eden bir süreçtir. Kanaliküler dönem önemli bir dönemdir, bu

dönem (26-28 hafta) ve öncesinde oluşan hipoksi, doğum ve postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozar, akciğerlerin gelişimi hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşir. Alveolar septasyon tamamlanmadığı ve alveolar progenitörler tersiyer (silendirik) sakküllere bölünemediği için alveolar sayı azalır ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar. Sakküler dönem ve sonrasında (>26-28 hafta) oluşan pulmoner hipoksi, akciğer zedelenmesi ve rejenerasyonunda ise asiner/ alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur.

Gelişen akciğerde hasarın başlangıç zamanına bağlı olarak akut zedelenme ve tamir gelişiminin bulguları görülür. Atelektazi ve fibrotik skar alanlarını çevreleyen amfizem ve hiperinflasyon alanları ile akciğer kaldırım taşı görünümündedir. Havayollarında skuamöz metaplazi, ödem, inflamasyon, submukozal gland hiperplazisi, peribronşial kas hipertrofisi ve fibrozis gelişir. Alveol sayısında azalma, alveol septalarının yıkılması ve septa gelişiminin duraklamasına bağlı basit alveol yapısı, pulmoner arteriollerde düz kas hiperplazisi, periferik pulmoner arteriollerde ve kapillerde azalma görülür (Tablo 5) (26, 27, 32).

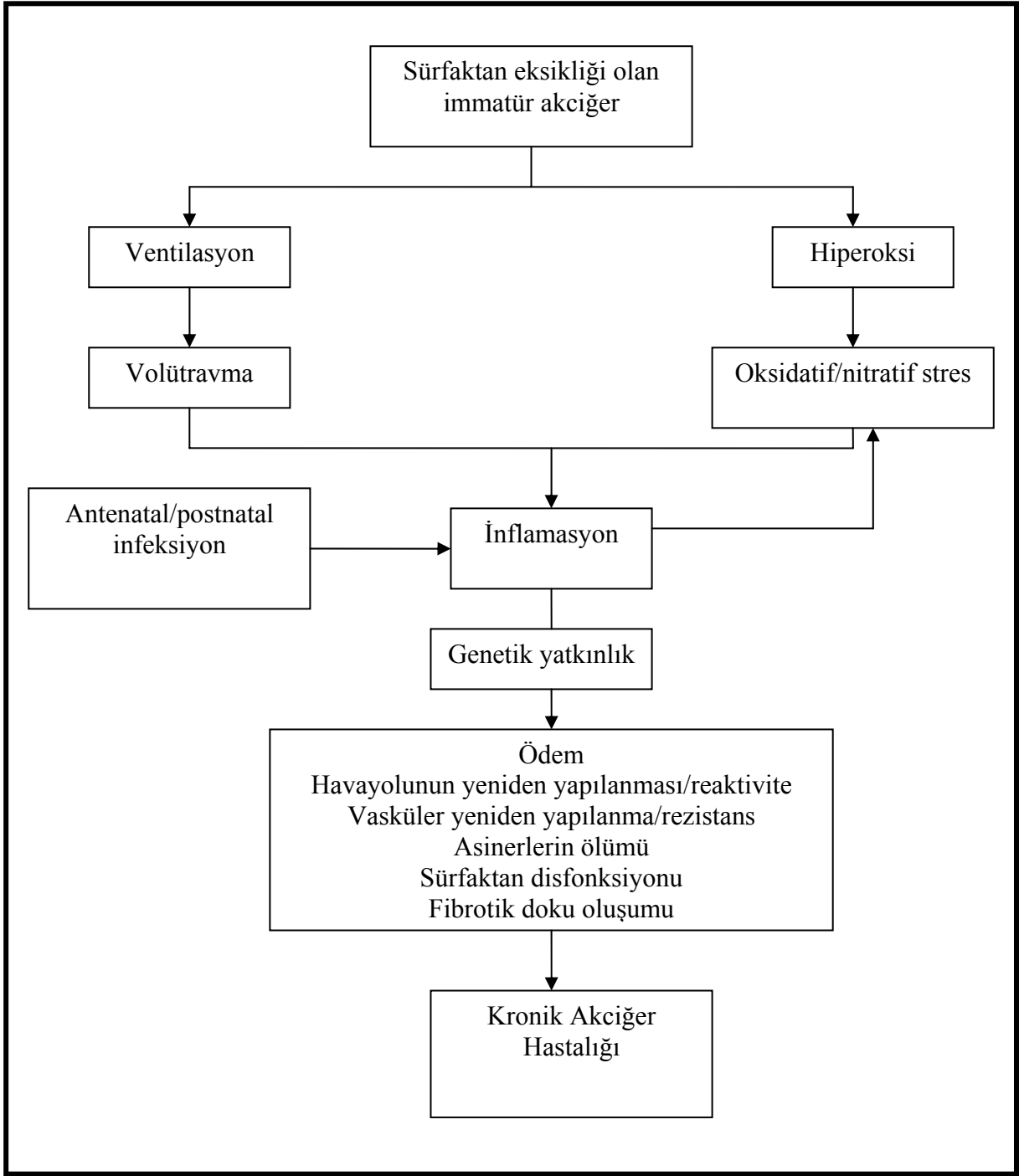
Tablo 5. Bronkopulmoner displazi patolojik sınıflaması (27)

TİP	ÖZELLİKLER
Yeni KAH	Düz kas hipertrofisi daha az Fibrozis daha az Ciddi skuamöz metaplazi daha az Az sayıda ve büyük çaplı alveol (septasyon defekti?) Dismorfik pulmoner mikrovaskülarizasyon Elastik dokuda artış
Eski KAH	Respiratuar epitelde metaplazi Düz kas hipertrofisi Belirgin fibrozis Büyük damarsal değişiklikler

KAH: Kronik akciğer hastalığı.

Patogenez

Bronkopulmoner displazinin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber çok etmenli olduğu düşünülmektedir (Şekil 2) (33).



Şekil 2. Kronik akciğer hastalığının etyopatogenezi (33)

1-Prematürite: BPD gelişimindeki en önemli faktördür. Gestasyon yaşı ve vücut ağırlığı azaldıkça BPD sıklığı hızla yükselmektedir (29). Gestasyon yaşı 26 haftanın altında % 70'lere varan oran, 34 haftanın üzerinde % 1'lere inmektedir. Bunun nedeni süpfaktan eksikliği, parankim yapının ve göğüs duvarının gelişmemiş olması olabilir.

Doğum ağırlığı 1000 gramdan, gebelik yaşı 27 haftadan küçük prematürelde akciğer yapısal olarak immatürdür. Akciğer 22-40. haftalar arasında sakküler evrede olup; 32.

haftadan 2 yaşına kadar süren alveolar evrede sekonder septa oluşumu başlamakta; giderek çift kapiller tabaka teke inerek septalar incelmekte ve sayısı artmaktadır. Matür bebekte yetişkinin yaklaşık yarısı kadar alveol bulunmaktadır. Hipoksi, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), annenin sigara içmesi, vitamin A eksikliği, mekanik ventilatör (MV), glukokortikoidler, beslenme bozuklukları, sakküler evrede proinflamatuvar mediatörlere maruz kalma, alveol sayısını ve septa oluşumunu geciktirebilir, azaltabilir. Alveol epitelinden salgılanan VEGF hem alveol bütünlüğü, hem de kapiller endotel hücresinin farklılaşması için gereklidir. Etiyoloji ne olursa olsun, alveol epitelinde hasar yapan faktörler VEGF ve reseptörleri arasındaki sinyal iletişimini engelleyerek, anjiogenezi bozmakta, pulmoner vasküler büyümeyi azaltmaktadır (32). Ancak prematürelilik bu durumu tek başına açıklayamaz. Çünkü her prematürede BPD görülmediği gibi nadir de olsa mekonyum aspirasyonu, perinatal hipoksi gibi sorunlar nedeniyle uzun süre ventilatör tedavisi gören matür ya da matüre yakın bebeklerde de BPD görülebilmektedir.

2-İnfeksiyon/ İnflamasyon: Yeni BPD'nin patogenezinde major rol oynayan inflamatuvar cevap doğumdan önce ya da sonra kazanılmış sistemik ya da pulmoner infeksiyonların yanı sıra aşırı tidal volümle ventilasyon, serbest oksijen radikalleri ya da PDA'ya bağlı artmış kan akımıyla tetiklenebilir. Doğumdan sonra görülen nazokomiyal infeksiyonlar özellikle PDA ile aynı dönemde oluşmuşsa BPD riskini anlamlı ölçüde artırmaktadırlar. Doğumda *Ureaplasma Urealyticum*'la havayolları kolonize bebeklerde BPD riskinin arttığı gösterilmişse de son zamanlarda maternal infeksiyonların, özellikle koryoamniyonitin BPD gelişimindeki rolü daha ön plana çıkmaktadır (34). BPD geliştiren bebeklerin fetal kord kanlarında ve amnion sıvısında İL-6 başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. BPD geliştiren bebeklerin kord kanında immünglobülin M (IgM)'in yüksek olması perinatal kazanılan infeksiyonların hastalığın gelişmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. Prenatal adenovirüs infeksiyonlarının ve postnatal kazanılan sitomegalovirüs infeksiyonlarının BPD de önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (35).

3-Fazla sıvı verilmesi ve patent duktus arteriyozus: Prematürelere sıvı ve besin gereksinimlerini karşılamak için fazla sıvı verilmesi PDA ve pulmoner ödem gelişmesine yol açmakta; oksijen ve ventilatör gereksinimini arttırmakta ve sonuçta BPD gelişmektedir.

Indometazin ve cerrahi yolla duktusun kapatılması pulmoner fonksiyonları düzeltirken, BPD sıklığını etkilememektedir (26).

4-Barotravma/ volutravma: Surfaktan eksikliği nedeniyle havalanmayan terminal bronşiol ve alveolleri açmak için yüksek basınçlı ventilasyon gerekir. Kısa süreli de olsa respiratuar distres sendromlu bebeklere uygulanan pozitif basınçlı mekanik ventilasyon barotravma, aşırı tidal volümle ventilasyon volutravma etkisiyle akciğer hasarına yol açmaktadır. Yüksek tidal volüm ve düşük “positive end expiratory pressure” (PEEP) ile ventilasyon, akciğerlerin fazla havalanması ve şişmesi ratlarda sitokin salınımını artırmakta, akciğer ödemeine yol açmaktadır. Yetişkin akut respiratuar distres sendromunda (ARDS) düşük tidal volüm, yüksek PEEP’le ventilasyon tedavisi yaşam süresini artırmaktadır. Erken nazal CPAP, entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimini azaltarak; “senkronize intermittent mekanik ventilasyon” (SIMV) ve “High frequency ventilation” (HFOV, HFJV), permisif hiperkapni daha az akciğer hasarı ve KAH’a yol açmaktadır (26).

Baro/volutravmanın olumsuz etkileri surfaktanı eksik veya daha önceden inflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde daha belirgindir. Barotravma/ volutravma ile akciğerlerde oluşan aşırı gerilme, endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa, bu da nötrofillerin pulmoner dolaşımında tutulmasına ve inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açar. Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin -1(İL-1), intörlökin-6 (İL-6) ve bu sitokinlerin seviyeleri 2 saat içerisinde artmış olarak bulunmuştur (7). Öte yandan endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği ve akciğer sıvısında artış saptanır.

Respiratuar distres sendromunda mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile beraber plazma protein sistemleri aktive olur ve koagülasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bunların sonucunda alveolokapiller membran etkilenir, aktive nötrofiller ve trombositler pulmoner vasküler yatağa sekestre olur; böylece inflamasyon tetiklenir (36,37). Zedelenen akciğer dokusunda VEGF salgılanması da bozulacağı için vasküler gelişim de inhibe olur (38).

5-Oksidatif stress: Biyolojik olaylarda görev alan serbest oksijen radikalleri (SOR), hücrelerde mitokondriyal solunum, enzimatik olaylar ve fagositoz sırasında fizyolojik olarak oluşur ve antioksidan yapımı ile dengelenir. Hiperoksi, reperfüzyon, inflamasyon ve antioksidan yetersizliğinde süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil ($OH\cdot$), peroksit (LOO) ve hidroperoksil (LOOH) radikalleri ve nikrit oksit (NO) gibi radikaller artar

ve lipid peroksidasyonu, protein nitasyonu, nükleik asitlerin ve karbonhidratların parçalanması, mitokondrial hasar yoluyla hücrelere zarar verir. RDS nedeniyle yüksek konsantrasyonda oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan, enfeksiyona bağlı inflamasyon nedeniyle reaktif oksijen üretimi artan prematürede, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyan peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ve vitamin C, E, glutatyon, serüloplazmin gibi serbest radikal yakalayıcıların eksikliği nedeniyle BPD riski artmaktadır. Hiperoksi, epitel ve endotel hücre hasarına, mukosilyer aktivitenin bozulmasına, inflamasyona, kollajenaz aktivitesini artırarak doku yıkımı ve fibrozise, sürfaktan yapım ve fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (26,39). Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklere göre bile daha fazla serbest demir bulunur (5). Oksidan stresin akciğerdeki patolojik etkileri matriks metalloproteinleri aracılığı ile fibrozis ve klinik sonucu BPD'dir (39,40).

6-Beslenme: Genel olarak yetersiz beslenme, özellikle proteinden fakir beslenme prematürelerde oksidatif strese bağlı akciğer hasarını artırmaktadır. Poliansatüre yağ asitlerinin BPD'den koruyucu etkisinden bahsedilmişse de, bu etki klinik olarak gösterilememiştir (27). Lipid preparatlarındaki toksik lipid peroksidasyon ürünlerinin varlığı bunun nedeni olarak düşünülmüştür. Poliansatüre yağ asitlerinden zengin besinler oksijen toksisitesine karşı koruyucu olabilir. Epitel onarımındaki rolü iyi bilinen vitamin A'nın prematürelerde düşük olduğu ve vitamin A eksikliğinin BPD riskini artırdığı savunulmaktadır. Vitamin A eksikliği çeşitli mekanizmalarla (hasarlı akciğerin iyileşmesinde gecikme, artmış siliya kaybı, artmış skuamoz hücre metaplazisi, azalmış alveol sayısı, enfeksiyona hassasiyetin artması) BPD riskini artırmaktadır. Vitamin A eksikliğinde histopatolojik değişiklikler BPD'ye çok benzemektedir. Vitamin A verilen bebeklerde BPD riskinde küçük ama anlamlı bir düşüş saptanmıştır (41).

7-Genetik: Genetik faktörlerin BPD gelişiminde rol oynadığı ve özelliklerin çevresel faktörlerle birleşince BPD riskini artırdığı düşünülmektedir. Erken gestasyonel yaştaki prematürlerde bile bazı ailelerin bebeklerinde diğerlerine göre akciğer matürasyon seviyesinde farklılıklar olabilir. Ailede astım veya reaktif havayolu hastalığı varlığı bebek için ek bir risk faktörüdür. BPD'li hastalarda ailede kuvvetli astım öyküsünün sık bulunması anormal havayolu reaktivitesine genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir (42). Sürfaktan proteinleri sürfaktan aktivitesi ve doğal konakçı savunmasında rol oynar. Sürfaktan protein B

genindeki intron 4 mutasyonu ve sürfaktan protein C genindeki dominant mutasyon BPD ile ilişkili bulunmuştur (42, 43).

8-Antenatal faktörler: Bazı prematüre bebeklerde doğumda RDS olmadığı halde neden daha sonra BPD geliştiği antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. En önemli iki faktör antenatal glukokortikoid uygulaması ve antenatal inflamasyon/ infeksiyon varlığıdır. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonunun sağlandığı, böylece RDS'nin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (44).

9-Respiratuar distres sendromunun şiddeti: Sürfaktan eksikliğinde alveoller kollabe olmakta, yüzey gerilimi artmakta, alveolleri doldurmak için daha fazla basınç ihtiyacı duyulmaktadır (45).

10-Erkek cinsiyet: 3. trimesterde erkek fetusların akciğer olgunlaşması kız fetuslara göre 1 hafta geriden gelmektedir. Bu durumun androjenik hormonların etkisi sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Erkek bebeklerde bu nedenle RDS daha sık görülmektedir (45).

Klinik Bulgular ve Tanı

Kronik akciğer hastalığı olan bebeklerin çoğu çok immatür doğmuştur ve 2-3 aylık olduklarında oksijen tedavisine karşın hala dispneiktirler ve kilo alamazlar. Bunlardan BPD'li olan ağır şekillerde ödem, sağ kalp yetersizliği bulguları ve bronkospazm vardır. Solunum eforunun kronik artışına bağlı "Harisson sulkusu" gibi bulgular olabilir. Büyüme geriliği giderek daha belirgin olur ve tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları nedeniyle solunum fonksiyonları daha da bozulur. Sekresyonlar sıktır ve kronik karbondioksit retansiyonu vardır. Devam eden pulmoner sorunlu hastalarda trakeomalazi veya bronkomalazi gibi trakea ve/veya bronş anomalileri sıktır. Hasta büyüdükçe genellikle bu anomaliler düzelir, nadiren cerrahi girişim gerekebilir. Bulber disfonksiyon, gastroözofageal reflü nedeniyle beslenme bozuklukları ve aspirasyon sıktır (46).

Ağır kronik akciğer hastalığı olan hastalarda radyolojik görüntü 4 evre gösterir: Northway'e göre hastalık dört evrede tanımlanmıştır (Tablo 6) (1, 17, 47).

Tablo 6. Northway'e göre kronik akciğer hastalığının evreleri (1, 17, 47)

Evre 1 (1-3 gün): Klinik olarak RDS bulguları vardır. Akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları görülür.
Evre 2 (4-10 gün): Oksijen gereksiniminde artma, retraksiyon ve raller gözlenir. Grafide hava bronkogramları, opak sahalar, genellikle intertisyel hava vardır.
Evre 3 (11-30 gün): Klinikte oksijene bağımlılık devam eder. Bronkospazm, PDA, konjestif kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. Grafide hiperinflasyonun olduğu kistik alanlar ve atelektazi vardır.
Evre 4 (>30 gün): Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şeklinde seyreder. Fıçı göğüs oluşur. Ekspirasyon zamanı uzamıştır, ekspiratuar “wheezing” bulunur. Daha sonra kor pulmonale, sık solunum yolu enfeksiyonu, gelişme geriliği görülebilir. Akciğer grafisinde konsolidasyon ve aşırı inflasyon vardır.

RDS: Respiratuar distres sendromu; **PDA:** Patent duktus arteriyozus

Orjinal tanımda bu evreler bulunmasına rağmen pratikte evreler arası geçişleri takip etmek zordur. Bu nedenle Toce ve ark. (48) daha net tanımlar sağlayabilmek amacıyla radyolojik skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Tablo 7'de radyolojik skorlama sistemi verilmiştir (48).

Kronik akciğer hastalığı tanısı öykü, klinik ve röntgen bulgularına göre konur ve zor değildir. Wilson-Mikity sendromu olanlarda erken dönemde normal röntgen görüntüsü vardır. Pulmoner interstisyel amfizem radyolojik olarak her iki duruma benzer, ancak bu lezyonlar genellikle geçicidir, iki hafta içinde kaybolur viral pnömoni, aspirasyon sorunları, kistik fibröz, idiopatik pulmoner fibroz (Hamman-Rich sendromu) ve pulmoner venöz dönüş anomali gibi diğer nadir durumlar öyküyle ayırdedilebilir (46).

Tablo 7. Kronik akciğer hastalığında radyolojik skorlama sistemi (48)

Radyolojik bulgu	0	1	2
Kardiyovasküler bozukluklar	Yok	Kardiyomegali	Büyük kardiyomegali Sağ ventrikül hipertrofisi Genişlemiş pulmoner arter
Aşırı havalanma (ön+arka kaburga sayısı)	≤14	14,5-16	≥16,5 veya düzleşmiş diyafram
Amfizem	Fokal bölge yok	Dağınık, küçük radyolusen bölgeler	Birden fazla büyük bül
Fibrozis veya interstisyel bozukluklar	Yok	Belirgin interstisyel alan birkaç tane anormal bant şeklinde dansiteler	Yoğun fibrotik bantlar
Subjektif görünüm	Hafif	Orta	Ağır

Tedavi

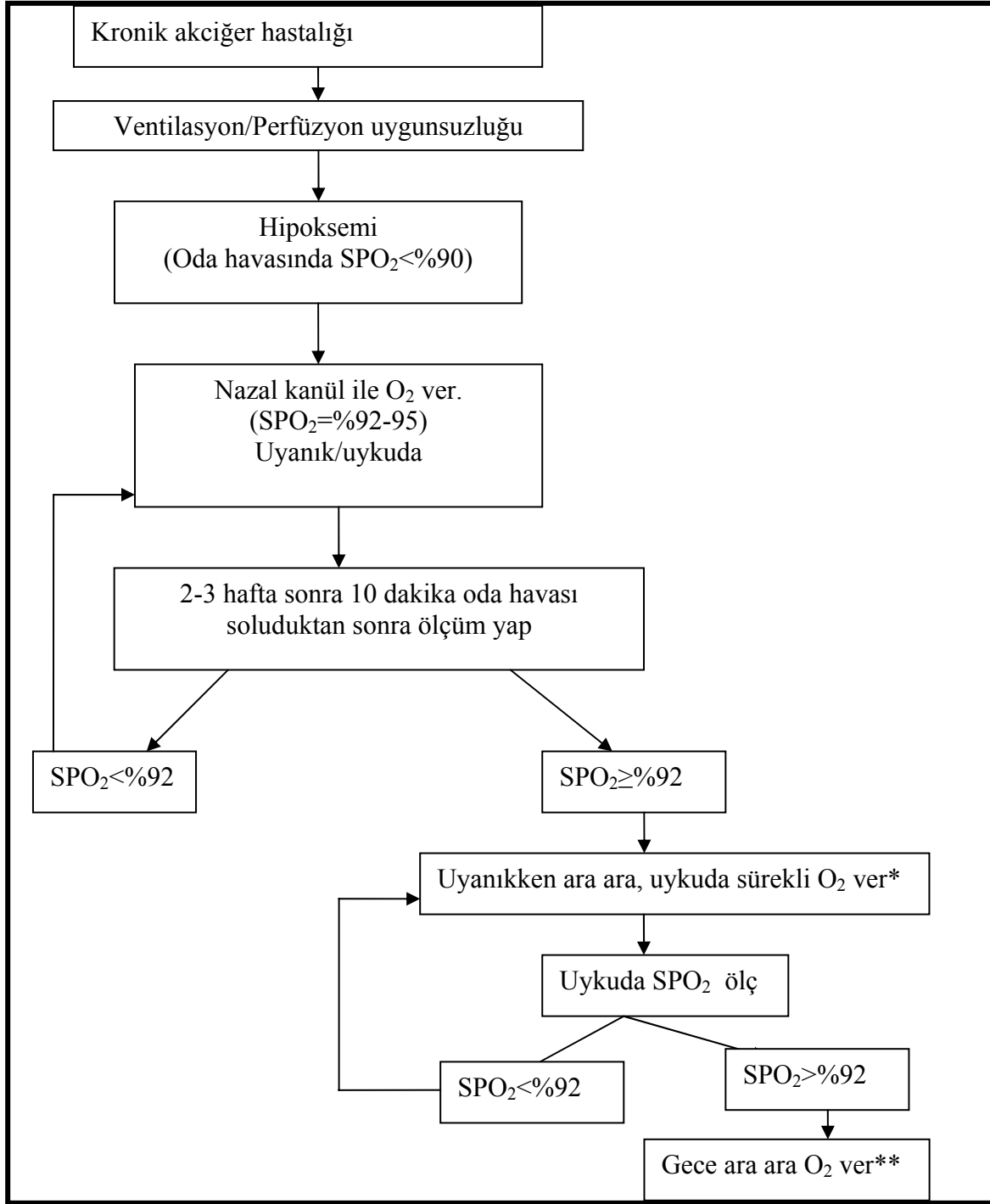
Kronik akciğer hastalığı aşırı prematürelilik ve solunum yetmezliğinin kaçınılmaz sonucu mudur, yoksa KAH'a giden yol postnatal tedavilerle kesibilir mi sorusuna yanıt henüz kesin olarak verilebilmiş değildir. Gelişiminde birçok faktörün rol oynadığı KAH'ın günümüzde etkin bir tedavisi yoktur. Hastalığa yol açacak faktörlerin engellenmesi önemlidir.

1-Mekanik Ventilasyon: Hiperventilasyon ve hipokarbiden kaçınılmalı, büyük tidal volümlerle yavaş hızda solunum tercih edilmelidir. Kan gazları optimal düzeyde tutulmalı (pH: 7.25-7.40, pCO₂ 45-55mmHg, pO₂ 55-70 mmHg); kapiller kan ile pH ve pCO₂, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu (SaO₂) izlenmelidir. Yeterli havayolu basıncı sağlanmalı, oksijen konsantrasyonu % 50'nin (FiO₂<0.5) altında tutulmalıdır. "Peak inspiratory pressure" (PIP)<15, "Fractioned Inspired Oxygen" FiO₂<0.4, ventilatör hızı 10-20'ye azaltılınca ekstübasyon düşünülmelidir.

Erken nazal CPAP mekanik ventilasyon süresini kısaltmakta, ekstübasyonu kolaylaştırmakta; senkronize mekanik ventilasyon ve HFV'nin erken uygulanması KAH sıklığı ve ağırlığını azaltmaktadır (26).

2-Oksijen tedavisi: Kronik hipoksi KAH'lı prematürelde pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açmakta; oksijen, endojen NO yapımını uyararak pulmoner vazodilatasyon sağlamaktadır. KAH'ın tedavisinde hipoksi ve hiperoksiden sakınılmalıdır. İdeal olarak KAH'lı bebeklerde Po₂ basıncı 55-70

mmHg, SaO₂ %92-96 arasında tutulmalıdır. Yüz üstü pozisyon hipoksik epizodları azaltarak SaO₂'yi artırırken, oksijen taşıma kapasitesini artırmak için sık transfüzyon uygulanmasının etkisi tartışmalıdır. KAH'lı bebekler evde oksijen tedavisi almak üzere taburcu edilebilir (Şekil 3) (29).



Şekil 3. Kronik akciğer hastalığındaki oksijen tedavisi (29)

sPO₂: SPOT oksijen satürasyonu.

* Diüretik ve steroidler kesildikten sonra oksijen tedavisini kes.

** Eğer kilo alımı yeterli değilse (<15-30 gr/gün) uyanık/uyurken nazal kanül ile oksijen tedavisine tekrar başla.

3-Beslenme: Metabolik gereksinimleri artan KAH'lı bebeklere doku tamiri ve büyüme için optimal besin desteği sağlanmalıdır. IV nütrisyon hayatın ilk 1-2. günü başlamalı, yavaş yavaş artırılarak 3.5 g/kg protein, 3 g/kg lipid düzeyine ulaştırılmalıdır. Pulmoner ödemi önlemek için sıvı kısıtlanamıyorsa diüretik kullanılmalıdır. Enteral beslenenlerde günlük 10-30 gr ağırlık artışı sağlayacak şekilde 120-140 kal/kg zenginleştirilmiş anne sütü veya prematüre maması verilmelidir. Doku tamiri için A vitamini, antioksidan enzim fonksiyonlarını artırmak için eser element, furosemid alanlarda uygun kemik mineralizasyonu için kalsiyum, fosfor desteği sağlanmalıdır (26).

4-Diüretikler: KAH'lı bebeklerde sıvı yüklenmesini önlemek için furosemid kullanılır. Daha az etkili olan tiazid grubu diüretiklerin aldosteron antagonisti spiranolaktanla birlikte verilmesinin yararı tartışmalıdır. Elektrolit bozukluğu ve alkalozi önlemek için potasyum klorür (KCl) tedaviye eklenmelidir. Diüretiklerin kısa süre uygulanması pulmoner mekanikleri olumlu etkilerken uzun süreli etkileri bilinmemektedir (26).

5-Nitrik Oksit Tedavisi: Yakın zamanlarda inhale nitrik oksit tedavisinin KAH insidansını ve KAH'dan ölümü azalttığına ve nörogelişimsel sonuçları düzelttiğine dair çalışmalar vardır (49). Buna karşın özellikle 1500 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip olan prematürelde inhale nitrik oksit tedavisini başarısız olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (50).

6-Bronkodilatörler: KAH'daki reversibl bronkospazmın tedavisinde spesifik 2 agonist bir ilaç olan albuterol tercih edilmektedir. Aerosol formda albuterol 4 saat süreyle bronşial kas gevşemesi yaparak pulmoner rezistansı azaltmaktadır. Yan etkileri hipertansiyon ve taşikardidir. Asetilkolin inhibitörü atropin, muskarinik antagonist ipratropium ile kafein, teofilin gibi metil ksantinler de bronkodilatör etkilidirler (26).

7-Kortikosteroidler: Geniş spektrumlu antiinflamatuvar etkileri nedeniyle glukokortikoidler BPD'nin önlenmesi ve tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Farklı doz ve sürede uygulanan profilaktik erken (<4 gün), orta (7-14 gün) ve geç (≥3 hafta) sistemik deksametazon tedavileri ekstubasyonu kolaylaştırması, PDA, pulmoner hava kaçağı, oksijen süresi, KAH ve mortaliteyi azaltmasına rağmen; hiperglisemi, hipertansiyon, gastrointestinal ve intrakranial kanama, perforasyon, periventriküler lökomalazi, serabral palsi, gelişme

geriliği, ağır retinopati gibi yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Kortikosteroidler doza bağlı olarak, özellikle glukokortikoid reseptörlerinin bol bulunduğu hipokampusta nöron dejenerasyonuna, radial glia yapımını inhibe ederek nöronal migrasyon anomalilerine ve miyelinizasyonda azalmaya yol açmaktadır. Nöron hasarının glukokortikoidlere değil, deksametazondaki stabilizasyonu sağlayan sülfite bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Birliği (2002) KAH'nın önlenmesi ve tedavisinde rutin sistemik kortikosteroid tedavisini önermemekte; maksimal ventilatör ve oksijen bağımlılığı olan, sistemik kortikosteroid kullanılmazsa yaşamayacağı düşünülen bebeklerde, birinci aydan sonra, düşük dozda (0.1-0.2 mg/kg/gün) başlanmasını, dozun 2-3 günde bir % 50 azaltılmasını ve toplam tedavi süresi 5-7 gün olacak şekilde kesilmesi tavsiye edilmektedir (26, 51).

Komplikasyonlar ve Prognoz

Kronik akciğer hastalığının ağır şekillerinde komplikasyonlar büyüme geriliği, psikomotor retardasyon ve uygulanan tedavinin yan etkileri olan nefrolitiazis, osteopeni ve subglottik stenozdur.

Bu hastalar sık olarak oksijen, diüretik ve bronkodilatör tedavi ile taburcu olur. Taburcu olmadan oksijen gereksinimi ortadan kalkan hastalarda prognoz daha iyidir. Uzun süreli ventilasyon, kor pulmonale ve bir yıldan uzun süren oksijen bağımlılığı kötü prognoz işaretleridir (46).

Mortalite % 10-25 arasında değişmektedir. Altı aydan uzun ventilatörde kalanlarda mortalite en yüksektir. Kardiyorespiratuar yetersizlik ve infeksiyon en sık ölüm nedenleridir (46).

Korunma

Kronik akciğer hastalığının en etkin korunma yöntemi, prematüreliliğin önlenmesidir. Gestasyon yaşının 1-2 hafta hatta birkaç gün uzatılabilmesi bile KAH riskini etkilemektedir. Doğum kaçınılmazsa 24-48 saat önce antenatal steroid uygulanmasının RDS sıklığını ve BPD'nin sıklık ve şiddetini azalttığı bildirilmektedir. Ancak antenatal uygulanan steroidlerin alveolarizasyon ve akciğer büyümesine negatif etki ederek normal akciğer gelişimini bozduğu ve RDS sıklığını azaltırken BPD görülme oranını arttırdığı iddia edilmiştir (44). Yine aynı şekilde antenatal infeksiyonların RDS riskini azaltırken BPD riskini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle antenatal ve postnatal infeksiyonların önlenmesi çok önemlidir. BPD geliştiren

bebeklerde RSV profilaksisi ve influenza aşısı bebeği akut ataklardan koruyabilir. Doğumda etkili canlandırma ve erken CPAP uygulanması entübasyon gereksinimini ve akciğer hasarını azaltabilir. Mekanik ventilasyon uygulanmasında volütütravmayı önlemek için mümkün olan en küçük tidal volümü vermek, pO_2 yi 50-70 mmHg, $PaCO_2$ yi 45-55 mmHg sınırlarında tutmak ve alveollerin her respiratuvar siklusta kollabe olmasını engellemek için yeterli PEEP kullanmak BPD riskini azaltabilir (52). Yüksek frekanslı ventilasyon ve inhale NO tedavisinin akciğer hasarını azaltıcı etkisi kesin olarak gösterilememiştir. PDA'nın önlenmesi için sıvı kısıtlaması, semptomatik PDA'nın hemen kapatılması ve yeterli beslenme BPD'nin önlenmesinde önemli faktörlerdir.

EOZİNOFİLLER

Eozinofil, genellikle iki loblu nükleusu bulunan ve stoplazmasında eozinofilik boyanan granüller taşıyan bir lökositir (Şekil 4). (CD) 34+ kemik iliği prekürsör hücrelerinden köken alan eozinofillerin, çoğalması, olgunlaşma ve kemik iliğinden serbest bırakılması “Granulocyte macrophage colony stimulating factor” (GM-CSF), İL-3 ve İL-5 tarafından olmaktadır. Astımda en önemli etkili hücre olduklarına inanılır, bu nedenle astım “Kronik Eozinofilik Deskuamatif Bronşit” olarak da adlandırılmaktadır. Paul Ehrlich'in eozinofilleri 1789 yılında tanımlamasından sonraki yıllarda yapılan çok sayıdaki çalışmada, astımlı hastaların kan, balgam ve dokularında eozinofillerin arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda ise ağır astımlıların yanı sıra, hafif astımlılarda da bronkoalveolar lavaj sıvısında ve bronş biyopsilerinde eozinofillerin arttığı saptanmıştır. Steroid tedavisi ile bronş biyopsilerinde görülen eozinofil infiltrasyonunda azalma olduğu bilinmektedir (53-55).

Eozinofiller içerdikleri enzimlerle bir süre sonra histamin salınımını baskılama ve “platelet aktive edici faktör” (PAF) ile “Lökotrien” (LT) 'leri etkisizleştirme gibi işlevleriyle allerjik yanıtı sınırlayıcı bir etki de gösterirler. Dolaşımdan hava yollarına geçen eozinofiller aktive olduğunda çeşitli enzim, protein ve mediatörler salgılayarak doku hasarına neden olurlar. Eozinofiller, sitoplazmalarında eozinle boyanan ve sayıları 200 kadar olan kristalloid granüller içerirler (56-58). Granüle merkezi olarak yerleşmiş bir kristal özdek (internum) bulunur ve kristal argininden zengin bir protein olan major bazik protein (MBP) içerir. Bu protein total granül proteininin %50'sini oluşturur ve granülün eozinofilik boyanmasına neden olur. Özdeki çevreleyen az yoğun kısım ise eksternum veya matriks olarak isimlendirilir (56). Matrikste diğer üç eozinofil granül proteini, ECP, eozinofil peroksidaz (EPO) ve EDN

bulunur. Ek olarak, olgun eozinofillerde depolanmış asit fosfataz ve aril sülfataz içeren küçük granüller mevcuttur (56-58).



Şekil 4. Eozinofil hücresi (53)

Major Bazik Protein

En fazla bulunan katyonik proteindir. Düşük düzeylerde bile solunum epitel hücrelerine karşı toksik etkisi olup bronşlarda kalıcı epitel hasarına ve silya işlevsizliğine neden olur (53, 54). Ayrıca tümör hücreleri ve parazitlere karşı da sitotoksik etki gösterebilmektedir (59, 60). Major bazik protein (MBP) trombositlerden 5-hidroksitriptamin ve diğer bioaktif maddelerin salgılanmasına neden olur (58).

Eozinofilik Peroksidaz

H₂O₂ ve halid iyonları (klorid,bromid vs.) varlığında ya da tek başına parazitler, tümör hücreleri ve konak hücrelerine karşı toksik etkileri vardır. Ayrıca mast hücre degranülasyonunu potansiyalize eder (53,55,58).

“Eosinophilic Cationic Protein”

Eozinofil granülositlerinde ribonükleaz aktivitesi ile oluşan memeli hücreleri için son derece sitotoksik bir üründür. T hücrelerinin alt grubu olan Th2 lerin farklı uyaranlar ile birlikte çalışmalarından sonra salgılanırlar. ECP sitotoksik etkisini bronş epitel hücrelerine göstererek burada yıkıma neden olur. Bunun sonucunda morfolojik değişimler oluşur. Örneğin; ana membrandaki kalınlaşma, epitelyum hücrelerindeki yıkım, bronşların düz

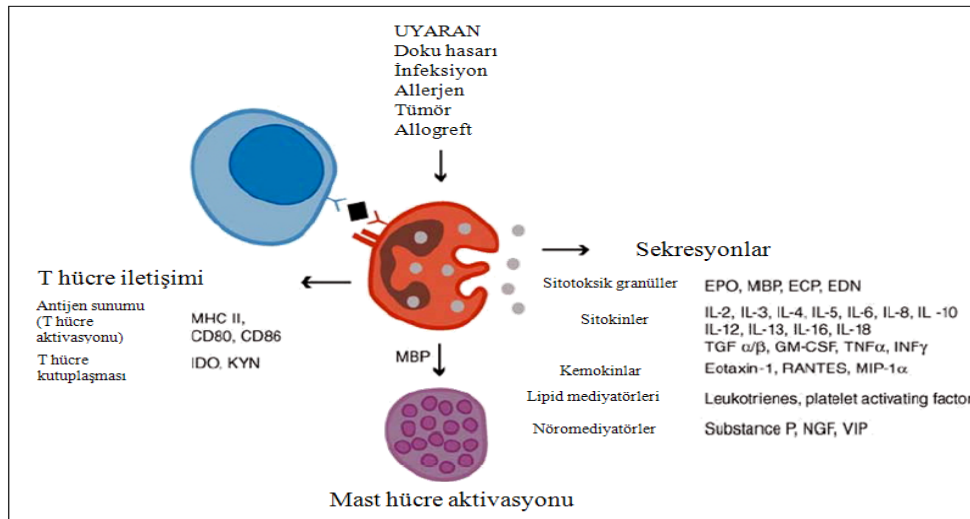
kaslarında hipertrofi vs. (61-63). ECP aynı zamanda mast hücreleri ve bazofillerden histamin salgılatarak astım patogenezi daha da karmaşık bir hale getirir. İmmünregülasyonda rol alan T hücre fonksiyonunda ve antikor yapımında değişikliğe neden olur (64, 65).

“Eosinophil Derived Neurotoxin”/ Eozinofil Protein X

Son derece güçlü bir nörotoksik medyatör olup astım krizlerinde seyrek de olsa görülen geçici paralizilerden sorumludur.

Aktive eozinofillerden yukarıdaki granül proteinlerin yanında Lökotrien (LT)C₄, LTB₄, “15 hidroksieikosatetraenoik asit” (15-HETE), PAF, prostoglandin (PG) E₁, PGE₂ ve tromboksan (TX)B₂ gibi membran kaynaklı mediatörler de açığa çıkmaktadır. İnflamasyonda görev alan çok sayıda sitokin; transforming growth factor alfa (TGF-alfa), transforming growth factor beta (TGF-beta), GM-CSF, İL-1, İL-2, İL-3, İL-4, İL-5, İL-6, İL-8, İL-10 ve “regulated on activation normal T expressed and secreted” RANTES gibi aktive eozinofiller tarafından oluşturulmaktadır (56-58). Eozinofil hücresi salgıları Şekil 5’ de gösterilmiştir (57).

Eozinofillerin aktive olması ile açığa çıkan katyonik proteinler hücre hasarı yaparken, salgılanan sitokin, kemokin ve lipid mediatörler inflamasyonu oluşturabilirler ve inflamasyon kaskatını arttırırlar.



Şekil 5. Eozinofil hücresi salgıları (57)

EPO: Eozinofilik peroksidaz, **MBP:** Major bazık protein, **ECP:** Eozinofil katyonik protein, **EDN:** Eosinophil derived neurotoxin, **İL:** İnterlökin; **RANTES:** Regulated on activation normal T expressed and secreted, **TGFα/β:** transforming growth factor alpha /beta, **GM-CSF:** Granulocyte macrophage colony stimulating factor, **TNF-α:** Tumor necrosis factor-alpha; **INF γ:** İnterferon gama; **MIP 1α:** Makrofaj inflamatuvar protein; **NGF:** Nerve Growth Factor; **VIP:** Vazoaktif intestinal peptit; **MHC:** Major histocompatibility complex; **CD:** Clusters of differentiation; **IDO:** İndolamin 2,3 deoksigenaz ; **KYN:** Kinürenin

“EOSINOPHIL DERIVED NEUROTOXIN”

İnsan eozinofil granüllerinin içinde ECP ile birlikte RNAaz süper familyasına ait olarak tanınan EDN (66,67) dahil olmak üzere birçok antimikrobiyal protein bulunmaktadır (68). EDN 1981’de saf olarak elde edilmiş (66) ve geni 1987’de klonlanmıştır (68,69). Üç boyutlu yapısı, X-ray kristalografi ile çözülmüştür (70). Nörotoksik etkisinin yanı sıra (66), EDN’nin tek zincirli RNA virüslerine karşı konak savunmasına katkıda bulunduğu, özellikle in vitro respiratuvar sinsisyal virüse karşı (71,72) antiviral aktivitesi olduğu gösterilmiştir (73). Yakın zamanda EDN’nin allojenik mikst lenfosit reaksiyonu supernatantında kısmen “Human immunodeficiencyvirus type 1 ” (HIV-1) inhibitör aktivitesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (74). Ancak EDN’nin nötrofil, bazofil/ mast hücrelerinin granüllerinde elde edilen diğer birçok antimikrobiyal proteinde olduğu gibi lökositler için kemotaktik aktivitesinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Son dönemde KAH gelişen ve gelişmeyen prematüre yenidoğanlarda yapılan incelemelerde birçok vakada kronik astımla sonuçlanan, eozinofil sayılarında ve KAH’lı olmayan yenidoğanlara kıyasla KAH’lı yenidoğanların periferik kanlarında ECP konsantrasyonlarında anlamlı artışa ek olarak idrarlarında anlamlı oranda artmış EDN konsantrasyonları saptanmıştır (75). Benzer anormallikler astımlı daha büyük yaşa sahip çocuklarda da görülmüştür. Bundan başka, araştırmacılar hem periferik kandaki eozinofili hem de FEV₁ deki düşüşle birlikte idrardaki EDN’nin artışları arasında karşılıklı ilişki kurmuşlardır (75). 6-17 yaş arasında astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada ECP ve EDN konsantrasyonlarının hastalığın ciddiyetini ile korele olduğunu gösterilmiştir (76).

Ayrıca atopik astımı bulunan çocuklarda, idrar EDN seviyelerinde hafif yükseklik görüldüğü bildirilmiştir (77). Rames ve ark. (78), astımlı çocuklarda EDN seviyelerinin, ECP düzeylerinin iki katı kadar ve astımlı olmayan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Antiastringetik tedavi sonrasında, ya da alerjiden sakınma uygulamalarının ardından tedavi yönteminden bağımsız bir şekilde, idrar EDN seviyelerinde azalma görülmüştür (77,79, 80). ECP’de görülene benzer bir şekilde, besin alerjisi olan çocuklarda alerjen kısıtlayıcı diyet başlanması sonrasında, fekal EDN seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir (81).

HÜCRE YÜZEY ANTİJENLERİ

İmmün sistem hücreleri izole davranışlara sahip değildir. İşlevlerini yerine getirebilmek için birbirleriyle, endotelial ve stromal hücreleri de içeren birçok hücreyle, hücre matriksiyle ve çok sayıda suda-erir molekülle etkileşmek durumundadırlar. Hücre yüzey molekülleri, immün sistem hücrelerinin çevresiyle haberleşmesinde merkezi öneme sahiptir. Bu moleküllerin ilgili karışıtına bağlanmasıyla gerçekleşen değişim, hücre içi aracı moleküller ile çekirdeğe iletilir ve o hücrenin başkalaşım, aktivasyon, çoğalma ya da ölüm gibi davranışlarını belirler.

İlk “Human Leucocyte Differentiation Antigens” (HLDA) Çalışma Grubu 1982’de Pariste toplanmış o zamana kadar tanımlanmış antikorlar karşılaştırarak değerlendirmiştir. Birinci ve sonra gerçekleşen çalışma grubu toplantılarındaki ortak yaklaşım, üretilmiş antikorların çok sayıda laboratuvar tarafından kör olarak çalışılması ile değerlendirme yapılmasıdır. Bu yaklaşım, antikor özgüllüğü ve kullanılabilirliğinin bağımsız olarak onaylanması ve geçerli olmasını sağladığı için, geliştirilen antikorların araştırma, tanı ve tedavide güvenle kullanılmaları kuvvetle desteklenmiş olur.

“Human Leucocyte Differentiation Antigens” (HLDA) komitesinin çalışma yöntemi CD adlandırması açısından dünyanın her yerinde kabul gören bir gruplama yöntemidir. İmmünoloji ve immünoloji dışı alanlarda yüzey molekülleriyle ilişkili konularda yayınlanan tüm dergiler CD adlandırmasını kullanır. Amerika’da bir antikorun tedavi amacıyla kullanılma izninin alınabilmesi için o antikorun mutlaka HLDA çalışma grubu tarafından onaylı olması şartı aranmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası immünoloji Dernekleri Birliği, CD adlandırılmasının kullanılmasını bir zorunluluk olarak kabul etmiştir (82).

İlk çalışma grubu toplantılarında CD adlandırması sistemi, sadece hücre yüzey antijenlerinin adlandırılması için kullanılmaktayken 2004 yılından itibaren immün sistem hücrelerinin başkalaşımında görev yapması şartı ile hücre içi antijenlerin bir kısmının da adlandırılmasında kullanılmaya başlanmıştır. Ana odaktan fazla uzaklaşmamak için başkalaşım işlevi olmayan, sinyal ileti moleküllerini de kapsayan çok sayıda hücre içi protein CD adlandırılması sistemi dışında tutulmaktadır.

“Clusters of Differentiation” (CD) adlandırması benzer reaksiyon paternine sahip antikorların gruplandırılarak tek bir numara ile belirtilmesi, istatistiksel yöntem olarak da ‘Cluster’ analizi yapılması esasına dayanır. Özellikleri tamamlanmış CD1’den CD 350’ye kadar numaralanmış bu antikorlar, bugün araştırma, tanı, hastalık takibi ve tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (83).

Hücrelerin yerleşimleri, miktarları ve tanımlanmasında, hastalık ve sağlık durumlarındaki işlevlerin analizinde CD belirteçleri sayısız faydalar sağlar. Tablo 8’de antikorların belli başlı kullanım alanları gösterilmiştir (83).

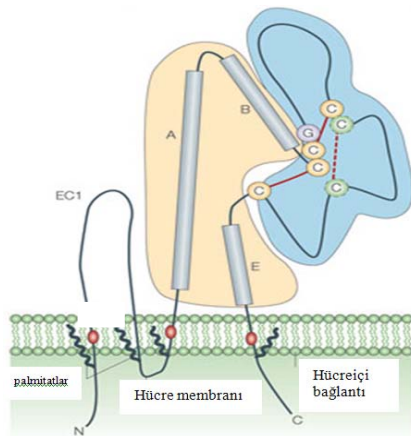
Tablo 8. Lökosit belirteçlerine karşı antikorların belli başlı kullanım alanları (83)

Uygulama	Özellik	Örnek
Tanımlama	Çok parametrelili, multipleks	Akım sitometrik hücre analizi (Lösemi/lenfoma tanı, takip)
Yerleşim	Çok parametrelili	İmmünohistoloji
Miktar	Çok parametrelili, multipleks	ELISA, CD34
Elde edilen	Çok parametrelili	Hücre ayırma, protein pürifikasyonu
Tedavi	Özgüllüğü, gücü	Organ nakli ve kanser tedavisinde örn: CD3

CD: Clusters of Differentiation; **ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay.

Hücre membranı bir iç ve bir dış yüzeye sahip asimetrik çift tabaka şeklinde bir yapıdır. Lipidler, proteinler ve az miktarda glikoprotein ve glikolipid yapısında karbon hidratlardan oluşur. Hücre yüzey antijenini oluşturan integral membran proteinleri lipid çift tabakayı geçer. En basit biçimde, bir integral protein bir hücre dışı, bir membran uzanma ve bir sitoplazmik bölge içerir. Membranı geçme bölgesi genellikle çok sayıda hidrofobik amino asit içeren bir alfa heliks yapısıdır. Bazı proteinler, bu bölgede yüklü amino asitler taşıyabilir. Hücre yüzey antijeninlerini genel görünümü Şekil 6 da gösterilmiştir (84).

Hücre yüzey antijeni (CD9) aktivasyon düzeyini yansıtan ve periferik kan eozinofillerinin üzerinde bulunan bir yüzey antijenidir (17). CD9 un biyolojik işlevi henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın, veriler hücre aktivasyonunun başlangıç fazında bulunabileceğini işaret etmektedir.



Şekil 6. Hücre yüzey antijenlerinin genel görünümü (84)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 2007- Şubat 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde takip edilen 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan tüm olgular ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Major anomali, ağır hipoksi, ağır kardiyovasküler hastalığı olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesinde yerel etik komite onayı alındı (Ek 1). Ailelere bilgi verilerek izin alındı (Ek 2). Çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (TÜBAP-888) olarak kabul edilip desteklendi (Ek 3).

Yenidoğan Ünitesine kabul edilen ve 34 gebelik haftasında veya öncesinde doğan tüm yenidoğanların prenatal, natal ve postnatal döneme ait bilgileri ebeveynlerden alınan öyküye, annenin hasta izlem kayıtlarına, hastanemizde doğmamışsa, dışarıdan gönderilen hastaların epikriz bilgilerine göre belirlendi.

Prenatal öyküde; anne yaşı, annede diyabet, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, antenatal kanama varlığı, gebelik için yardımcı üreme tekniği kullanılıp kullanılmadığı, çoğul gebelik olup olmadığı, tokoliz uygulaması, antenatal steroid uygulaması, doppler kan akımı çalışmaları, nonstres test sonuçları araştırıldı.

Perinatal olarak doğum şekli, doğum yeri, Apgar skorları, cinsiyet, doğum ağırlıkları belirlendi.

Postnatal olarak yenidoğanların gebelik haftaları Ballard Skolama sistemi ile fizik ve nörolojik ölçütlere göre hesaplanarak belirlendi (85). Yenidoğanlar Lubchenco eğrisi üzerinde gebelik yaşları ve doğum tartılarına uygun olan intrauterin büyümelerine göre (AGA, SGA, LGA) tanımlandı (85). Yenidoğanların takipleri sırasında gelişen sorunları kaydedildi.

Postnatal sürfaktanın profilaktik olarak mı, tedavi edici olarak mı verildiği, kan gazı değerleri, mekanik ventilasyon tedavisi gerektirip gerektirmediği, mekanik ventilatöre bağlanma zamanı, mekanik ventilatörde kalma süresi, mekanik ventilatörde uygulanan maksimum PIP, PEEP, hız, FiO₂, oksijen tedavisi süresi, hava kaçağı sendromu gelişimi, ibuprofen, teofilin tedavisi, transfüzyon alıp almadığı, transfüzyon sayısı (eritrosit süspansiyonu), fototerapi alıp almadığı, fototerapi süresi, 1. ve 2. gün verilen sıvı miktarları, 1. ve 2. gün tartı alımları ve kayıpları, 1. ve 2. gün tartılarının doğum tartısına oranları, hastanede kalım süreleri, ölüm olup olmadıkları, ölüm günü kayıt edildi.

Prematüre bebeklerin RDS Tip 1, NEK, ROP, apne gibi diğer morbidite nedenleri de değerlendirildi.

Respiratuar distres sendromu Tip 1 tanısı klinik olarak, prematüre bebeklerde doğumdan sonra 4-6 saat içinde başlayan ve 24 saatten uzun süren taşipne, artan oksijen ihtiyacı, interkostal çekilmeler, inlemeli solunum olması ile koyuldu. Radyolojik olarak ise opak akciğer, ince granüler görünüm, hava bronkogramları bulguları olanlar şiddetli RDS kabul edildi (86). KAH tanısı gebelik yaşı, postnatal 28. gün ve/veya döllemeden sonra 36. haftadaki oksijen ihtiyacına göre koyuldu. Otuzikinci gebelik haftasından önce veya sonra doğan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde döllemeden sonra 36. haftada veya postnatal 4-8. haftada oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlandı (5). ROP tanısı uluslararası sınıflamaya (Evre 1-5) göre (87), NEK tanısı modifiye Bell sınıflamasına göre konuldu (88). Çalışmada Evre 2 ve 3 olanlar değerlendirilmeye alındı. Kesin sepsis tanısı hemokültürde üreme olması ile (89), apne tanısı 15-20 sn üzerinde solunum durması ve buna bradikardi ve renk değişikliğinin eşlik etmesi ile (90) konuldu.

Olgular üç grup olarak değerlendirildi.

Grup 1: KAH ve RDS geliştirmeyen grup

Grup 2: RDS gelişen ancak KAH gelişmeyen grup

Grup 3: KAH geliştiren grup

ÖRNEKLERİN ALINMASI VE ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmaya alınan tüm olgulardan postnatal 1, 7-10, ve 28. günlerde kan örneği alınarak EDN, CD9 ve eozinofil düzeyleri ölçüldü. Çalışmaya alınan bebeklerin tetkikleri hastaların haftalık rutin kontrollerinin olduğu günlerde bir ml venöz kan örneği olarak periferik venden alındı. Kan örnekleri serumu ayrıldıktan sonra -20°C'de saklandı. EDN

düzeyi Trakya Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında Immunodiagnostica (BİO-TEK EL309) cihazında ELISA kiti (7630, MBL, Nagoya, Japan) kullanılarak saptandı. Mikroplaklar 5 defa 250 µl yıkama suyu ile yıkandı. Her bir çukura 100 µl standart, örnek ve kontroller kondu ve plağın üstü örtülerek 1 saat oda sıcaklığında (18-26°C) bekletildi. Her çukur 5 defa 250 µl yıkama suyu ile yıkandı. Her çukura 100 µl konjugat kondu ve 1 saat oda sıcaklığında (18-26°C) bekletildi. Her çukur tekrar 5 defa 250 µl yıkama suyu ile yıkandı. Her çukura 100 µl substrat kondu ve karanlıkta 10-20 dakika oda sıcaklığında (18-26°C) bekletildi. Her çukura 50 µl durdurucu solüsyona konulduktan sonra 450 nm dalga boyunda ELİSA optik okuyucuyla okundu.

Serum yüzey antijeni düzeyi Trakya Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda akım ölçer kiti (Clone: ALB6: FTIC, Beckman Coulter INC. USA) ile akım ölçer cihazında (Beckman Coulter Inc. CA, USA) akım ölçer yöntemi ile saptandı. Bir kontrol tüpü ve bir çalışma tüpü hazırlandı. Kontrol tüpüne 5µg /L Ig G 1 FICT, çalışma tüpüne 5µg /L CD9 FICT üzerine 100 µg /L EDTA'lı tüpe alınan periferik kan ilave edildi. Tüpler akım ölçer cihazının hazırlama kabinine (TQPREP) kondu. 10 dakika inkübasyondan sonra hazırlanan tüpler akım ölçer cihazında CD9 protokolünde saydırıldı. Sonuçlar granülositer bölgeden kapılanarak tespit edildi. Serum eozinofil düzeyi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında (Beckman Coulter LH 750 ve LH 780) cihazında lazer yöntemi ve hücre büyüklük-küçüklüğü saptanarak ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLME

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım gösterenler için gruplar arası kıyaslamalarda varyans analizi ve post-hoc Tamhane ve Bonferroni testi normal dağılım göstermeyenler için ise kıyaslamalarda Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi kıyaslamalarda Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, değişkenler arası ilişki değerlendirilmesinde Spearman ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. KAH la ilişkili olan bağımsız risk faktörleri stepwise lojistik regresyonla değerlendirildi, EDN ve CD9 düzeyi için Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile cut-off değerleri hesaplandı. Niteliksel verilerde Pearson χ^2 testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Tüm istatistikler içim anlamlılık sınırı $p<0.05$ alındı.

BULGULAR

Bu çalışma, Kasım 2007-Şubat 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde takip edilen 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgular üç grup olarak değerlendirildi. 1-KAH ve RDS geliştirmeyen grup (Grup 1; 15 olgu), 2- RDS gelişen ancak KAH gelişmeyen grup (Grup 2; 20 olgu), 3- KAH geliştiren grup (Grup 3; 25 olgu). Grup 3'deki 25 olgunun 8 (%32) 'i hafif, 11 (%44) 'i orta, 6 (%24) 'sı ağır tip KAH idi.

OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Ortanca gebelik haftalarına göre değerlendirildiğinde; Grup 1'de ortalama gebelik haftası 34 hafta (minimum- maksimum; 32-34), Grup 2'de 32 (29-34) hafta, Grup 3'de 30 (27-33) hafta idi. Üç grup arasında gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). Grup 3'de ortalama gebelik haftası Grup 2 ve Grup 1'e göre anlamlı derecede küçüktü (Şekil 7) (Tablo 9).

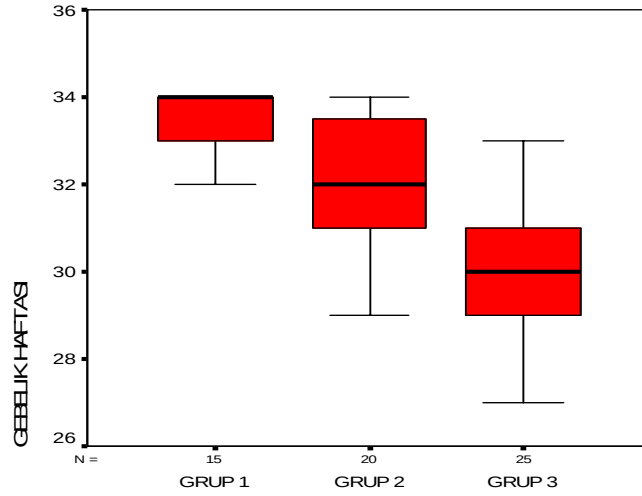
Olgular cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde; Grup 1'deki olguların 8 (% 53,3)'i kız, 7 (% 46,7)'si erkek, Grup 2'deki olguların 12 (% 60)'si kız, 8 (% 40)'i erkek, Grup 3'deki olguların 12 (% 48)'si kız, 13 (% 52)'ü erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,73$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

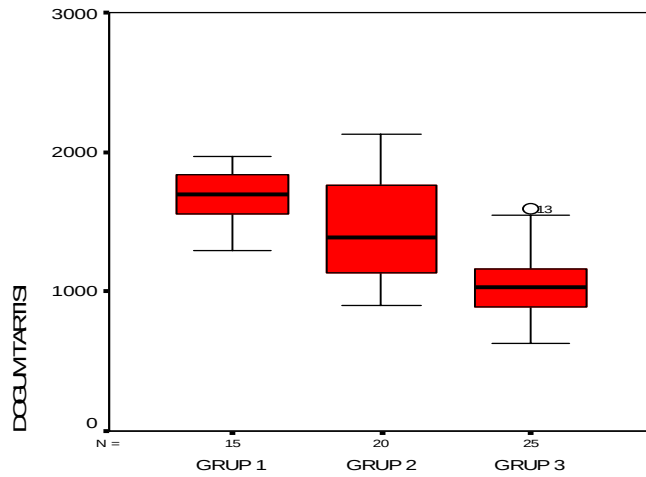
	Grup 1(n=15)	Grup 2(n=20)	Grup 3(n=25)	P
Gebelik haftası*	34 (32-34) ‡	32(29-34)	30(27-33)	0,00[#]
Doğum ağırlığı**	1681±198 ^{##}	1428±371	1057±245	0,00[#]
Cinsiyet (E)	7 (% 46,7)	8 (% 40)	13 (% 52)	0,73 ^{##}
AGA***	1 4 (%93,3)	16 (% 80)	15 (% 60)	0,05^{##}
SGA***	4 (% 6,7)	4 (% 20)	10 (% 40)	
Doğum Şekli (NSVY)***	2 (%13,3)	6 (% 30)	7 (% 28)	0,48 ^{##}
Doğum yeri(TÜTF)***	14 (% 93,3)	18 (% 90)	23 (% 95,8)	0,75 ^{##}
Ölüm***	0	0	2 (%8)	-
Ölüm günü			114±7	-

SGA: Smallfor gestational age; AGA: Appropriate for gestational age; NSVY: Normal spontan vajinal yol; TÜTF: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.

*Ortanca, minimum-maksimum; ‡Mann Whitney U testi, Grup 3 ile Grup 2 ve Grup 1 kıyaslandığında; p=0,000, p=0,000 #Kruskall Wallis Varyans Analizi; **Ortalama±SD; ## Mann Whitney U testi, Grup 3 ile Grup 2 ve Grup 1 kıyaslandığında; p=0,000, p=0,000 ##Pearson χ^2 analizi; ***Olgu sayısı (%).

**Şekil 7. Grupların gebelik haftalarına göre dağılımı**

Ortalama doğum tartısı Grup 1’de 1681±198 gram, Grup 2’de 1428±371 gram, Grup 3’ de 1057±245 gramdı. Gruplar arasında doğum tartısına göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,00). Grup 3’deki olguların doğum tartıları diğer gruplara göre anlamlı oranda düşüktü (Şekil 8) (Tablo 9).



Şekil 8. Grupların doğum tartılarına göre dağılımları

Olgular doğum şekli açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’deki 13 olgu (% 86,7) sezaryan, 2 (%13,3) olgu normal spontan vajinal yol (NSVY), Grup 2’deki 14 (% 70) olgu sezaryan, 6 olgu (% 30) NSVY, Grup 3’deki 18 (% 72) olgu sezaryan, 7 olgu (% 28) NSVY ile doğurtulmuştu. Her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,48$) (Tablo 9).

Olgular doğum yeri açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’deki olguların 14 (% 93,3) ’ü fakültemizde, 1 (%6,7)’i çevre hastanelerde, Grup 2’deki olguların 18 (% 90)’i fakültemizde, 2 (% 10) ’si çevre hastanelerde, Grup 3’deki olguların 1’i hakkında kesin bilgi olmadığı için 24 olgudan 23 (% 95,8)’ü fakültemizde, 1 (%4,2)’i çevre hastanelerde doğmuştu. Her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,75$) (Tablo 9).

İntrauterin büyümelerine göre değerlendirildiğinde; Grup 1’deki olguların 14 (% 93,3) ’ü AGA, 1 (%6,7) ’i SGA; Grup 2’deki olguların 16 (% 80) ’sı AGA, 4 (% 20) ’ü SGA; Grup 3’deki olguların 15 (% 60) ’ i AGA, 10 (% 40)’ u SGA idi. Grup 3’de SGA oranı diğer gruplara göre daha yüksekti ancak gruplar arasında intrauterin büyüme durumuna göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark vardı ($p=0,05$) (Tablo 9).

Gruplar ölüm açısından değerlendirildiğinde; Grup 3’de şiddetli KAH olan 2 olgu (%8) öldü, Grup 1 ve Grup 2’de ölen olgu yoktu. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Ortalama ölüm günü 114 ± 7 idi (Tablo 9).

OLGULARIN PRENATAL, NATAL ÖZELLİKLERİ

Tablo 10’da olguların prenatal ve natal özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışma gruplarının prenatal ve natal özellikleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=25)	P
Anne yaşı*	26,6±4,9	24,9±5,3	27,1±6,2	0,59 [#]
Annede preeklampsi**	3 (% 20)	5 (% 25)	6 (% 25)	0,93 [#]
Annede eklampsi**	-	-	2 (% 8,3)	-
Annede kronik hipertansiyon**	1 (%6,7)	1 (%5)	-	0,47 [#]
EMR**	9 (% 60),	6 (%30),	3 (% 12,5)	0,007[#]
Koryoamniyonit**	5 (%33,3)	9 (%45)	12 (%50)	0,59 [#]
Gebelik sayısı***				
1	7 (% 46,7)	14 (% 70)	19 (% 76)	0,16 [#]
2	6 (% 40)	2 (%10)	4 (%16)	
≥3	2 (% 13,3)	4 (%20)	2 (% 8)	
Yardımcı üreme yöntemi**	3 (%20)	1 (%5)	3 (%12)	0,39 [#]
Çoğul gebelik	3 (%20)	5 (%25)	6 (% 24)	0,94 [#]
Antenatal kanama**	1 (%6,7)	4 (%20)	4 (%16,7)	0,54 [#]
Anneye tokoliz uygulama**	10 (%66,7)	11 (%55)	9 (%36)	0,15 [#]
Antenatal steroid**	10 (% 66,7)	11 (%55)	12 (%48)	0,52 [#]
Doppler kan akımı çalışmaları (bozuk)**	2 (%13,3)	3 (%15)	3 (% 12)	0,24 [#]
NST (anormal)**	4 (%26,7)	-	3 (%12)	0,06 ^{##}
1.dakika Apgar***	7 (3-9) [‡]	7 (2-9)	5 (2-9)	0,03[#]
5.dakika Apgar***	9 (7-10)	9 (5-10)	8 (6-10) ^{‡‡}	0,03^{###}

EMR: Erken membran rüptürü; NST: Nonstres test.

İstatistiksel yönden anlamlı olanlar koyu yazılmıştır. *Ortalama ± SD; [#]Kruskall Wallis Varyans Analizi, **Olgu sayısı (%); ***Ortanca, minimum-maksimum; ^{##}Pearson χ^2 analizi, [‡]Mann Whitney U testi, Grup3 ile Grup2 ve Grup 1 kıyaslandığında; p=0,021, p=0,043 ^{‡‡}Post-Hoc Bonferroni t testi Grup 3 Grup 1 ile kıyaslandığında; p=0,040; ^{###}Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA).

Prenatal özelliklerinden ortalama anne yaşları açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 26,6±4,9, Grup 2’de 24,9±5,3, Grup 3’de 27,1±6,2 idi. Anne yaşı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,59) (Tablo 10).

Kronik hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 1 (%6,7) annede, Grup 2’de 1 (%5) annede kronik HT saptandı. Grup 3’de kronik hipertansiyonlu anne yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu (p=0,47) (Tablo 10).

Preeklampsi açısından incelendiğinde; Grup 1’de 3 (% 20) annede, Grup 2’de 5 (% 25) annede, Grup 3’deki olguların 1’i hakkında kesin bilgi olmadığı için 24 olgudan 6 (% 25)

annede preeklampsi mevcuttu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,93$) (Tablo 10).

Eklampsi açısından incelendiğinde; Grup 1 ve Grup 2' de eklampsili anne yoktu. Grup 3'deki olguların 1'i hakkında kesin bilgi olmadığı için 24 olgudan 2 (% 8,3) annede eklampsi mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel değerlendirilme yapılamadı (Tablo 10).

Gruplar EMR açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 9 (% 60) annede, Grup 2'de 6 (%30) annede, Grup 3'deki olguların 1'i hakkında kesin bilgi olmadığı için 24 olgudan 3 (% 12,5) annede EMR saptandı. Gruplar arasında Grup 1'den kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,007$) (Tablo 10).

Koriyoamnionit açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 5 (%33,3) annede, Grup 2'de 9 (%45) annede, Grup 3'deki olguların 1'i hakkında kesin bilgi olmadığı için 24 olgudan 12 (%50) annede koriyoamnionit mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p=0,59$) (Tablo 10).

Gruplar gebelik sayısı açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 1. doğumu olan anne sayısı 7 (% 46,7), 2. doğumu olan anne sayısı 6 (% 40), 3. veya daha fazla sayıda doğumu olan anne sayısı 2 (% 13,3) idi. Grup 2' de 1. doğumu olan anne sayısı 14 (% 70), 2. doğumu olan anne sayısı 2 (% 10), 3. veya daha fazla sayıda doğumu olan anne sayısı 4 (% 20) idi. Grup 3'de 1. doğumu olan anne sayısı 19 (% 76), 2. Doğumu olan anne sayısı 4 (% 16), 3. veya daha fazla sayıda doğumu olan anne sayısı 2 (% 8) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,16$) (Tablo 10).

Gebelik yöntemi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 3 (%20) olgu, Grup 2'de 1 (%5) olguda, Grup 3'de 3 (%12) olguda yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak gebelik sağlanmıştı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,39$) (Tablo 10).

Çoğul gebelikler açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 3 olgu (%20), Grup 2'de 5 olgu (%25), Grup 3'de 6 olguda (%24) çoğul gebelik mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,94$) (Tablo 10).

Antenatal kanama açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 1 (%6,7) annede, Grup 2' de 4 (%20) annede, Grup 3'deki olguların 1'i hakkında kesin bilgi olmadığı için 24 olgudan 4 (%16,7) annede antenatal kanama tespit edilmişti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p=0,54$) (Tablo 10).

Annelere tokoliz uygulanması açısından gruplar değerlendirildiğinde; Grup 1'de 10 (%66,7) anneye, Grup 2'de 11 (%55) anneye, Grup 3'de 9 (%36) anneye doğum öncesi

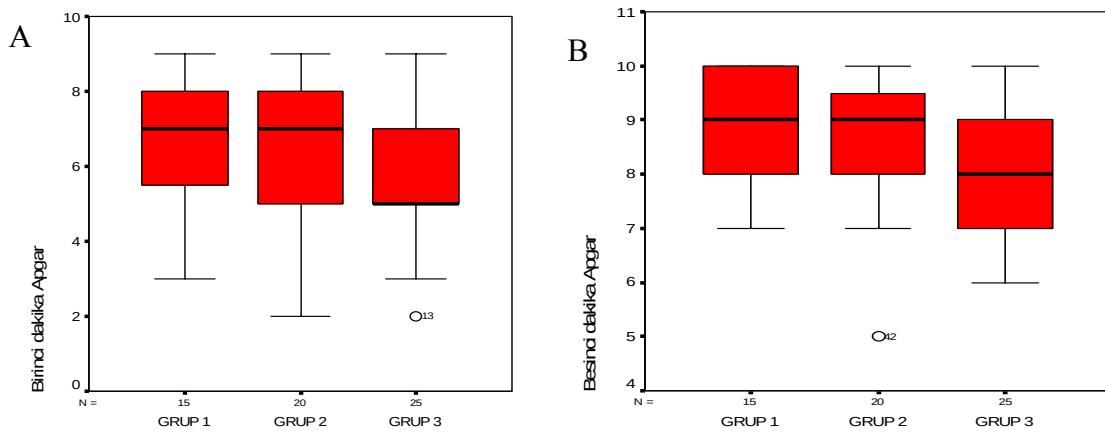
tokoliz uygulandı. Gruplar arasında annelere tokoliz uygulanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p=0,15$) (Tablo 10).

Antenatal steroid açısından değerlendirildiğinde Grup 1’de 10 (% 66,7) anneye, Grup 2’de 11 (%55) anneye, Grup 3’de 12 (%48) anneye antenatal steroid uygulanmıştı. Antenatal steroid açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p=0,52$) (Tablo 10).

Doppler açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de doppler 2 (%13,3) olguda bozuk, 11 (%73,3) olguda normal, 2 (% 13,3) olguda değerlendirme yapılmamıştı. Grup 2’de doppler 3 (% 15) olguda bozuk, 11 (% 55) olguda normal, 6 (%30) olguda değerlendirilme yapılmamıştı. Grup 3’de doppler 3 (% 12) olguda bozuk, 10 (%40) olguda normal, 12 (% 48) olguda değerlendirme yapılmamıştı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p=0,24$) (Tablo 10).

Gruplar NST açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de NST 4 (%26,7) olguda bozuk, 8 (%53,3) olguda normal, 3 (% 20) olguda değerlendirilme yapılmamıştı. Grup 2’de NST 12 (%60) olguda normal, 8 (%40) olguda değerlendirilme yapılmamıştı. Grup 3’de NST 3 (%12) olguda bozuk, 9 (%36) olguda normal, 13 (% 52) olguda değerlendirilme yapılmamıştı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,06$) (Tablo 10).

Olguların Apgar skorları; Grup 1’de ortalama 1. dk. Apgar skoru 7 (3-9), 5. dk Apgar skoru 9 (7-10) Grup 2’de 1. dk Apgar skoru 7 (2-9), 5. dk Apgar skoru 9 (5-10), Grup 3’de 1. dk Apgar skoru 5 (2-9), 5. dk Apgar skoru 8 (6-10) idi. 1. ve 5. dk Apgar skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Hem 1. hem de 5. dk Apgar skorları 3. Grupta daha düşüktü ($p=0,03$, $p=0,03$) (Şekil 9A ve 9B) (Tablo 10).



Şekil 9. Apgar skorlarına göre grupların dağılımı: A-Birinci dakika , B-beşinci dakika

OLGULARIN POSTNATAL ÖZELLİKLERİ

Olguların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma gruplarının postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=20)	Grup 3(n=25)	p
RDS Tip 1*	-	20	25	1 [‡]
Sürfaktan uygulaması*	-	19(%95)	25(%100)	0,87 [‡]
Sürfaktan tedavisi*	-			0,68 [#]
Profilaksi Tedavi		24(% 96) 1(%4)	18(%94,7) 1(%5,3)	
İlk 48 saat pH**	7,29±0,10	7,27±0,11	7,34±0,10	0,06
İlk 48 saat PCO₂ (mmHg)**	38,9±9,77	44,9±14,45	38,2±12,64	0,32 [#]
MV uygulanma	-	12 (%60)	20 (%80)	0,00^{##}
MV uygulanma zamanı (saat)***	-	1 (1-120)	1 (1-2448)	0,65 [#]
MV kalma süresi (saat)***	-	12(1-84) [‡]	58(12-2520)	0,004^{###}
Maksimum PIP**(cmH₂O)	-	18(4-24)	20(17-36)	0,008[#]
Maksimum PEEP*** (cmH₂O)	-	4(4-6)	4(4-6)	0,83 [#]
Maksimum hız***	-	40(30-70)	48(30-70)	0,31 [#]
Maksimum FiO₂ (%)***	-	60 (50-100)	80 (50-100)	0,22 [#]
Oksijen tedavi süresi (gün)***	1(1-5)	5 (1-18)	42 (28-109)	0,00[#]
Hava kaçağı sendromu*	-	1 (% 5)	-	-
Teofilin tedavisi*	2 (%13,3)	15 (% 75)	25 (%100)	0,001^{##}
İbuprofen	-	2(%10)	8(%32)	0,02^{##}
sepsis*	3 (%20)	7 (% 35)	12 (% 48)	0,20 ^{##}
ROP*	-	1 (% 5)	9 (% 36)	0,00^{##}
Apne*	4(%26,7)	11(% 55)	25(%100)	0,00^{##}
NEK*	3 (%20)	8 (%40)	22 (%88)	0,00^{##}
Fototerapi*	11 (%73,3)	20 (% 100)	24 (%96)	0,01^{##}
Fototerapi süresi (saat)**	26(8-116)	66(15-180)	64(28-200)	0,02[#]
Transfüzyon*	3 (%20)	13 (%65)	24 (% 96)	0,001^{##}
Transfüzyon sayısı**	0(0-2)	1(0-3)	4(0-18)	0,001[#]

RDS: Respiratuar distres sendromu; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **MV:** Mekanik ventilatör; **FiO₂:** Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **NEK:** Nekrotizan enterokolit. İstatistiksel yönden anlamlı olanlar koyu yazılmıştır. *Ortalama ± SD; #Kruskal Wallis Varyans Analizi; **Olgu sayısı (%); ##Pearson χ^2 Analizi; *** Ortanca, minimum-maksimum; ‡Mann Whitney U testi, Grup3 ile Grup2 kıyaslandığında; p=0,002; ###Mann Whitney U testi; ####ANOVA.

Tablo 11 (devam). Çalışma gruplarının postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1(n=15)	Grup 2(n=20)	Grup 3(n=25)	p
1. gün sıvı (ml/kg/gün)*	73,3 ±8,9	79,5±12,3	93±9,6	0,00####
2. gün sıvı (ml/kg/gün)*	80,67±17	84±16	98,2±12,8	0,001####
1. gün tartı kaybı (gr)*	30(10-30) (n=10)	20(10-120) (n=12)	40(10-110) (n=18)	0,12 [#]
2. gün tartı kaybı (gr)*	50(10-110) (n=15)	50(10-130) (n=17)	50(10-110) (n=23)	0,74 [#]
1. gün tartısı (%)*	%99,2±1,09	% 98,92±2,59	% 97,04±3,19	0,08 [#]
2. gün tartısı (%)*	% 96,5±1,96	% 96,03±3,83	% 95,1±3,8	0,45 [#]
Beslenmeye başladığı gün***	2(2-7)	3,5(2-33)	7(2-43)	0,00##
Tam beslenmeye geçildiği gün***	11(7-47)	16,5(6-49)	48,5 (22-120)	0,001##
Beslenme şekli**				
Anne sütü	11 (%73,3)	13 (%65)	8 (% 32)	0,02##
Anne sütü+Prematüre Formula	4 (%26,7)	7 (% 35)	17 (% 68)	

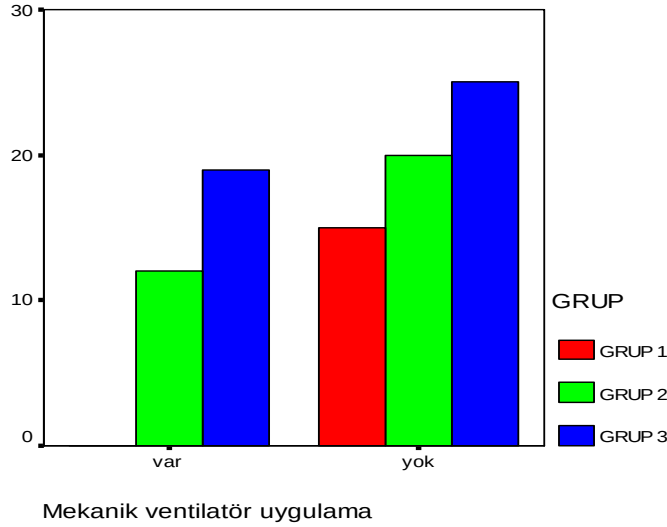
RDS: Respiratuar distres sendromu; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **MV:** Mekanik ventilatör; **FiO₂:** Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **NEK:** Nekrotizan enterokolit. İstatistiksel yönden anlamlı olanlar koyu yazılmıştır. *Ortalama ± SD; [#]Kruskal Wallis Varyans Analizi; **Olgu sayısı (%); ^{##}Pearson χ^2 Analizi; *** Ortanca, minimum-maksimum; ^{*}Mann Whitney U testi, Grup3 ile Grup2 kıyaslandığında; p=0,002; ^{###}Mann Whitney U testi; ^{####}ANOVA.

Olguların 44 (%73,3) 'üne sürfaktan tedavisi uygulandı. Bunlardan 41 (%95,5) 'ine tedavi amaçlı, 2 (% 4,5) 'sine ise profilaktik amaçlı sürfaktan uygulandı. Grup 1'deki olgulara sürfaktan uygulanmadı. Grup 2 ve Grup 3 arasında sürfaktan uygulanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (0,68) (Tablo 11).

Gruplar ilk 48 saatteki kan gazı değerleri açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de ortalama pH değeri 7,3±0,1, Grup 2'de ortalama pH değeri 7,3±0,1, Grup 3'de ortalama pH değeri 7,3±0,1 idi. Gruplar arasında pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu (p=0,06). Grup 1'deki ortalama pCO₂ değerleri 38,9±9,8 mmHg, Grup 2'deki ortalama pCO₂ değerleri 44,9±14,5 mmHg, Grup 3'deki ortalama pCO₂ değerleri 38,2±12,6 mmHg idi. Gruplar arasında ortalama pCO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu (p=0,32) (Tablo 11).

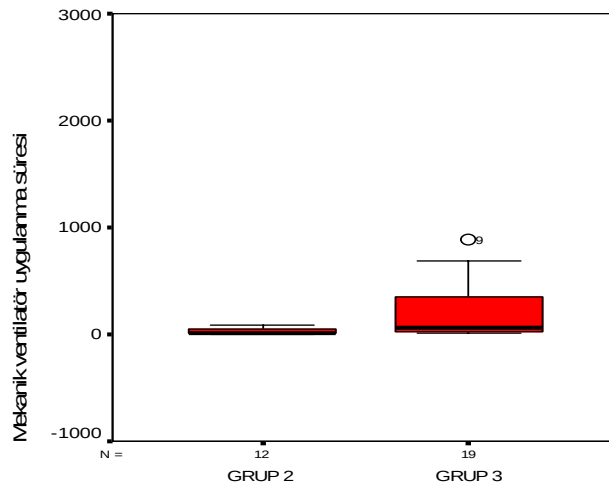
Gruplar MV tedavisi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de hiçbir olguya MV uygulanmadı. Grup 2'de 12 (%60) olguya, Grup 3 de 20 (%80) olguya MV uygulanmıştı. MV

uygulanması açısından Grup 3’de daha fazla olgu mevcuttu. Gruplar arasında MV bağlanma açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,00$) (Şekil 10) (Tablo 11).



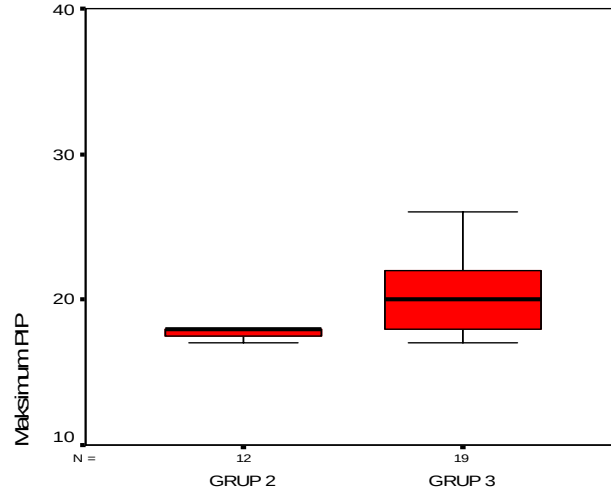
Şekil 10. Gruplarda mekanik ventilasyon uygulanma oranları

Mekanik ventilatöre bağlanma zamanları açısından ortalanca değerler Grup 2’de 1 (1-120) saat, Grup 3’de 1 (1-2448) saat idi. Gruplar arasında MV bağlanma zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,65$). MV de kalma süresi açısından değerlendirildiğinde; Grup 2’de 18 (1-84) saat, Grup 3’de 58 (12-2520) saat idi. Grup 3’teki olgular, Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun süre mekanik ventilatörde bağlı kalmıştı ($p= 0,004$) (Şekil 11) (Tablo 11).



Şekil 11. Grupların mekanik ventilatör uygulama süresine göre dağılımları

Uygulanan maksimum PIP açısından değerlendirildiğinde; Grup 2' de 18 (4-24) cm H₂O, Grup 3' de 20 (17-36) cm H₂O idi. Grup 2 ve Grup 3 arasında maksimum PIP açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı (p=0,008) (Şekil 12) (Tablo 11).



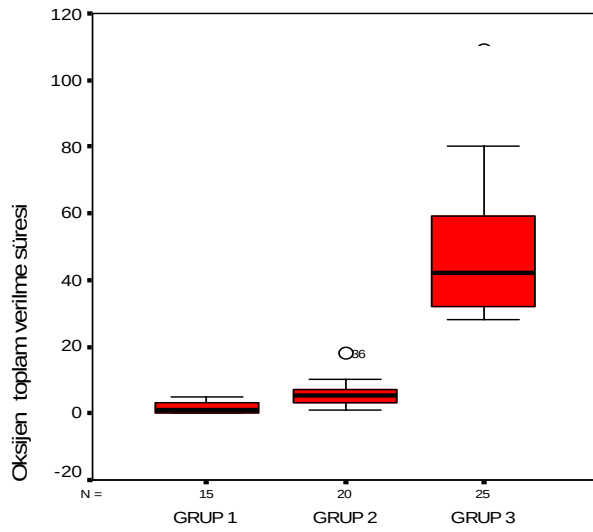
Şekil 12. Grupların maksimum peak inspiratory pressure göre dağılımları

Uygulanan maksimum PEEP açısından değerlendirildiğinde; Grup 2'de 4 (4-6) cm H₂O, Grup 3'de 4 (4-6) cm H₂O idi. Grup 2 ve Grup 3 arasında maksimum PEEP açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu (p= 0,83) (Tablo 11).

Uygulanan maksimum hız açısından değerlendirildiğinde; Grup 2'de 40 (30-70) bpm, Grup 3'de 48 (30-70) bpm idi. Grup 2 ve Grup 3 arasında maksimum hız açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu (p=0,31) (Tablo 11).

Uygulanan maksimum FiO₂ açısından değerlendirildiğinde; Grup 2'de uygulanan FiO₂ 60 (50-100), Grup 3' de uygulanan FiO₂ 80 (50-100) idi. Grup 2 ve Grup 3 arasında maksimum FiO₂ açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu (p= 0,22) (Tablo 11).

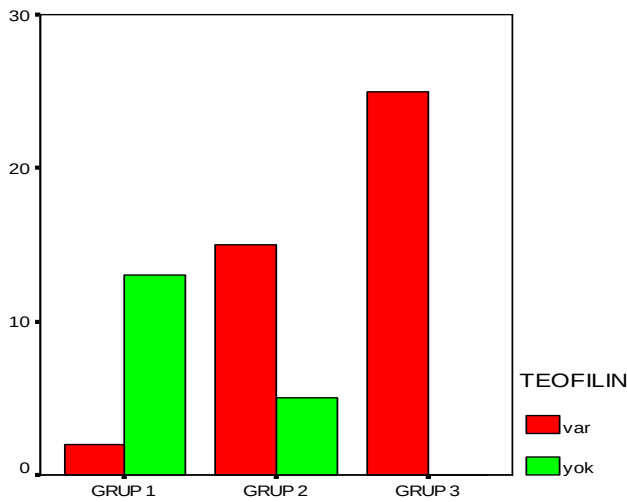
Oksijen tedavi süresi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 1(1-5) gün, Grup 2' de 5 (1-18) gün, Grup 3' de 42 (28-109) gün idi. Gruplar arasında oksijen tedavi süresi açısından Grup 3 den kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı (p=0,00) (Şekil 13) (Tablo 11).



Şekil 13. Grupların toplam oksijen verilme süresine göre dağılımları

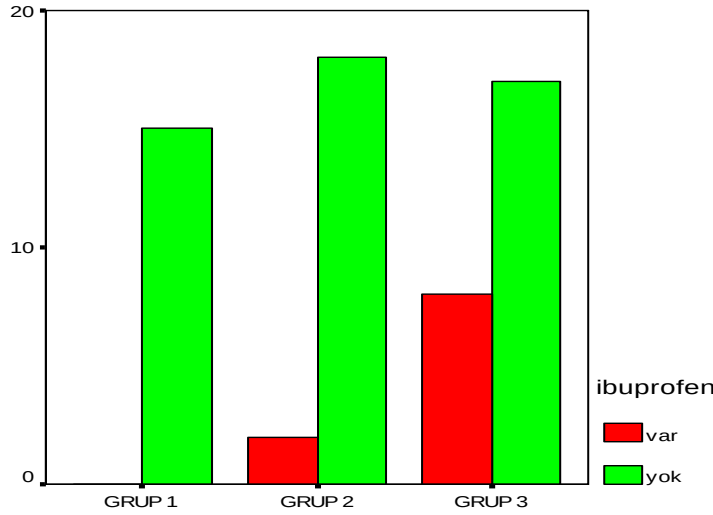
Hava kaçağı açısından değerlendirildiğinde; Grup 2’de 1 olguda (% 5) hava kaçağı saptandı. Grup 1 ve Grup 3 de hava kaçağı görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo 11).

Teofilin açısından değerlendirildiğinde Grup 1’de 2 (%13,3) olguda, Grup 2’de 15 (% 75) olguda, Grup 3’de 25 olguda (%100) olguda teofilin tedavisi almıştı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ve bu farkı Grup 3 yaratmıştı ($p=0,001$) (Şekil 14) (Tablo 11).



Şekil 14. Grupların teofilin başlanması açısından dağılımı

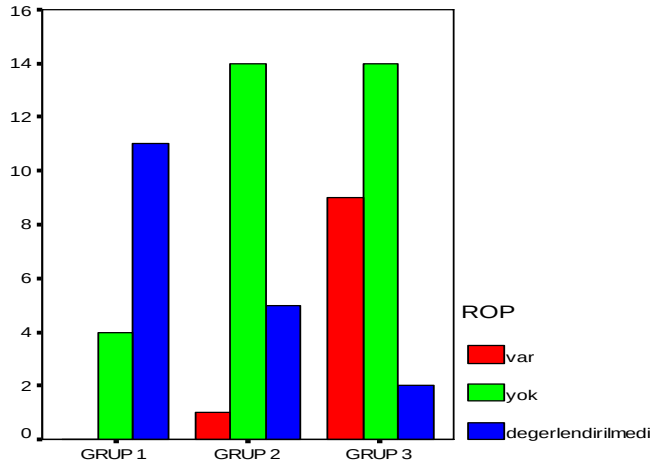
İbuprofen açısından değerlendirildiğinde Grup 2’de 2 (%10) olgu, Grup 3’de 8 (% 32) olgu ibuprofen tedavisi almıştı. Grup 1’de hiçbir olguda ibuprofen kullanılmamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,02$) (Şekil 15) (Tablo 11).



Şekil 15. Grupların ibuprofen başlanması açısından dağılımı

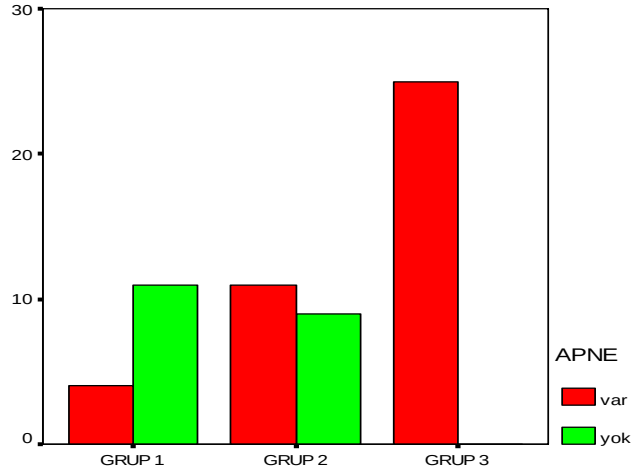
Sepsis açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 3 (%20) olguda, Grup 2’de 7 (% 35) olguda, Grup 3’ de 12 (% 48) olguda sepsis saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p=0,20$) (Tablo 11).

Gruplar ROP açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de ROP saptanmadı. Grup 2’de 1 (% 5) olguda, Grup 3’de 9 (% 36) olguda ROP saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark olup Grup 3’de daha yüksekti ($p=0,00$) (Şekil 16) (Tablo 11).



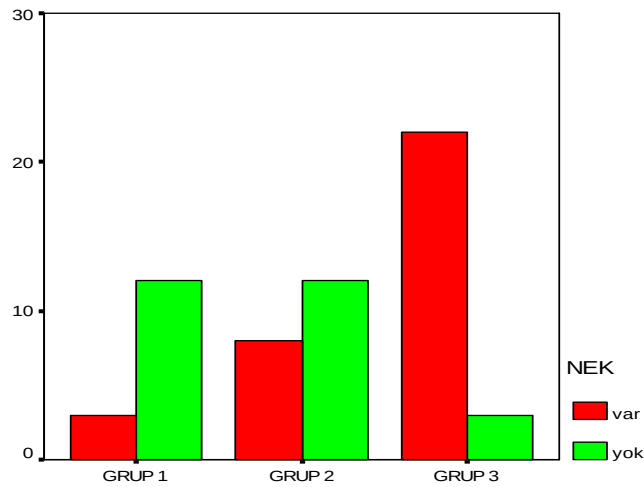
Şekil 16. Gruplarda prematüre retinopatisi görülme oranları

Apne açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 4 (% 26,7) olguda, Grup 2’ de 11 (% 55) olguda, Grup 3’de 25 (% 100) olguda apne vardı. Apne bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olup Grup 3’ de daha yüksekti ($p=0,00$) (Şekil 17) (Tablo 11) .



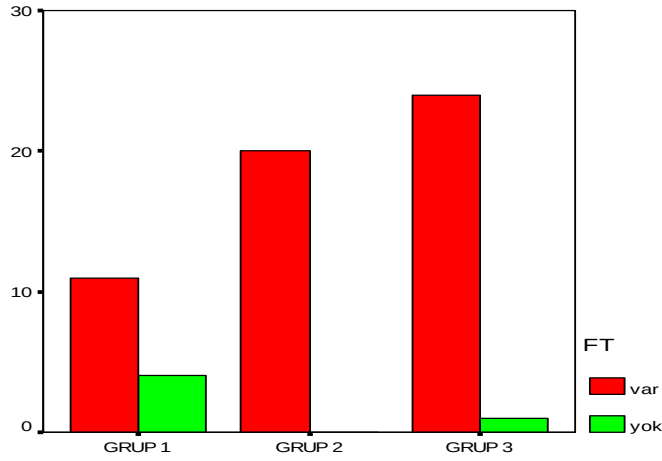
Şekil 17. Gruplarda apne görülme oranları

Gruplar NEK açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 3 olguda (%20), Grup 2’de 8 olguda (%40), Grup 3’de 22 olguda (%88) NEK saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,00$) (Şekil 18) (Tablo 11) .



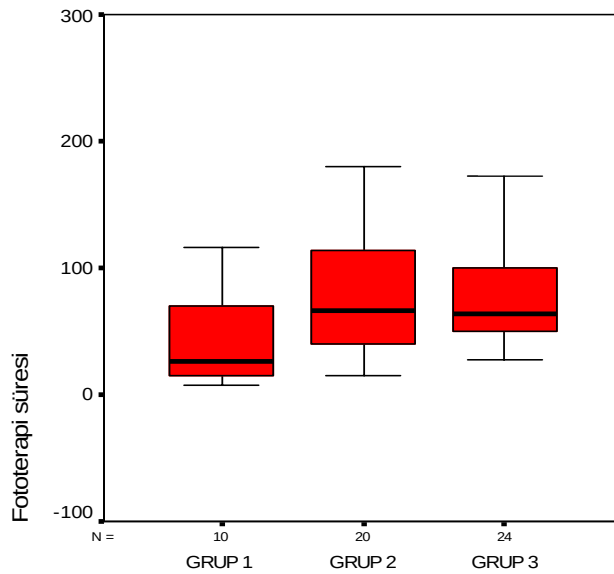
Şekil 18. Gruplarda nekrotizan enterokolit görülme oranları

Gruplar FT açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 11 (%73,3) olguda, Grup 2’de 20 (% 100) olguda, Grup 3’ de 24 (%96) olguda FT uygulandı. Gruplar arasında Grup 1 den kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,01$) (Şekil 19) (Tablo 11).



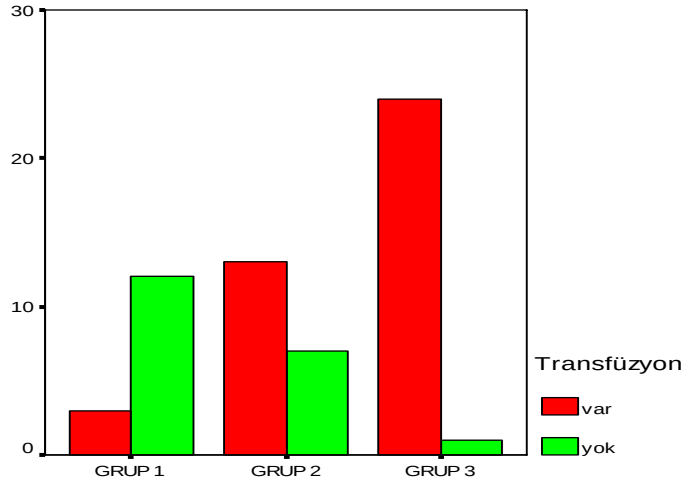
Şekil 19. Gruplarda fototerapi uygulanma oranları

Gruplar FT alma süreleri açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’deki olgular 26 (8-116) saat, Grup 2’ deki olgular 66 (15-180) saat, Grup 3’ deki olgular 64 (28-200) saatti. FT alma süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,002$) (Şekil 20) (Tablo 11).



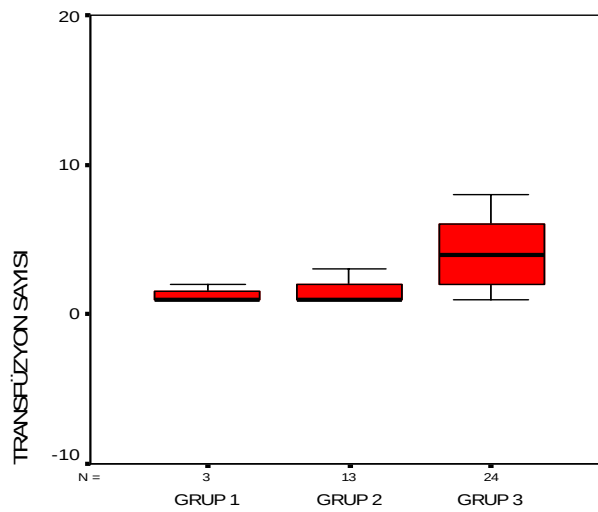
Şekil 20. Fototerapi süresine göre grupların dağılımı

Transfüzyon (eritrosit süspansiyonu) açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 3 (%20) olguya, Grup 2’de 13 (%65) olguya, Grup 3’de 24 (% 96) olguya transfüzyon yapılmıştır. Gruplar arasında Grup 3’ten kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,001$) (Şekil 21) (Tablo 11).



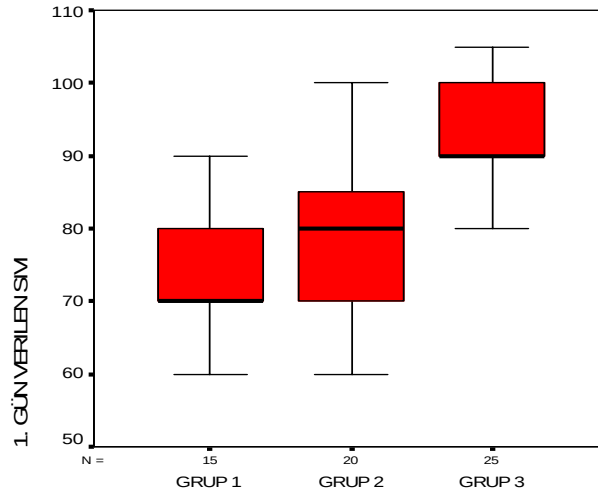
Şekil 21. Gruplarda transfüzyon uygulanma oranları

Toplam transfüzyon sayısı Grup 1’de 0 (0-2), Grup 2’de 1(0-3), Grup 3’de 4 (0-18) idi. Gruplar arasında Grup 3’ten kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,001$) (Şekil 22) (Tablo 11).

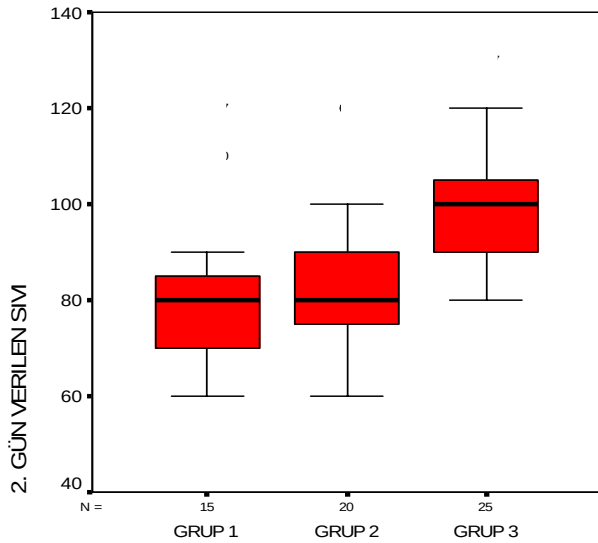


Şekil 22. Transfüzyon sayısına göre grupların dağılımı

Gruplar 1. ve 2. gün verilen sıvı miktarı açısından karşılaştırıldığında; 1. gün Grup 1 de $73,3 \pm 8,9$ ml/kg/ gün, Grup 2 de $79,5 \pm 12,3$ ml/kg/gün, Grup 3 de $93 \pm 9,6$ ml/kg/ gün idi. Gruplar arasında 1. gün verilen sıvı miktarı açısından Grup 3 den kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,00$) 2. gün Grup 1 de $80,67 \pm 17$ ml/kg/gün, Grup 2 de 84 ± 16 ml/ kg/gün, Grup 3’ de $98,2 \pm 12,8$ ml/ kg/gün idi. Gruplar arasında 2. gün verilen sıvı miktarı açısından yine Grup 3’ den kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,001$) (Şekil 23 ve 24) (Tablo 11).



Şekil 23. Birinci gün verilen sıvı miktarına göre grupların dağılımı

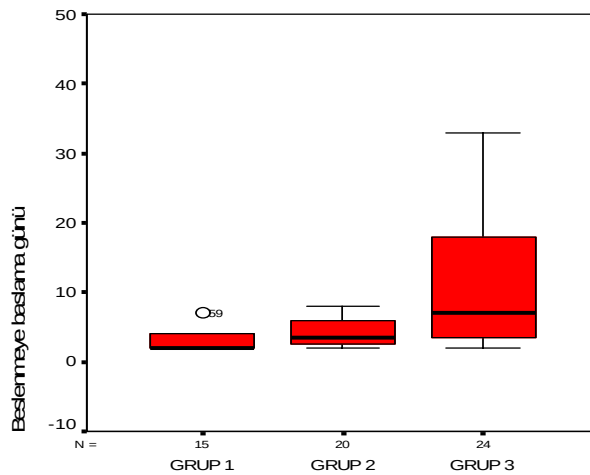


Şekil 24. İkinci gün verilen sıvı miktarına göre grupların dağılımı

Gruplar 1. ve 2. gün tartı kayıplarına göre karşılaştırıldığında; Birinci gün Grup 1’de 10 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması 30 (10-30) gram, Grup 2’de 12 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması 20 (10-120) gram, Grup 3’ de 18 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması 40 (10-110) gramdı. Birinci gün tartı kayıplarına göre kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,12$). İkinci gün Grup 1’de 15 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması 50 (10-110) gram, Grup 2’de 17 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması 50 (10-130) gram, Grup 3 de 23 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması 50 (10-110) gramdı. İkinci gün tartı kayıplarına göre kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,74$) (Tablo 11).

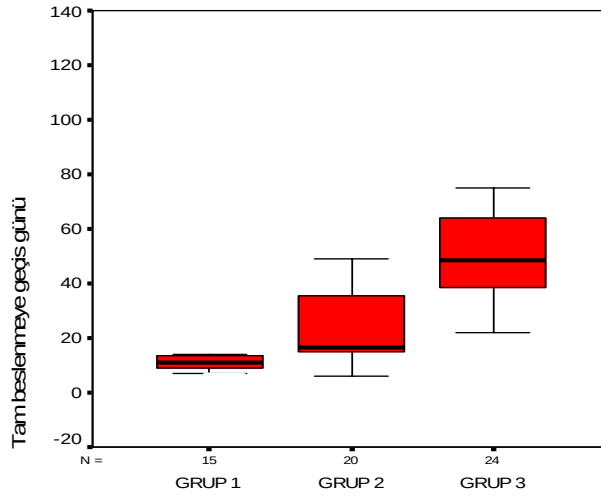
Grupların doğum tartılarına göre 1. ve 2. gün tartı durumları değerlendirildiğinde; Grup 1’de birinci gün tartı doğum ağırlığının $1\pm0,6$, Grup 2’de $1,7\pm2,2$, Grup 3’de $3,1\pm3$ idi. Birinci gün doğum tartılarına göre tartı yüzdeleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,08$). Grup 1’de ikinci gün $3,5\pm2$, Grup 2’de $4,1\pm3,7$, Grup 3’de $5,1\pm3,8$ idi. Birinci gün doğum tartılarına göre tartı yüzdeleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,45$) (Tablo 11).

Olguların beslenmeye başladıkları gün açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’ de beslenmeye başlama günü 2 (2-7), Grup 2’ de beslenmeye başlama günü 3,5 (2-33), Grup 3’ de beslenmeye başlama günü 7 (2-43) idi. Gruplar arasında Grup 3’den kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,00$) (Şekil 25) (Tablo 11).



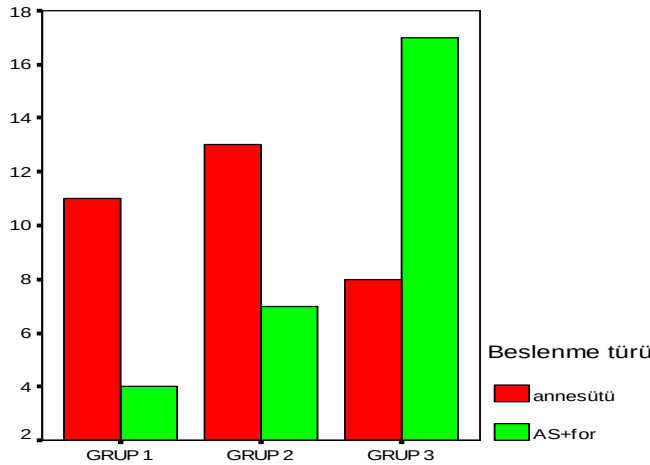
Şekil 25. Grupların beslenmeye başlama gününe göre dağılımları

Tam beslenmeye geçildiği gün açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de tam beslenmeye geçiş günü 11 (7-47), Grup 2’ de tam beslenmeye geçiş günü 16,5 (6-49), Grup 3’de tam beslenmeye geçiş günü 48,5 (22-120) idi. Gruplar arasında Grup 3’ den kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$) (Şekil 26) (Tablo 11).



Şekil 26. Grupların tam beslenmeye geçiş gününe göre dağılımları

Beslenme türü açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 11 (%73,3) olgu anne sütü, 4 (%26,7) olgu anne sütü ve prematüre formülası ile beslenmiştir. Grup 2’de 13 (%65) olgu anne sütü, 7 (% 35) olgu anne sütü ve prematüre formülası ile beslenmiştir. Grup 3’de 8 (% 32) olgu anne sütü, 17 (% 68) olgu anne sütü ve prematüre formülası ile beslenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark vardı ($p=0,02$)(Şekil 27) (Tablo 11).



Şekil 27. Grupların beslenme türüne göre oranları

KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ

Gruplar KAH ile ilişkili bağımsız risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; yapılan istatistiklerde anlamlı olarak saptanan annede EMR, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorunun, apne, NEK, ROP, FT, FT süresi, MV uygulama, MV de kalma süresi, beslenme türü, transfüzyon sayısı, teofilin, 1.gün verilen sıvı ve 2.gün verilen sıvı ve İbuprofen kullanılması gereken PDA varlığı bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildi. Sadece EMR nin KAH gelişimini anlamlı derecede azatlığı ve ibuprofen gerektiren PDA varlığının ise istatistiksel olarak anlamlı oranda artırdığı saptandı. Diğer parametreler KAH gelişme riski açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi. KAH ile ilişkili bağımsız risk faktörleri Tablo 12 'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kronik akciğer hastalığı ile ilişkili bağımsız risk faktörleri

Değişken	Odds ratio	%95 GA	p
EMR	0,2	0,048-0,76	0,02
1. dakika Apgarı	0,85	0,46-1,6	0,62
5.dakika Apgarı	0,66	0,23-1,9	0,43
Apne	2,2	0	0,99
NEK	3,6	3,6-27,5	0,22
ROP	4,3	0,10-175,8	0,44
FT	0	0	0,99
FT süresi	0,5	0	0,99
MV uygulama	3,7	0,5-26,2	0,19
MV de kalma süresi	0,44	0	0,99
Beslenme türü	2,7	0,5-15,7	0,27
Transfüzyon sayısı	4,9	0	0,99
Teofilin	6,3	0	0,99
1.gün verilen sıvı	20,5	0	0,99
2.gün verilen sıvı	25,3	0	0,99
İbuprofen	7,8	1,5-40,7	0,02

EMR: Erken membran rüptürü; NEK: Nekrotizan enterokolit; ROP: Retinopati; FT: Fototerapi; MV: Mekanik ventilatör; GA: Güven aralığı.

SERUM “EOSİNOFİL DERİVED NEUROTOXİN”, HÜCRE YÜZEY ANTİJENİ VE EOZİNOFİL DEĞERLERİ

Gruplar serum EDN düzeyleri açısından incelendiğinde birinci gün değerleri Grup 1’de 1,75±1,11 ng/ml, Grup 2’de 1,19±1,23 ng/ ml, Grup 3’de 0,83±0,54 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark vardı (p=0,05). EDN değerleri açısından birinci günde Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,009). Yedinci gün gruplardaki serum EDN düzeyleri Grup 1’de 1,96±0,87 ng/ml,

Grup 2’de 1,16±0,86 ng/ ml, Grup 3’de 1,88±1,60 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,06). Yirmisekizinci günde gruplardaki serum EDN düzeyleri Grup 1 de 1,97±1,47 ng/ml, Grup 2 de 1,84±1,26 ng/ ml, Grup 3’de 2,19±1,47 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,78) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların “Eosinophil derived neurotoxin”, hücre yüzey antijeni ve eozinofil sonuçlarına göre karşılaştırılması

	Grup 1 (n=15)	Grup2 (n=20)	Grup 3 (n=25)	p
EDN 1-2. gün* (ng/ml)	1,75±1,11	1,19±1,23	0,83±0,54	0,05[#]
EDN 7-10.gün* (ng/ml)	1,96±0,87	1,16±0,86	1,88 ±1,60	0,06 [#]
EDN 28. gün* (ng/ml)	1,97±1,47	1,84±1,26	2,19±1,47	0,78 [#]
CD9 1-2. gün* (%)	%29,95±19,26	% 16,09±10,11	%22,87±13,37	0,17 [#]
CD9 7-10. gün* (%)	% 24,72±6,80	% 24,45±8,37	% 26,36±12,24	0,70 [#]
CD9 28. gün* (%)	% 26,26±12,85	% 24,36±12,4	%30,60±13,70	0,78 [#]
Eozinofil 1-2. gün* (%)	% 2,51±2,35	% 1,79±1,561	% 1,18±1,05	0,12 [#]
Eozinofil 7-10. gün * (%)	% 4,52±3,13	% 2,94±2,051	% 2,78±1,74	0,20 [#]
Eozinofil 28.gün* (%)	% 6,71±4,31	% 5,78±4,43	% 5,22±4,09	0,57 [#]

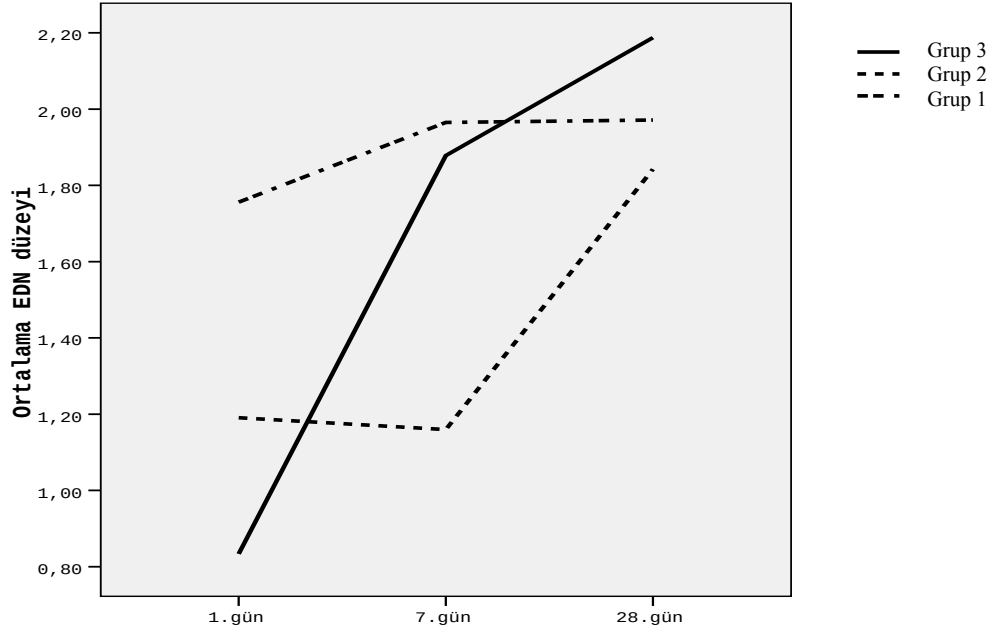
EDN: Eosinophil derived neurotoxin; CD9: yüzey antijeni.

*Ortalama±SD; [#] Wilcoxon signed ranks test.

Gruplardan seri olarak alınan EDN değerlerinin değişkenlikleri açısından değerlendirildiğinde Grup 1’in birinci gün alınan EDN değerleri ile yedinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,427). Birinci gün alınan EDN değerleri ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,733). Yedinci gün alınan EDN değerleri ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,995).

Grup 2’nin birinci gün alınan EDN değerleri ile yedinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,911) . Birinci gün alınan EDN değerleri ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,015). Yedinci gün alınan EDN değerleri ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,023).

Grup 3'ün birinci gün alınan EDN değerleri ile yedinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$). Birinci gün alınan EDN değerleri ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$). Yedinci gün alınan EDN değerleri ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,069$). Grupların günlere göre EDN değerlerindeki değişim Şekil 28' de gösterilmiştir.



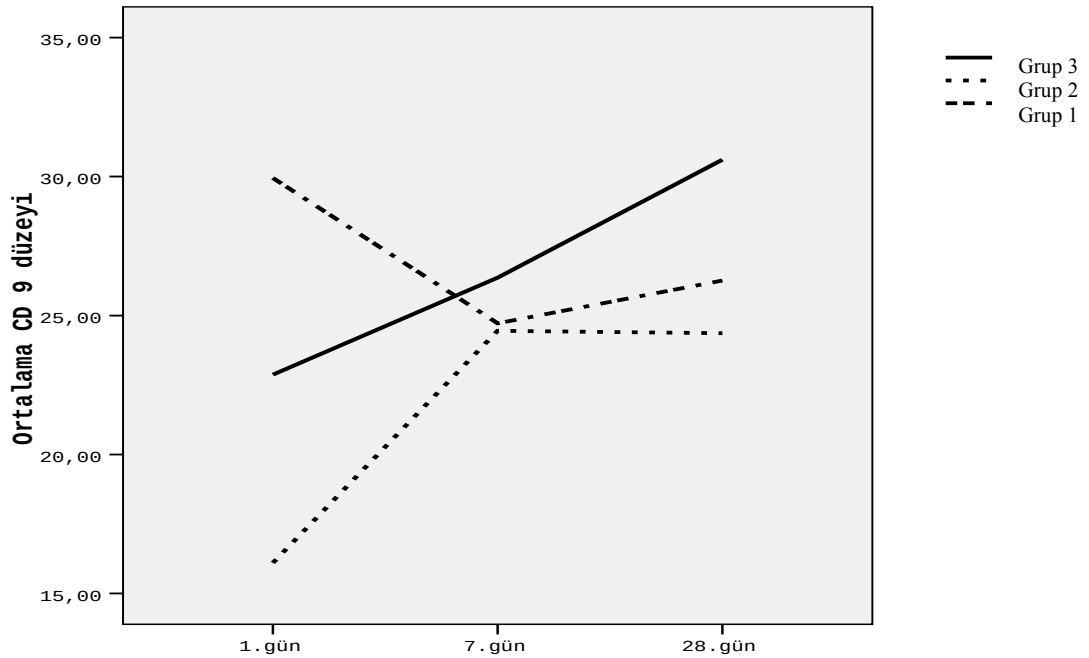
Şekil 28. Grupların günlere göre “eosinophil derived neurotoxin” değerleri değişimi

Gruplar serum CD9 düzeyleri açısından incelendiğinde birinci gün değerleri Grup 1'deki 15 olgudan CD9 çalışılan 10'unda % $29,95 \pm 19,26$, Grup 2'deki 20 olgudan CD9 çalışılan 12'sinde % $16,09 \pm 10,11$, Grup 3'deki 25 olgudan çalışılan 16'sında % $22,87 \pm 13,37$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,17$). Yedinci gün gruplardaki serum CD9 düzeyleri Grup 1'deki 15 olgudan CD9 çalışılan 10'unda % $24,72 \pm 6,80$, Grup 2'deki 20 olgudan CD9 çalışılan 12'sinde % $24,45 \pm 8,37$, Grup 3'de 25 olgudan çalışılan 16'sında % $26,36 \pm 12,24$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,70$). Yirmisekizinci günde gruplardaki serum CD9 düzeyleri Grup 1'deki 15 olgudan CD9 çalışılan 10'unda % $26,26 \pm 12,85$, Grup 2'deki 20 olgudan CD9 çalışılan 12'sinde % $24,36 \pm 12,4$, Grup 3'deki 25 olgudan çalışılan 16'sında $30,60 \pm 13,70$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,78$) (Tablo 13).

Gruplardan seri olarak alınan CD9 değerlerinin değişkenlikleri açısından değerlendirildiğinde Grup 1'in birinci gün alınan CD9 değerleri ile yedinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,575$). Birinci gün alınan CD9 değerleri ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,878$). Yedinci gün alınan CD9 değerleri ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,508$).

Grup 2'in birinci gün alınan CD9 ile yedinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,084$). Birinci gün alınan CD9 değerleri ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,117$). Yedinci gün alınan CD9 değerleri ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,695$).

Grup 3'in birinci gün alınan CD9 değerleri ile yedinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,179$). Birinci gün alınan CD9 değerleri ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,008$). Yedinci gün alınan CD9 değerleri ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,196$). Grupların günlere göre CD9 değerlerindeki değişim Şekil 29' de gösterilmiştir.



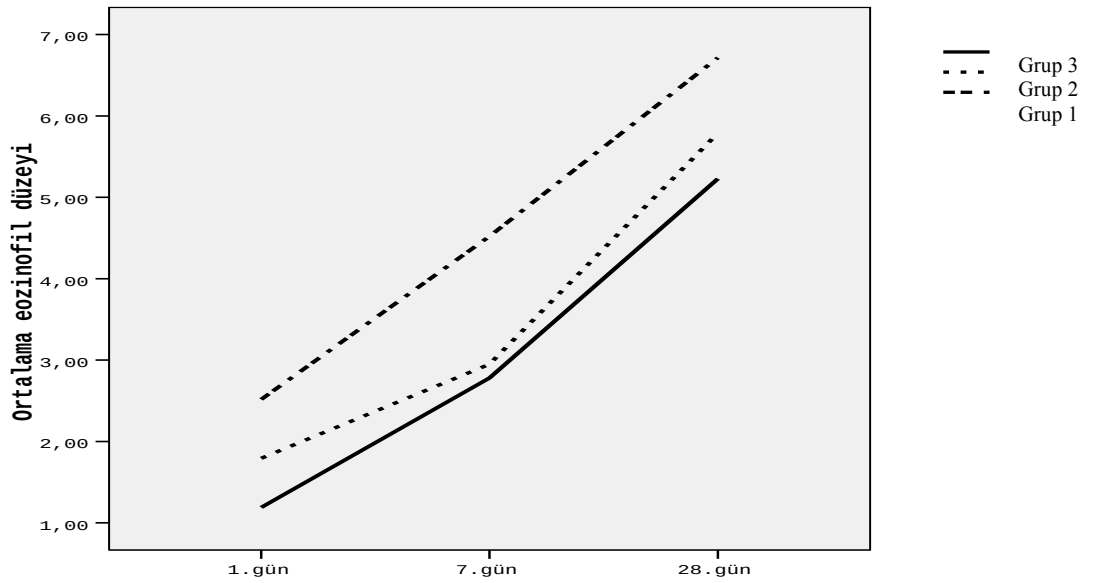
Şekil 29. Grupların günlere göre “Clusters of Differentiation9” değerleri değişimi

Gruplar serum eozinofil düzeyleri açısından incelendiğinde birinci gün değerleri Grup 1 de % $2,51 \pm 2,35$, Grup 2’de % $1,79 \pm 1,56$, Grup 3’de % $1,18 \pm 1,05$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,12$). Yedinci gün gruplardaki serum eozinofil düzeyleri Grup 1’de % $4,52 \pm 3,13$, Grup 2’de % $2,94 \pm 2,05$, Grup 3’de % $2,78 \pm 1,74$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,20$). Yirmisekizinci günde gruplardaki serum eozinofil düzeyleri Grup 1’de % $6,71 \pm 4,31$, Grup 2’de % $5,78 \pm 4,43$, Grup 3’de % $5,22 \pm 4,09$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,57$) (Tablo 13).

Gruplardan seri olarak alınan eozinofil değerlerinin değişkenlikleri açısından değerlendirildiğinde Grup 1’in birinci gün alınan eozinofil değerleri ile yedinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,041$). Birinci gün alınan eozinofil değerleri ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,083$). Yedinci gün alınan eozinofil değerleri ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı vardı ($p=0,018$).

Grup 2’in birinci gün alınan eozinofil ile yedinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Birinci gün alınan eozinofil değerleri ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,033$). Yedinci gün alınan eozinofil değerleri ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

Grup 3’in birinci gün alınan eozinofil değerleri ile yedinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,005$). Birinci gün alınan eozinofil değerleri ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$). Yedinci gün alınan eozinofil değerleri ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı vardı ($p=0,000$). Grupların günlere göre eozinofil değerlerindeki değişim Şekil 30’de gösterilmiştir.



Şekil 30. Grupların günlere göre eozinofil değerleri değişimi

Grup 3 KAH derecesine göre serum EDN düzeyleri açısından değerlendirildiğinde birinci gün serum EDN değerleri hafif dereceli KAH’da $1 \pm 0,73$ ng/ml, orta dereceli KAH’da $0,8 \pm 0,5$ ng/ml, ağır dereceli KAH’da $0,74 \pm 0,4$ ng/ml olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,91$). Yedinci gün serum EDN değerleri hafif dereceli KAH’da $1,6 \pm 1,3$ ng/ml, orta dereceli KAH’da $1,7 \pm 1,64$ ng/ml, ağır dereceli KAH’da $2,6 \pm 2$ ng/ml olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,55$). Yirmisekizinci günde serum EDN değerleri hafif dereceli KAH’da $2,22 \pm 0,76$ ng/ml, orta dereceli KAH’da $2,4 \pm 2$ ng/ml, ağır dereceli KAH’da $1,82 \pm 1,1$ ng/ml olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,65$) (Tablo 14)

Grup 3’de hafif dereceli KAH’lı olgularda; Birinci gün alınan EDN ile yedinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,123$). Birinci gün alınan EDN ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ($p=0,012$). Yedinci gün alınan EDN ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,161$).

Grup 3’de orta dereceli KAH’lı olgularda; birinci gün alınan EDN ile yedinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark vardı ($p=0,05$). Birinci gün alınan EDN ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,04$). Yedinci gün alınan EDN ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,03$).

Grup 3’de ağır derecede KAH’lı olgularda; birinci gün alınan EDN ile yedinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,116$). Birinci gün alınan EDN ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,05$). Yedinci gün alınan EDN ile yirmisekizinci gün alınan EDN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,35$).

Tablo 14. Kronik akciğer hastalığı tipine göre “eosinophil derived neurotoxin”, “Clusters of Differentiation 9” ve eozinofil değerleri

	Hafif	Orta	Ağır	p
1.gün EDN (ng/ml)	1±0,73	0,8±0,5	0,74±0,4	0,91
7.gün EDN (ng/ml)	1,6±1,3	1,7±1,64	2,6±2	0,55
28.gün EDN (ng/ml)	2,22±0,76	2,4±2	1,82±1,1	0,65
1.gün CD9 (%)	29±9,5	23,3±17,2	14,6±5,8	0,23
7.gün CD9 (%)	33,1±8,8	23,4±11,2	23,2±16,8	0,32
28.gün CD9(%)	36,5±10,2	31,7±16,31	21,4±9,8	0,22
1.gün eozinofil (%)	1,4±1,2	1±0,9	1,3±1,2	0,76
7.gün eozinofil (%)	2,1±1,7	3±1,6	3,4±2	0,22
28.gün eozinofil (%)	6,1±4	5,2±4	4,2±5	0,52

EDN: Eosinophil derived neurotoxin; CD9: yüzey antijeni.

Grup 3 KAH derecesine göre serum CD9 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde birinci gün serum CD9 değerleri hafif dereceli KAH’da % 29±9,5, orta dereceli KAH’da % 23,3±17,2, ağır dereceli KAH’da % 14,6±5,8 olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,23$). Yedinci gün serum CD9 değerleri hafif dereceli KAH’da % 33,1±8,8, orta dereceli KAH’da % 23,4±11,2, ağır dereceli KAH’da % 23,2±16,8 olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,32$). Yirmisekizinci günde serum CD9 değerleri hafif dereceli KAH’da % 36,5±10,2, orta dereceli KAH’da % 31,7±16,3, ağır dereceli KAH’da %21,4±9,8 olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,22$) (Tablo 14).

Grup 3’de hafif derecede KAH’lı olgularda; birinci gün alınan CD9 ile yedinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,08$). Birinci gün alınan CD9 ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,138$). Yedinci gün alınan CD9 ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,50$).

Grup 3’de orta derecede KAH’lı olgularda; birinci gün alınan CD9 ile yedinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,612$). Birinci gün

alınan CD9 ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,128$). Yedinci gün alınan CD9 ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,128$).

Grup 3’de ağır derecede KAH’lı olgularda; birinci gün alınan CD9 ile yedinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,273$). Birinci gün alınan CD9 ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,068$). Yedinci gün alınan CD9 ile yirmisekizinci gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,715$).

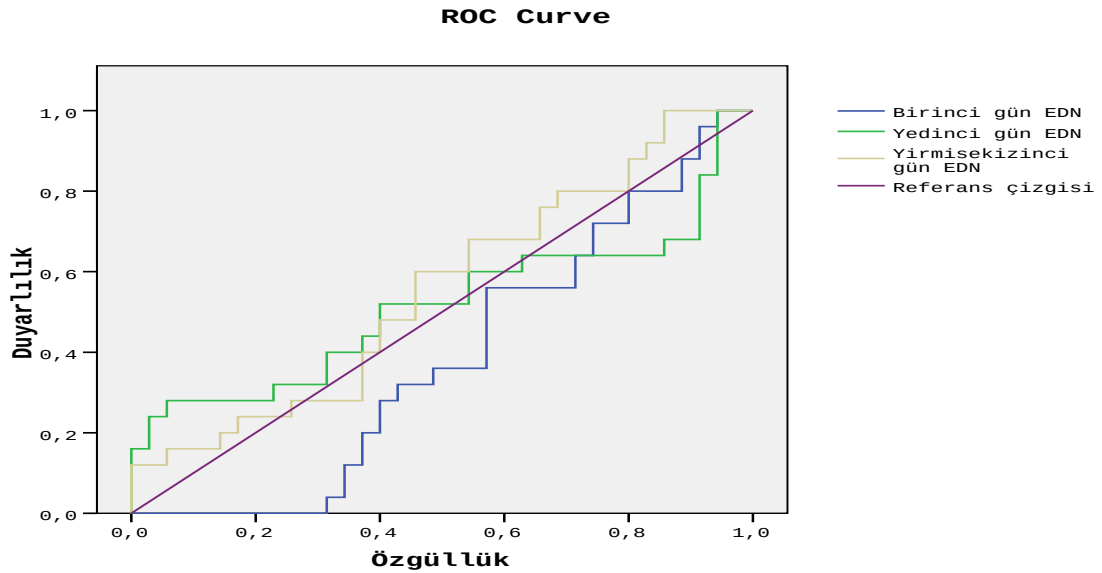
Grup 3 KAH derecesine göre serum eosinofil düzeyleri açısından değerlendirildiğinde birinci gün serum eosinofil değerleri hafif dereceli KAH’da $1,4\pm1,2$, orta dereceli KAH’da $1\pm0,9$, ağır dereceli KAH’da $1,3\pm1,2$ olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,76$). Yedinci gün serum eosinofil değerleri hafif dereceli KAH’da $2,1\pm1,7$, orta dereceli KAH’da $3\pm1,6$, ağır dereceli KAH’da $3,4\pm2$ olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,22$). Yirmisekizinci günde serum eosinofil değerleri hafif dereceli KAH’da $6,1\pm4$, orta dereceli KAH’da $5,2\pm4$, ağır dereceli KAH’da $4,2\pm5$ olarak saptandı. KAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,52$) (Tablo 14).

Grup 3’de hafif derecede KAH’lı olgularda; birinci gün alınan eozinofil ile yedinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,183$). Birinci gün alınan eozinofil ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,012$). Yedinci gün alınan eozinofil ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,018$).

Grup 3’de orta derecede KAH’lı olgularda; birinci gün alınan eozinofil ile yedinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,004$). Birinci gün alınan eozinofil ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,003$). Yedinci gün alınan eozinofil ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,068$).

Grup 3’de ağır derecede KAH’lı olgularda; birinci gün alınan eozinofil ile yedinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,028$). Birinci gün alınan eozinofil ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,249$). Yedinci gün alınan eozinofil ile yirmisekizinci gün alınan eozinofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,753$).

“Eosinophil derived neurotoxin” değerlerinin KAH gelişimini öngören bir parametre olup olamayacağını değerlendirmek için ROC eğrisi oluşturularak “cut-off” değeri saptandı. EDN birinci gün değerinin KAH gelişecek olguları saptamadaki duyarlılığı % 68, özgüllüğü % 26, pozitif tahmin değeri % 40, negatif tahmin değeri % 53 olarak belirlendi (cut-off değeri 0,49 ng /ml). EDN yedinci gün değerinin KAH gelişecek olguları saptamadaki duyarlılığı % 68, özgüllüğü % 15, pozitif tahmin değeri % 36, negatif tahmin değeri % 38 olarak belirlendi (cut-off değeri 0,54 ng /ml). EDN yirmisekizinci gün değerinin KAH gelişecek olguları saptamadaki duyarlılığı % 68, özgüllüğü % 46, pozitif tahmin değeri % 48, negatif tahmin değeri % 66 olarak belirlendi (cut-off değeri 1,3 ng /ml) (Şekil 31).

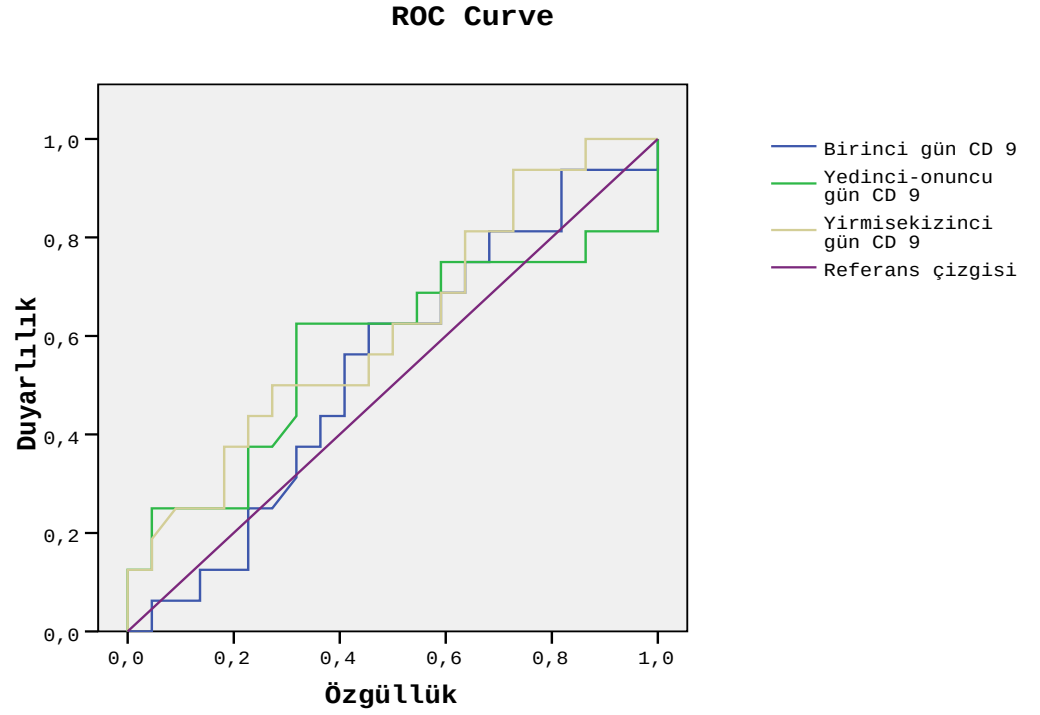


Şekil 31. Birinci gün, 7-10. gün ve 28. gün “Eosinophil derived neurotoxin” değerleri “Reveiver Operating Characteric” eğrisi

EDN: “Eosinophil derived neurotoxin”; **ROC:** “Reveiver Operating Characteric” .

“Clusters of Differentiation ” (CD9) değerlerinin KAH gelişimini öngören bir parametre olup olamayacağını değerlendirmek için ROC eğrisi oluşturularak “cut-off” değeri saptandı. CD9 birinci gün değerinin KAH gelişecek olguları saptamadaki duyarlılığı % 69, özgüllüğü % 41, pozitif tahmin değeri % 46, negatif tahmin değeri % 65 olarak belirlendi (cut-off değeri % 14,55). CD9 yedinci gün değerinin KAH gelişecek olguları saptamadaki duyarlılığı % 69, özgüllüğü % 45, pozitif tahmin değeri % 48, negatif tahmin değeri % 67 olarak belirlendi (cut-off değeri % 20,95). CD9 yirmisekizinci gün değerinin KAH gelişecek

olguları saptamadaki duyarlılığı % 69, özgüllüğü % 41, pozitif tahmin değeri % 46, negatif tahmin değeri % 65 olarak belirlendi (cut-off değeri % 22,35) (Şekil 32).



Şekil 32. Birinci gün, 7-10. gün ve 28. gün “Clusters of Differentiation 9” değerleri “Reveiver Operating Characteric” eğrisi

CD9: “Clusters of Differentiation”; **ROC:** “Reveiver Operating Characteric” .

Eozinofil 1. , 7-10. ve 28. gün ROC eğrilerinin referans çizgisi altında kalması nedeniyle özgüllük ve duyarlılık hesaplanmadı.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ve KAH gelişen gruptaki olguların prenatal, natal, postnatal özellikleri ve EDN, CD9 ve eozinofil değerlerinin dökümü Tablo 15-23’te verilmiştir.

Tablo 15. Grup 1'deki olguların prenatal ve natal özellikleri

	Adı-soyadı	Protokol no	Cinsiyet	D.yeri	D.şekli	D. tartısı (gr)	D. haftası	Ölçü (İU büyüme)	Gebelik yöntemi	Çoğul gebelik	Doğum sayısı	Anne yaşı
1	B. A. 2	367574	K	Üniversite	Sezeryan	1530	33	AGA	Yardımcı	+	1	33
2	B. N. 2	354689	K	Üniversite	Sezeryan	1720	34	AGA	Yardımcı	+	1	30
3	B. N. 1	354688	E	Üniversite	Sezeryan	1940	34	AGA	Yardımcı	+	1	30
4	B. K.	367238	E	Üniversite	Sezeryan	1800	34	AGA	Spontan	-	1	28
5	B. G.	366561	K	Hastane	NSVY	1770	34	AGA	Spontan	-	2	20
6	B. K.	341398	E	Üniversite	Sezeryan	1970	34	AGA	Spontan	-	2	26
7	B. K.	368892	E	Üniversite	Sezeryan	1870	34	AGA	Spontan	-	1	21
8	B. A.	337747	K	Üniversite	Sezeryan	1380	33	SGA	Spontan	-	3	28
9	B. Ç.	348595	K	Üniversite	NSVY	1640	34	AGA	Spontan	-	2	30
10	B. K.	330981	E	Üniversite	Sezeryan	1290	32	AGA	Spontan	-	2	23
11	B. G.	324088	K	Üniversite	Sezeryan	1620	34	AGA	Spontan	-	1	21
12	B. E.	321206	E	Üniversite	Sezeryan	1700	33	AGA	Spontan	-	2	27
13	B. O.	336771	K	Üniversite	Sezeryan	1550	32	AGA	Spontan	-	1	21
14	B. G.	319166	K	Üniversite	Sezeryan	1880	33	AGA	Spontan	-	3	37
15	B. T.	334784	E	Üniversite	Sezeryan	1560	33	AGA	Spontan	-	2	24

B: Bebek; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **D:** Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **İU:** İntra uterin; **Kr.HT:** Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amy:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** nonstres test.

Tablo 15 (devam). Grup 1'deki olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Diyabet	Kr.HT	Preeklampsi	Eklampsi	EMR	K.amy	A.Kanama	A.steroid	Tokoliz	Doppler	NST	Apgar 1.dk	Apgar 5. dk
1	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Normal	8	9
2	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	8	10
3	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	8	10
4	-	-	-	-	+	-	-	-	-	Normal	Normal	5	8
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	8
6	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Normal	5	8
7	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	-	3	7
8	-	-	+	-	+	-	-	+	+	Normal	Bozuk	9	10
9	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	9	10
10	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Normal	7	9
11	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Bozuk	6	9
12	-	-	-	-	+	+	+	+	+	Normal	Normal	7	9
13	-	-	+	-	-	-	-	-	-	Bozuk	Bozuk	9	10
14	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Bozuk	Bozuk	4	7
15	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	7	10

B: Bebek; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **D:** Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **İU:** İntra uterin; **Kr.HT:** Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amy:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** nonstres test.

Tablo 16. Grup 1'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	RDS	Süf.	Süf. Tedavisi	MV	MVBağl (saat)	MVsüre (saat)	Maks hız	Maks PIP (cmH ₂ O)	Maks PEEP (cmH ₂ O)	Maks FiO ₂	Hava kaçağı	O ₂ süresi (gün)	pH	PCO ₂ (mmHg)	Transf.	Transf. sayısı
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	-	
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0	-	
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0	-	
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	7,32	37	-	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	-	
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	7,38	44,7	+	2
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	7,30	48	+	1
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	0	0	+	1
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	7,15	26	-	
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0	-	

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağl:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 16 (devam). Grup 1'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	KAH	Apne	ROP	NEK	Sepsis	T₄, TSH	FT	FTsüresi (saat)	Teofilin	İbuprofen	Beslbaşlama Günü	Tambesl. Başlama	Besl. türü	Eksitus	Eksitus günü
1	-	-	Bakılmadı	-	-	N	-	0	-	-	2	10	AS	-	-
2	-	-	Bakılmadı	-	-	N	-	0	-	-	2	9	AS	-	-
3	-	-	Bakılmadı	-	-	N	-	0	-	-	2	8	AS	-	-
4	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	30	-	-	2	7	AS+F	-	-
5	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	12	-	-	2	12	AS+F	-	-
6	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	8	-	-	4	7	AS+F	-	-
7	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	24	-	-	4	14	AS	-	-
8	-	-	Bakılmadı	+	-	N	+	28	-	-	2	9	AS	-	-
9	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	15	-	-	2	9	AS	-	-
10	-	+	-	+	+	N	+	16	-	-	2	47	AS	-	-
11	-	+	-	-	-	N	-	0	-	-	4	12	AS	-	-
12	-	+	-	+	-	N	+	70	+	-	2	26	AS	-	-
13	-	-	Bakılmadı	-	+	N	+	34	-	-	3	23	AS	-	-
14	-	+	-	-	+	N	+	116	+	-	7	13	AS+F	-	-
15	-	-	bakılmadı	-	-	N	+	116	-	-	4	11	AS	-	-

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağl:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratuvar pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 16 (devam). Grup 1'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	1. gün sıvı (ml/kg/gün)	2. gün sıvı (ml/kg/gün)	1. gün tartı kaybı (gr)	2. gün tartı kaybı (gr)	1. gün tartı yüzdesi (%)	2. gün tartı yüzdesi (%)
1	70	80	30	50	2	3
2	60	80	30	50	2	3
3	80	80		50	0	3
4	80	80		50	0	3
5	60	60		80	0	5
6	60	70	30	80	2	4
7	80	80	30	0	2	0
8	90	90	30	20	2	2
9	80	80	10	110	1	7
10	80	70		10	0	5
11	70	60	10	110	1	7
12	80	120	10	30	1	2
13	70	90	10	20	1	1
14	70	60		100	0	5
15	70	110	30	50	2	3

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağl:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:** Oksijen; **FiO₂:** Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo17. Grup 1’deki olguların “Eosinophil derived neurotoxin”, “Clusters of Differentiation 9” ve eozinofil düzeyleri

Olgu no	EDN 1-2. gün ng/ml	EDN 7-10. gün ng/ml	EDN 28. gün ng/ml	CD9 (%) 1-2. gün	CD9 (%) 7-10. gün	CD9(%) 28. gün	Eozinofil (%) 1-2. gün	Eozinofil (%) 7-10. gün	Eozinofil (%) 28. gün
1	1,485	0,948	3,623	13,4	31,9	21,7	1,1	0,1	1,65
2	2,958	1,033	1,692	46,8	21,8	8,1	5,3	3,1	2,9
3	2,868	2,413	1,228	65,7	22,8	13	7,9	5,3	4,1
4	3,442	2,476	0,421	5,9	17	30	6,7	5,3	2,1
5	2,748	1,352	0,799	28,3	31,7	46,3	0,8	1,5	4,4
6	0,797	2,205	1,582	17,8	18,4	27,3	1,3	1,7	1,1
7	2,616	2,174	2,052	24	18,5	13	2,9	5	12,1
8	3,129	3,918	0,054	45,8	36,3	26	2,9	3,1	10,8
9	1,9	2,834	3,904	10,8	20,4	33	0,3	4,1	4,1
10	0,396	1,289	4,561	41	28,4	44,2	2,85	6,4	9,3
11	1,436	2,581	4,152				1,98	8,5	13,5
12	1,072	2,292	2,557				0,66	11,4	12,7
13	0,583	0,933	0,846				0,1	1,5	9,3
14	0,522	2,146	0,472				1,66	8,4	8,3
15	0,386	0,885	1,625				1,3	2,4	4,4

EDN: Eosinophil derived neurotoxin; **CD :** “Clusters of Differentiation 9”.

Tablo18. Grup 2’deki olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	Cinsiyet	D. yeri	D. şekli	D.tartısı (gr)	D.haftası	Ölçü (İU büyüme)	Gebelik yöntemi	Çoğul gebelik	Doğum Sayısı	Anne yaşı
1	S. Ç.	354669	E	Üniversite	Sezeryan	1280	31	AGA	Spontan	+	1	20
2	B.G.	338794	K	Üniversite	Sezeryan	900	31	SGA	Spontan	-	1	24
3	B. B.	348389	E	Üniversite	Sezeryan	1950	34	AGA	Spontan	-	1	28
4	B.T.	341497	K	Üniversite	Sezeryan	1080	33	SGA	Spontan	-	1	30
5	B.S.	342389	K	Üniversite	Sezeryan	900	32	AGA	Spontan	-	1	14
6	B.Ç.	324588	E	Hastane	NSVY	1830	34	AGA	Spontan	-	2	35
7	B. K.	355565	K	Üniversite	Sezeryan	1030	33	SGA	Spontan	-	1	23
8	B.Y.	349199	K	Üniversite	NSVY	1140	30	AGA	Spontan	-	1	25
9	B.K.	316682	K	Üniversite	Sezeryan	1300	32	AGA	Spontan	-	1	18
10	B.C.	320591	K	Üniversite	NSVY	2130	34	AGA	Spontan	-	3	30
11	B. T.	318194	E	Üniversite	Sezeryan	1170	31	SGA	Spontan	-	2	29
12	B. P	350886	E	Üniversite	NSVY	1470	33	AGA	Spontan	-	3	28
13	B. Y. 2	330522	K	Üniversite	Sezeryan	1520	32	AGA	Spontan	+	1	24
14	B.Y.1	330521	K	Üniversite	Sezeryan	1220	32	AGA	Spontan	+	1	24
15	B. B.	336298	K	Üniversite	Sezeryan	1120	29	AGA	Spontan	-	3	18
16	B.B.	324310	K	Hastane	NSVY	1480	30	AGA	Spontan	-	1	29
17	B. G.	322844	E	Üniversite	Sezeryan	1570	32	AGA	Spontan	-	1	24
18	B. G. 2	318516	K	Üniversite	Sezeryan	1700	33	AGA	Yardımcı	+	1	22
19	B. G	328834	E	Üniversite	NSVY	1910	34	AGA	Spontan	-	1	20
20	B. G.	324835	E	Üniversite	Sezeryan	1860	34	AGA	Spontan	+	3	33

B: Bebek; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **D:** Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **İU:** İntra uterin; **Kr.HT:** Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amy:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** nonstres test.

Tablo 18 (devam). Grup 2'deki olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Diyabet	Kr.HT	Preeklampsi	Eklampsi	EMR	K.amy	A.Kanama	A.steroid	Tokoliz	Doppler	NST	Apgar 1.dk	Apgar 5. dk
1	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Normal	-	5	8
2	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Bozuk	-	8	10
3	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	8	9
4	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Bozuk	Normal	7	8
5	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	9	10
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	9
7	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	7	9
8	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	9	10
9	-	-	-	-	-	-	+	-	-	Normal	Normal	7	9
10	-	-	-	-	+	+	-	+	+	Normal	Normal	7	9
11	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	7	9
12	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	7	9
13	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	5	7
14	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	8	9
15	-	-	+	-	-	+	-	-	-	Normal	Normal	7	8
16	-	-	-	-	-	+	+	-	-	Normal	Normal	5	7
17	-	-	-	-	+	-	+	+	+	Bozuk	Normal	2	5
18	-	-	-	-	+	+	-	+	+	Normal	Normal	9	10
19	-	-	-	-	+	+	-	+	-	Normal	Normal	9	10
20	-	-	-	-	-	-	+	+	+	Normal	Normal	5	9

B: Bebek; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **D:** Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **IU:** İntra uterin; **Kr.HT:** Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amy:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** nonstres test.

Tablo 19. Grup 2'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	RDS	Süf.	Süf. Tedavisi	MV	MVBağl (saat)	MVsüre (saat)	Maks Hız (bpm)	Maks PIP (cmH ₂ O)	Maks PEEP (cmH ₂ O)	Maks FiO ₂	Hava kaçağı	O ₂ süresi (gün)	pH	PCO ₂ (mmHg)	Transf.	Transf. Sayısı
1	+	+	T	+	1	4	30	16	4	50	-	3	7,20	48,5	+	2
2	+	+	T	+	1	60	40	18	4	60	-	8	7,45	28,7	+	3
3	+	+	T	+	120	10	40	18	4	70	-	7	7,18	61,1	-	0
4	+	+	T	+	72	48	60	18	5	100	+	10	7,13	64,7	+	1
5	+	+	T	+	1	1	40	17	4	70	-	1	7,40	29,7	+	1
6	+	+	T	+	7	24	40	20	5	50	-	4	7,16	71,4	-	0
7	+	+	T	-	0	0	0	0	0	0	-	7	7,30	32,3	+	1
8	+	+	T	+	1	5	30	17	4	60	-	7	7,34	29,7	+	1
9	+	+	T	-	0	0	0	0	0	0	-	3	7,25	48	-	0
10	+	+	T	-	0	0	0	0	0	0	-	1	7,27	44,3	-	0
11	+	+	T	-	0	0	0	0	0	0	-	18	7,21	55,7	+	3
12	+	+	T	-	0	0	0	0	0	0	-	7	7,26	20,6	+	1
13	+	+	T	+	1	9	40	18	4	60	-	3	7,56	24,9	-	0
14	+	+	T	-	0	0	0	0	0	0	-	1	7,30	43	-	0
15	+	+	T	+	1	28	40	18	4	50	-	6	7,20	42,5	+	1
16	+	+	T	-	0	0	0	0	0	0	-	3	7,34	37,8	+	1
17	+	+	T	+	1	48	50	18	4	100	-	9	7,30	47,7	+	1
18	+	+	T	+	6	84	70	24	5	100	-	5	7,22	55,4	+	1
19	+	+	T	+	1	12	40	18	5	60	-	6	7,14	65,2	+	1
20	+	-	P	-	0	0	0	0	0	0	-	1	7,3	48	-	0

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Proflaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağl:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratuvar pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 19 (devam). Grup 2'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	KAH	Apne	ROP	NEK	Sepsis	T ₄ , TSH	FT	FTsüresi (saat)	Teofilin	İbuprofen	Beslbaşlama günü	Tambesl. Başlama	Besl. Türü	Eksitus	Eksitus günü
1	-	+	-	+	-	N	+	36	+	-	3	35	AS+F	-	
2	-	-	-	-	-	N	+	164	+	+	7	25	AS	-	
3	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	45	-	-	6	11	AS	-	
4	-	+	-	-	+	N	+	136	+	-	2	27	AS	-	
5	-	-	-	-	-	N	+	100	+	-	4	16	AS+F	-	
6	-	-	-	-	-	N	+	15	+	-	3	16	AS	-	
7	-	+	+	+	+	N	+	28	+	-	2	15	AS+F	-	
8	-	+	-	-	-	N	+	96	+	-	3	15	AS+F	-	
9	-	+	Bakılmadı	+	-	N	+	16	-	-	3	11	AS	-	
10	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	128	-	-	2	6	AS	-	
11	-	+	-	+	-	N	+	58	+	-	8	49	AS	-	
12	-	+	-	-	+	N	+	180	+	-	3	22	AS+F	-	
13	-	-	-	-	-	N	+	48	+	-	6	15	AS+F	-	
14	-	+	-	+	-	N	+	148	+	-	5	37	AS	-	
15	-	-	-	+	+	N	+	44	+	+	6	38	AS	-	
16	-	-	-	-	+	N	+	60	-	-	4	15	AS	-	
17	-	+	-	+	+	N	+	100	+	-	33	46	AS	-	
18	-	+	-	+	+	N	+	28	+	-	7	36	AS+F	-	
19	-	+	Bakılmadı	-	-	N	+	76	+	-	2	17	AS	-	
20	-	-	Bakılmadı	-	-	N	+	72	-	-	2	10	AS	-	

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Profilaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağı:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 19 (devam). Grup 2'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	1. gün sıvı (ml/kg/gün)	2. gün sıvı (ml/kg/gün)	1. gün tartı kaybı (gr)	2. gün tartı kaybı (gr)	1. gün tartı yüzdesi (%)	2. gün tartı yüzdesi (%)
1	90	90	0	0	0	0
2	100	100	20	0	2	0
3	80	80	0	130	0	7
4	90	90	0	60	0	6
5	100	80	0	40	0	5
6	80	80	80	50	4	3
7	100	120	10	40	4	4
8	80	80	60	120	5	11
9	80	70	0	10	0	1
10	80	80	10	50	1	2
11	80	70	0	20	0	2
12	70	90	20	90	1	6
13	80	120	120	90	8	6
14	80	90	20	80	2	15
15	70	90	10	10	1	1
16	60	80	30	60	2	4
17	60	60	10	80	1	5
18	80	70	0	0	0	0
19	60	60	0	50	0	3
20	70	80	50	50	3	3

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Proflaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağı:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 20. Grup 2'deki olguların “Eosinophil derived neurotoxin”, “Clusters of Differentiation 9” ve eozinofil düzeyleri

Olgu no	EDN 1-2. gün ng/ml	EDN 7-10. gün ng/ml	EDN 28. gün ng/ml	CD9 (%) 1-2. gün	CD9 (%) 7-10. gün	CD9(%) 28. gün	Eozinofil (%) 1-2. gün	Eozinofil (%) 7-10. gün	Eozinofil (%) 28. gün
1	0,809	0,935	1,839	9,36	18,6	18,5	3,9	0,6	2,1
2	0,610	0,364	0,51	14,3	25,2	42,4	1,7	1,3	2,1
3	3,470	1,975	3,283	4,8	19,3	23,1	1,4	2,5	0,6
4	3,490	1,33	0,813	6,23	24,8	23,9	1,6	3,2	4,8
5	0,441	1,505	0,608	14,9	35,4	47,2	1,1	1,3	1,1
6	0,158	0,187	0,181	5,9	20	7,19	0,74	4,15	6,9
7	0,630	2,063	1,259	38,8	19	17,9	1,7	7,5	12,8
8	0,340	0,683	1,230	22,5	28,6	29,9	1,8	0,8	2,1
9	0,862	0,514	4,073	11,5	22,5	32,1	2,09	3,3	4,45
10	2,547	2,657	0,850	16,9	45	8,7	0,57	1,4	3,1
11	0,079	0,099	0,132	19,3	17,4	13,3	0,2	0,2	5,6
12	3,831	3,503	4,04	28,7	17,6	28,2	4,6	6,5	10,6
13	0,388	1,035	2,278				0,37	4,24	6,1
14	0,836	0,789	1,139				5,6	4,7	11,3
15	0,480	0,498	1,003				1,1	0,7	0,1
16	0,767	0,616	2,280				0,48	1,820	4,73
17	0,632	0,618	2,6				0,75	4,6	11,2
18	0,636	1,403	3,536				1,79	4,79	15,5
19	0,250	1,407	2,128				0,15	3,67	7,8
20	2,559	1,013	3,066				4,22	1,72	2,8

EDN: Eosinophil derived neurotoxin; **CD:** “Clusters of Differentiation 9”.

Tablo 21. Grup 3'deki olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	Cinsiyet	D. yeri	D. şekli	D.tartısı (gr)	D.haftası	Ölçü(İU büyüme)	Gebelik yöntemi	Çoğul gebelik	Doğum sayısı	Anne yaşı
1	B.Y	347982	E	Üniversite	sezaryan	1120	29	AGA	Spontan	-	2	39
2	B. E.	346364	K	Üniversite	sezaryan	1150	30	AGA	Spontan	-	1	22
3	B.Y.	340383	K	Üniversite	NSVY	1160	30	AGA	Spontan	+	1	20
4	B.A.	340124	E	Üniversite	sezaryan	1280	30	AGA	Spontan	-	1	27
5	B.T.	363288	K	Üniversite	sezaryan	1340	31	AGA	Spontan	-	1	22
6	B. E.	347988	E	Hastane	NSVY	1400	30	AGA	Spontan	-	2	26
7	B. K.	353887	E	Üniversite	sezaryan	1250	33	SGA	Spontan	-	4	33
8	B. D.	353266	E	Üniversite	sezaryan	810	27	AGA	Spontan	-	1	21
9	B. K.1	353423	K	Üniversite	NSVY	880	28	AGA	Spontan	+	1	18
10	B. G.	354747	E	Üniversite	sezaryan	630	28	SGA	Spontan	-	1	24
11	B. A. 2	347129	E	Üniversite	sezaryan	940	29	AGA	Yardımcı	+	1	29
12	B. A.1	347128	K	Üniversite	sezaryan	990	29	AGA	Yardımcı	+	1	29
13	B. Ç.	354668	E	Üniversite	sezaryan	1590	31	AGA	Spontan	+	1	20
14	B. P.	355506	E	Üniversite	sezaryan	890	32	SGA	Spontan	-	2	34
15	B. T. 2	346222	E	Üniversite	NSVY	810	27	AGA	Spontan	-	2	37
16	B. G.	365101	K	Üniversite	sezaryan	650	29	SGA	Spontan	-	1	28
17	B. G. 1	318515	K	Üniversite	sezaryan	1550	33	AGA	Yardımcı	+	1	22
18	B.T.	335705	E	Üniversite	sezaryan	1120	29	AGA	Spontan	-	1	24
19	B. Ö.	334716	K	Üniversite	sezaryan	970	30	SGA	Spontan	-	1	29
20	B.E.	325673	K	Üniversite	sezaryan	920	30	SGA	Spontan	-	1	18
21	B. H. K	320959	K	Ev	NSVY	1030	33	SGA	Spontan	-	1	30
22	B. Ö.	333572	K	Üniversite	sezaryan	980	28	SGA	Spontan	-	1	35
23	B. Ç.	335900	E	Üniversite	NSVY	1040	28	AGA	Spontan	-	1	27
24	B.C.	336141	K	Üniversite	NSVY	1050	31	SGA	Spontan	-	6	38
25	B. B.	334564	E	Üniversite	sezaryan	880	29	SGA	Spontan	-	1	26

B: Bebek; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **D:** Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **İU:** İntra uterin; **Kr.HT:** Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amy:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** nonstres testi.

Tablo 21 (devam). Grup 3'deki olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Diyabet	Kr.HT	Preeklampsi	Eklampsi	EMR	K.amy	A.Kanama	A.steroid	Tokoliz	Doppler	NST	Apgar 1.dk	Apgar 5. dk
1	-	-	+	-	-	+	-	+	-	Normal	Normal	3	7
2	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Bozuk	Bozuk	5	7
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	9
4	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	Bozuk	7	9
5	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	3	7
6	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	5	8
7	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	6	8
8	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	6	8
9	-	-	-	-	+	+	-	-	-	Bozuk	Bozuk	5	7
10	-	-	+	-	-	-	-	+	-	Normal	Normal	5	7
11	-	-	-	-	-	+	-	+	-	Normal	Normal	5	8
12	-	-	-	-	-	+	-	+	-	Normal	Normal	5	8
13	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Normal	-	2	7
14	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	5	8
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	6
16	-	-	+	-	-	+	-	+	-	Normal	Normal	5	8
17	-	-	-	-	+	+	-	+	+	Normal	Normal	9	10
18	-	-	-	-	-	-	-	+	-	Normal	Normal	7	9
19	-	-	-	+	-	-	-	-	+	Normal	Normal	6	8
20	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	7	8
21	?	?	?	?	?	?	?	-	-	-	-	5	8
22	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	3	7
23	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Normal	9	10
24	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	8	9
25	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Bozuk	-	7	9

B: Bebek; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **D:** Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **IU:** İntra uterin; **Kr.HT:** Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amy:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** nonstres test.

Tablo 22. Grup 3'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	RDS	Sürf.	Sürf. Tedavisi	MV	MVBağl (saat)	MVsüre (saat)	Maks Hız (bpm)	Maks PIP (cmH ₂ O)	Maks PEEP (cmH ₂ O)	Maks FiO ₂ (%)	Hava kaçağı	O ₂ süresi (gün)	pH	PCO ₂ (mmHg)	Transf.	Transf. sayısı
1	+	+	T	-	-	0	0	0	0	0	-	30	7,41	25,7	-	-
2	+	+	T	-	-	0	0	0	0	0	-	30	7,31	44,5	+	3
3	+	+	T	+	1	37	40	17	4	60	-	42	7,52	19,8	+	2
4	+	+	T	+	1	29	40	18	4	60	-	29	7,26	51,7	+	4
5	+	+	T	+	1	150	60	26	5	90	-	40	7,30	26,7	+	6
6	+	+	T	+	120	58	60	20	4	70	-	28	7,38	34,4	+	2
7	+	+	T	-	-	0	0	0	0	0	-	32	7,38	34,5	+	1
8	+	+	T	+	1	2520	70	26	5	100	-	109	7,23	54,7	+	18
9	+	+	P	+	1	884	60	20	5	80	-	75	7,53	50	+	13
10	+	+	T	+	1	30	60	18	4	100	-	33	7,33	34	+	2
11	+	+	T	+	1	472	48	20	6	90	-	67	7,41	25,7	+	8
12	+	+	T	+	1	12	30	18	4	60	-	50	7,39	21,6	+	4
13	+	+	T	+	1	686	50	22	5	100	-	59	7,23	43,3	+	6
14	+	+	T	+	-	0	0	0	0	0	-	40	7,44	23,1	+	2
15	+	+	T	+	1	15	40	18	4	50	-	43	7,30	46,9	+	3
16	+	+	T	+	2448	48	30	18	5	60	-	55	7,43	33,1	+	2
17	+	+	T	+	18	56	60	25	5	100	-	35	7,31	45,6	+	2
18	+	+	T	+	1	94	40	20	4	70	-	28	7,21	66	+	2
19	+	+	T	+	1	101	60	22	4	100	-	51	7,34	29,70	+	4
20	+	+	T	+	1	18	30	20	4	50	-	50	7,23	46	+	6
21	+	+	T	-	-	0	0	0	0	0	-	103	7,34	27,9	+	6
22	+	+	T	+	1	12	40	18	4	60	-	28	7,19	52,7	+	2
23	+	+	T	+	288	216	40	20	5	100	-	80	7,49	28,4	+	5
24	+	+	T	+	1	1900	60	36	6	100	-	100	7,23	56,6	+	16
25	+	+	T-	-	-	0	0	0	0	0	-	42	7,39	32,7	+	5

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Sürf:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Profilaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağı:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratuvar pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 22 (devam). Grup 3'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	KAH	Apne	ROP	NEK	Sepsis	T ₄ , TSH	FT	FTsüresi (saat)	Teofilin	ibuprofen	Beslbaşlama günü	Tambesl. başlama	Besl. türü	Eksitus	Eksitus günü
1	Hafif	+	-	+	-	N	-	0	+	-	6	36	AS+F	-	
2	Hafif	+	+	+	-	Hipo	+	56	+	+	10	40	AS	-	
3	Orta	+	+	+	-	N	+	200	+	+	27	40	AS+F	-	
4	Hafif	+	-	+	-	N	+	104	+	-	23	50	AS	-	
5	Orta	+	-	+	-	N	+	52	+	+	13	50	AS+F	-	
6	Hafif	+	-	-	-	N	+	48	+	-	12	24	AS	-	
7	Orta	+	-	+	-	N	+	28	+	-	3	37	AS+F	-	
8	Ağır	+	Bakılmadı	+	+	N	+	96	+	+	43	109	AS+F	+	109
9	Ağır	+	+	+	+	N	+	182	+	+	33	74	AS+F	-	
10	Orta	+	-	-	+	N	+	100	+	-	7	32	AS+F	-	
11	Orta	+	+	+	+	N	+	112	+	+	28	50	AS+F	-	
12	Hafif	+	+	+	-	N	+	36	+	+	2	43	AS+F	-	
13	Ağır	+	-	+	+	N	+	30	+	+	10	66	AS+F	-	
14	Orta	+	-	+	+	Hipo	+	48	+	+	7	50	AS	-	
15	Orta	+	-	+	-	N	+	60	+	+	7	44	AS	-	
16	Ağır	+	+	+	-	N	+	92	+	-	13	78	AS+F	-	
17	Hafif	+	-	-	+	N	+	56	+	+	7	22	AS+F	-	
18	Hafif	+	-	+	-	N	+	45	+	+	4	37	AS	-	
19	Orta	+	-	+	+	N	+	100	+	-	11	57	AS	-	
20	Orta	+	+	+	+	N	+	172	+	-	28	75	AS+F	-	
21	Ağır	+	-	+	+	N	+	54	+	+	3	71	AS+F	-	
22	Hafif	+	+	+	-	N	+	71	+	+	3	47	AS	-	
23	Orta	+	-	+	-	N	+	72	+	+	2	62	AS+F	-	
24	Ağır	+	Bakılmadı	+	+	N	+	68	+	+	3	120	AS+F	+	120
25	Orta	+	+	+	+	N	+	58	+	+	6	42	AS+F	-	

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Proflaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağı:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 22 (devam). Grup 3'deki olguların postnatal özellikleri

Olgu no	1. gün sıvı (ml/kg/gün)	2. gün sıvı (ml/kg/gün)	1. gün tartı kaybı (gr)	2. gün tartı kaybı (gr)	1. gün tartı yüzdesi (%)	2. gün tartı yüzdesi (%)
1	90	80	0	50	0	5
2	100	100	80	70	7	6
3	90	90	0	100	0	9
4	100	90	70	80	6	9
5	70	90	0	50	0	4
6	80	100	20	80	2	6
7	90	130	50	40	4	3
8	95	110	40	110	5	14
9	95	100	60	30	7	4
10	105	105	50	60	8	10
11	105	105	60	50	6	5
12	100	105	50	40	5	4
13	80	110	30	10	2	1
14	105	105	10	30	1	3
15	105	110	30	60	4	8
16	105	105	0	30	0	5
17	80	80	20	30	1	2
18	90	90	30	10	3	1
19	90	80	0	0	0	0
20	100	100	0	110	0	12
21	90	90	10	10	1	1
22	80	80	0	10	0	1
23	90	90	40	0	4	0
24	100	120	110	70	11	7
25	90	90	10	80	1	10

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Profilaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağı:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **O₂:**Oksijen; **FiO₂:**Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı; **Transf:** Transfüzyon; **KAH:** Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **N:** Normal; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 23. Grup 3’deki olguların “Eosinophil derived neurotoxin”, “Clusters of Differentiation 9” ve eozinofil düzeyleri

Olgu no	EDN 1-2. gün ng/ml	EDN 7-10. Gün ng/ml	EDN 28. gün ng/ml	CD9 (%) 1-2. gün	CD9 (%) 7-10. gün	CD9(%) 28. gün	Eozinof(%) 1-2. gün	Eozinofil (%) 7-10. gün	Eozinofil(%) 28. gün
1	2,256	3,037	3,591	23,4	28,4	47	3,9	2,1	7,7
2	0,575	1,090	1,788	45,1	46,9	46,3	0,1	1,3	6,4
3	0,370	1,444	1,735	37,6	37	20	1	2,7	3,7
4	0,199	0 ,435	2,146	28,3	37	23	2	2,7	3,3
5	0,398	0 ,571	5,133	12,4	26,7	31,3	3,4	7,2	6,8
6	0,748	3,670	0,980	26,7	26,5	32,4	0,4	0,1	5,4
7	1,119	3,720	5,302	32,7	30,2	49,9	0,4	2,2	4
8	0,681	1,692	1,025	14	6,7	16	2,8	5,5	0,7
9	0,482	5,027	3,745	21,9	46,6	35,9	0,2	6,1	12,8
10	0,496	0,451	0,606	3,7	3,3	11	1	2,7	2,2
11	1,360	3,987	4,077	50	30	57	0,2	1,7	5,1
12	1,458	1,442	2,252	21	26,8	33,7	0,4	0,8	0,8
13	0,356	,331	0 ,758	14,8	17,9	19,1	0,4	1,6	4,1
14	0,671	,351	0,490	7,79	20,3	26,5	1,6	1,4	15,7
15	1,037	4,657	4,783	18,8	16	25,9	0,3	2,7	3,1
16	0,815	4,889	1,772	7,8	21,5	14,7	0,2	1	0,5
17	0,573	2,258	2,844				1,4	5,9	10,1
18	1,682	,378	2,111				1,5	2,1	12,7
19	0,258	,295	1,096				0,7	2,6	3,6
20	0,693	,362	0,478				0,9	1,9	3,8
21	1,450	1,257	1,346				1,84	3,1	0,1
22	0,319	,413	2,073				1,5	1,8	2,4
23	1,717	2,081	0 ,703				0,8	3,9	1,4
24	0,712	2,130	2,276				2,5	3,2	6,7
25	0,406	0,988	1,574				0,3	3,2	7,6

EDN: Eosinophil derived neurotoxin; **CD :** “Clusters of Differentiation 9”.

TARTIŞMA

Neonatolojideki modern ve güncel uygulamaların etkisiyle KAH'ın epidemiyolojisi, ortaya çıkış şekli, kliniği, radyolojik ve patolojik bulguları değişim göstermiş, bu değişim KAH' ın isimlendirilme ve tanımlanmasına da yansımıştır. KAH'a neden olan birden çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin bir kısmı önlenabilir olmakla beraber immatürite, baro/volutravma, oksidan stres, intrauterin başlangıcı da olabilen infeksiyon/ inflamasyon ve proteolitik zedelenme mekanizmaları ile bazı antenatal faktörler yoğun olarak sorumlu tutulmakta ve araştırmalar bu konulara yoğunlaşmış bulunmaktadır (7).

Kronik akciğer hastalığı gelişimi için en önemli risk faktörünün prematürelilik olduğu ve gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça KAH'ın arttığı pek çok yayında bildirilmiştir (1,5,91). Benzer şekilde, çalışmamızda da KAH'lı olgularda doğum ağırlığı ve gestasyon haftası KAH gelişmeyenlere göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Palta ve ark. (92) çalışmalarında erkek cinsiyette daha yüksek oranda KAH saptamış iken, Özkan ve ark.(93), Marshall ve ark. (94) cinsiyetler arasında fark belirlememişlerdir. Olgularımızda KAH gelişimi açısından cinsiyetler arasında fark yoktu.

Kronik akciğer hastalığının doğum şekli ile ilişkisine gelince Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) çalışmalarında NSVY ile doğum oranını KAH olan grupta %18, KAH olmayan grupta %9 olarak bildirmiş ve iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Diğer bir çalışmada sezaryan ile doğumun KAH gelişmesini % 83 oranında azalttığı bulunmuştur (96). Bizim çalışmamızda doğum şekli ve KAH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Reiss ve ark. (96)'ın çalışmalarında SGA doğanlarda SGA olmayanlara göre 3,8 kat daha fazla KAH geliştiğini bildirmişlerdir. Lal ve ark. (97) ise bu oranı 1,87 olarak bulmuşlardır. Korhonen ve ark. (98) KAH ile ilişkili risk faktörlerini belirledikleri geriye

dönük çalışmalarında SGA yenidoğanların 28. günde KAH olan grupta olmayanlara göre daha az oranda olduğunu saptamışlardır (%17, %35, $p=0,0131$). Buna karşılık Hakulinen ve ark. (99) ve Özkan ve ark. (93) iki grup arasında SGA doğum açısından fark saptamamışlardır. Çalışmamızda KAH'lı olgularda SGA oranı diğer gruplara göre daha yüksekti ancak gruplar arasında intrauterin büyüme durumuna göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark vardı.

Prenatal ve natal risk faktörlerini incelediğimizde; anne yaşı bakımından üç grup arasında fark yoktu ve bu sonuç literatür ile uyumluydu (95,96).

Arad ve ark. (100) multiparitenin neonatal mortaliteyi artırdığını göstermelerine rağmen, doğum sayısı ile KAH arasında ilişki bulmamışlardır. Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) gebelik sayısının 3 ve üzeri olmasının KAH riskini artırdığını saptamışlardır. Çalışmamızda ise gruplar arasında doğum sayısı açısından fark saptamadık.

Son dönemde yardımcı üreme yöntemleri ile oluşan gebeliklerin artması nedeniyle olgular bu açıdan da değerlendirildi. KAH gelişen grupta 3 olguda yardımcı üreme yöntemi kullanımı vardı. Gruplar arasında yardımcı üreme yöntemi açısından anlamlı fark saptanamadı. Literatürde ilgili bir veriye rastlanmadı.

Preeklampsinin fetal akciğer olgunlaşmasını artırdığına ve RDS ve KAH sıklığını azalttığına dair çalışmalar olduğu gibi, bunun karşıtı çalışmalar da mevcuttur (98,101,102). Özkan ve ark. (93) ve Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) çalışmalarında KAH olan ve olmayan grupları karşılaştırıldıklarında annede preeklampsi açısından farklılık saptamamışlardır. Korhonen ve ark. (98) KAH, döllenmeden sonra 36. haftada oksijen ihtiyacının sürmesi olarak tanımlandığında preeklampsiyi önemli bir prenatal risk faktörü olarak saptamışlardır (OR 6,75, GA 1,22-37,3). Çalışmamızda, preeklampsinin KAH gelişimine olan etkisi değerlendirildiğinde gruplarda saptanan preeklampsi oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda hem varyans analizi hem de lojistik regresyon analizinde EMR'nin KAH gelişimini anlamlı olarak azalttığı belirlenmiştir. Literatürde EMR'nin KAH gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir (93, 95, 98).

Etyopatogeneizde major rol oynayan infeksiyon ve inflamasyon diğer önemli risk faktörleridir. Hillier ve ark. (103) yaptıkları bir çalışmada, koryoamnioniti histolojik koryoamnionit ile ve her ikisini de prematürite ile ilgili bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, subklinik infeksiyon, prematüre doğumun nadir bir nedeni olarak bulunmuştur (104). Guzik ve Winn (105)'in yaptığı bir çalışmada, histolojik koryoamnionit prematüre doğumlarda

daha sık olarak bulunmuştur. Matür gebeliklerle karşılaştırıldığında, prematüre gebeliklerde histolojik koryoamnionit daha sık görülür (103). Özellikle annede koryoamnionit varlığının fetal kord kanlarında ve amnion sıvısında sitokinlerin artışına yol açarak KAH gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır (34). Watterberg ve ark. (106) koryoamnionitin erken RDS riskini azalttığını fakat KAH insidansını artırdığını göstermişlerdir. KAH'ın ağırlık derecesi histolojik koryoamnionit olan ve olmayan grupta benzer bulunmuştur. Van Marter ve ark. (107) koryoamnionitli prematürelerin 7 günün üzerinde mekanik ventilatörde kaldıklarında KAH risklerinin 3,2 kat, postnatal infeksiyon geliştiğinde 2,9 kat arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak annelerinde koryoamnionit olan olgularda KAH gelişiminin etkilenmediği ve KAH'lı olgularda anlamlı olarak yüksek oranda bulunmadığı saptandı. Ancak histolojik koryoamnionit yönünden elimizde veri olmadığı da kayda geçilmelidir.

Antenatal kanama prematüre doğumun bir nedenidir (108). Çalışmamızda gruplar arasında antenatal kanama görülme sıklığı açısından fark saptanmadı. Literatürde antenatal kanama ve KAH arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunamadı.

Antenatal glukokortikoid uygulaması ile erken akciğer olgunlaşması ve alveolar gaz hacmi artar; fakat daha sonraki alveolarizasyon ve akciğer gelişimi olumsuz etkilenir. Çok sayıda tekrarlayan antenatal glukokortikoid uygulamaları ve postnatal steroid tedavileri de bu yönüyle benzer olumsuz etkiler gösterir (109). Crowlwy (110), 22 yıllık metaanalizinin sonuçlarına göre antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının % 50 azaldığını fakat KAH sıklığında anlamlı bir azalma görülmediğini bildirmiştir. Özkan ve ark. (93)' ın yaptıkları çalışmada da antenatal steroid uygulaması ile KAH sıklığında azalma görülmediği saptanmıştır. Bunun nedeni KAH açısından en fazla risk altında bulunan bebeklerin yaşam oranlarının artması ve böylece sıklıkta azalma olmamasıdır (110). Çalışmamızda gruplar arasında antenatal steroid uygulanması arasında anlamlı fark yoktu ve antenatal steroid uygulanması KAH gelişimini azaltmamıştı.

Anneye tokoliz uygulanması açısından gruplar karşılaştırıldığında KAH gelişmeyen olguların annelerine daha yüksek oranda tokoliz uygulanmıştı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde tokoliz uygulaması ile ilgili bir veriye rastlanmadı.

Fetal iyilik durumunun saptanmasında kullanılan NST ve doppler kan akımı çalışmaları açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ancak her gebeye özellikle doppler kan akımı çalışmalarının yapılamamış olması uygun bir değerlendirme yapmamızı kısıtladı. Literatürde ilgili veriye rastlanmadı.

Yapılan çalışmaların çoğunda 1. ve 5. dk. Apgar skorları açısından KAH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark bulunamamıştır (95,98,111). Palta ve ark. (92) univariate analizde KAH gelişen grupta 1. ve 5 dk. Apgar skorunu anlamlı derecede düşük saptamışlar, ancak lojistik regresyon ile değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda olgularımızın 1. ve 5. dk Apgar skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Hem 1.dakika hem de 5. dakika Apgar skorları KAH' lı prematürelerde daha düşüktü. Ancak lojistik regresyon analizinde anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda , Grup 2 ve Grup 3 arasında RDS gelişimi ve sürfaktan uygulanması açısından farklılık saptanmadı. Özkan ve ark. (93) ise çalışmalarında BPD gelişen olgularda sürfaktan uygulamasını daha yüksek oranda olduğunu saptamışlar ve sürfaktan tedavisinin BPD riskini anlamlı olarak artırdığı sonucuna varmışlardır. Ancak literatürde bu sonucu destekleyecek veri bulunmamaktadır. Yeni BPD'nin oluşumunda sürfaktan ve antenatal steroid verildiği halde dismorfik pulmoner mikrovaskülerizasyon ve alveolar septasyon defekti nedeniyle geliştiğinedair bilgiler sürfaktan tedavisinin farklılık yaratmadığını gösteren çalışmamızı desteklemektedir (26, 27,32).

Çalışmamızda tüm gruplardan alınan kan gazlarında saptanan pH ve pCO₂ değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Marshall ve ark. (94) ilk 48 saatteki ortalama pH değerlerinin KAH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Geriye dönük yapılan çalışmalarda doğumdan sonraki ilk günlerde relatif hipokapninin KAH'ı artırabileceği gösterilmiştir. Akut respiratuar distres sendromu olan yetişkin hastalarda permissif hiperkapninin konvansiyonel normokapnik yardımcı ventilasyona güvenli bir alternatif olabileceği ve sürviyi artırabileceği rapor edilmiştir (112). Permissif hiperkapni RDS'li prematürelerin tedavisinde de önemli olabilir. Yenidoğanlarda güvenli PaCO₂ seviyeleri ise bilinmemektedir. Geriye dönük olarak toplanan bilgilere göre PaCO₂ ≥60 mmHg olan değerler İVK ve ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Diğer yandan yapılan klinik çalışmalarda hipokapninin periventriküler lökomalazi ve serebral palsy riskini artırdığı gösterilmiştir (113). Orta derecede hiperkapni immatür beyni koruyor olabilir (114). Kraybill ve ark. (115) doğum ağırlıkları 750-1000 gram olan 235 yenidoğanı inceledikleri çalışmalarında 2. ve 4. günlerdeki düşük PaCO₂ seviyelerini KAH'ı öngören bağımsız faktör olarak saptamışlardır. Daha sonra ileriye dönük, randomize, kontrollü yapılan çalışmada permissif hiperkapni ve normokapni karşılaştırılmış ve iki grup arasında ventilatör

parametreleri bakımından önemli fark olmasına karşılık KAH insidansı açısından fark saptanmamıştır (115). Marshall ve ark. (94) KAH olan grupta ilk 48 saatteki PaCO₂ seviyelerini olmayan gruba göre daha yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada KAH gelişen olguların, KAH gelişmeyen olgulara oranla anlamlı düzeyde daha fazla MV ve oksijen aldıkları saptandı. KAH patogenezinde mekanik ventilasyon, barotravmaya yol açması ve inflamasyona katkıda bulunması nedeniyle yer almaktadır. Buna bağlı olarak MV tedavisi uzadıkça KAH riski artmaktadır (17,91,116). MV başlangıcı ile beraber RDS' li bebeklerde normalde birinci saatte izlenen periferik kandaki nötrofil azalması ve bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve makrofaj artışının pulmoner ödem ve akciğer zedelenmesinin boyutu ile doğru orantılı olduğu, KAH gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (117). Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) yaptıkları çalışmada gruplar arasında ventilatör parametreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulmazlarken, KAH olanlar olmayanlara göre daha uzun süre ventilatörde kalmışlardı. Cunha ve ark. (111), Palta ve ark. (92) uygulanan FiO₂ ve PIP değerlerinin KAH gelişen grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Korhonen ve ark. (98) ise KAH gelişen grupta uygulanan maksimum PIP ve hız değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Özkan ve ark. (93)' in çalışmasında KAH gelişen olguların, KAH gelişmeyen olgulara oranla anlamlı düzeyde daha fazla mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi almış oldukları görülmüştür. Korhonen ve ark. (118)'in yaptığı çalışmada 1500 gr altındaki 242 prematür bebekten % 13'ünde KAH saptanmıştı. KAH'lı olguların sadece % 49'unda RDS mevcuttu .Yapılan diğer bir çalışmada 48 saatin üzerinde ventilatör tedavisi alanların % 37'sinde, 48 saatin altında ventilatör tedavisi alanların % 5' inde KAH geliştiği tespit edilmiştir (119). Çalışmamızda olgularımız mekanik ventilatör tedavisi açısından karşılaştırıldığında KAH gelişenlerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kaldığını ve daha yüksek PIP değerleri ile ventile edildiğini saptadık.

Yüksek konsantrasyonda ve uzun süre oksijen maruziyetinin KAH ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Deneysel çalışmalarda barotravmanın özellikle yüksek konsantrasyonda oksijen ile birlikte akciğer zedelenmesinde önemli bir faktör olarak tespit edilmiştir (91). Çalışmamızda KAH'lı olguların daha uzun süreli oksijen maruziyetinde kaldıkları saptanmıştır.

Korhonen ve ark. (98), Cunha ve ark (111) ve Marshall ve ark. (94) KAH'lı vakalarda hava kaçağı sendromunun daha sık olduğunu saptamışlardır. Redline ve ark. (120) 371 yenidoğanı kapsayan çalışmalarında hava kaçağı sendromu varlığının KAH gelişimini 3 kat

artırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise KAH'lı vakalarımızın hiçbirinde hava kaçağı sendromu yoktu.

Yapılan çalışmalarda nozokomiyal infeksiyonun varlığının KAH gelişiminde bir risk faktörü olduğuna dikkat çekilmiştir. Hernandez-Ronquillo ve ark. (95), Marshall ve ark. (94), Rojas ve ark. (121), Tapia ve ark. (116), Liljedahl ve ark. (122), sepsisin KAH riskini anlamlı derecede artırdığını saptamalarına karşın, Cunha ve ark. (111) sepsis ve KAH arasında ilişki kaydetmemişlerdir. Bunun hasta sayısındaki kısıtlılığa bağlı olabileceğini söylemişlerdir. Çalışmamızda sepsisin literatürden farklı olarak KAH için önemli bir risk faktörü olmadığını saptadık.

Çalışmamızda, prematüritenin morbiditelerinden olan ROP, apne ve NEK, KAH gelişen grupta anlamlı derecede yüksek saptandı. Özkan ve ark. (93)'nin yaptığı çalışmada prematüre bebeklerde sık görülen diğer komplikasyonlarla KAH ilişkisi araştırıldığında ROP ve NEK ile KAH'nın sıklıkla birlikte olduğu ve bu birlikteliği istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. KAH gelişen tüm olgularda apne gözlenmesi nedeniyle bu hastalara teofilin tedavisi uygulanmıştı. KAH gelişen grubun KAH gelişmeyen gruba göre daha immatür olması beklenildiği gibi morbidite oranlarını artırmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca fototerapi almaları açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı, fototerapi alma süresi KAH olan grupta daha uzundu. Yapılan çalışmalarda bilirubinin antioksidan etkisi kesin olarak gösterilmiştir (123-125). Fototerapinin antioksidan sistemleri olumsuz etkileyerek KAH gelişimine katkıda bulunabileceği düşünüldü. Literatürde fototerapinin KAH gelişimi üzerine etkisi ile ilgili bir veriye rastlanmadı.

Korhonen ve ark. (98), Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) KAH gelişen olgulara daha sık kan transfüzyonu yapıldığını ve bunun KAH gelişiminde risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda KAH'lı olgularımızın hepsi transfüzyon almıştı ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sayısı KAH gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti. KAH gelişen olguların daha erken gebelik haftasında doğması, daha uzun süre ventilatör tedavisi gerektirip, tetkik amaçlı alınan kanlar nedeniyle iyatrojenik anemiye girmelerinin sık transfüzyon nedeni olduğu düşünüldü. Bununla birlikte transfüzyonla kan volümünün artırılması, pulmoner akımı da artırarak KAH riskini artırıyor olabilir (95). Ayrıca prematüreler transfüzyonla alınan demir yükünü asimile edecek yeterli kapasiteye sahip değildirler (98). Demir, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek toksik hidroksil radikallerine dönüşür. Bu oksidatif stres hücresel ve moleküler değişiklikleri

uyararak ve akciğerde kalıcı değişikliklere neden olarak KAH oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir (95).

Marshall ve ark. (94) ilk 5 günde fazla sıvı alan yenidoğanlarda daha sık KAH geliştiğini, KAH gelişenlerin ilk günlerdeki tartı kayıplarının daha az olduğunu saptamışlardır. Cunha ve ark. (111) ise ilk 7 gündeki sıvı alımının KAH ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Tammela ve Koivisto (126) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada bir ay boyunca düşük hacimde sıvı verilen ÇDDA yenidoğanlarda daha az oranda KAH geliştiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda gruplar arasında ilk ve ikinci gün sıvı alımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. KAH gelişenlerde alınan sıvı miktarı daha fazlaydı. Postnatal ilk günler içinde ağırlık kaybetmeyen bebeklerde KAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar (127,128) olmakla birlikte çalışmamızda 1. ve 2. gün tartı kaybı ve alımları açısından gruplar arasında fark saptamadık.

Çalışmamızda grupların beslenme durumları karşılaştırıldığında; KAH gelişen hastaların enteral beslenmeye başlama günü ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri daha geçti. Bu durum bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kalmasına, araya giren diğer morbiditeler nedeniyle (sepsis, NEK gibi) beslenmelerinin aksamasına bağlandı. Ayrıca KAH' lı olgularda prematüre formülü + anne sütü ile beslenme daha fazlaydı. Literatürde beslenme türünün KAH gelişimi üzerine etkisi ile ilgili bir veriye rastlanmadı.

Smith J ve ark. (129) yaptıkları çalışmada PDA' lı prematürelerin uzun süre ventilasyon ihtiyaçları nedeniyle KAH geliştirdiklerini saptamışlardır. Çalışmamızda bağımsız risk faktörlerinden ibuprofen gerektiren PDA varlığı KAH oluşumunu anlamlı olarak artırdığı saptandı.

Çalışmamızda KAH ile EDN, CD 9 ve eozinofil düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve bu parametrelerin KAH' ı öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık. Yola çıkış nedenimiz astım ve KAH arasında bazı enteresan benzerlikler bulunmasıdır. Her iki durumda da prevelans artıştı, her iki durumda da ailelerde kümelenme eğiliminde ve her ikisinde de wheezing tipleri benzerdir (130). Astım ataklarında bulunan birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörler, KAH' da da bulunmaktadır (130). Bronşiyal astımda, bronşiyal ağacın mukoza ve submukozalarını infiltre eden majör inflamatuvar hücreler eozinofillerdir (131). İnflamasyon alanında aktive eozinofillerden, depolanmış proteinler, yeni sentezlenmiş eikozanoidler ve sitokinleri içeren MBP, ECP, EDN ve EPO gibi proinflamatuvar mediatörler salınır. Bu mediatörler doğrudan solunum yolu epiteline toksik etki yaparlar ve bronkokonstriksiyon ile bronşiyal hiperyanıtı sebep olurlar. Bu bulgu ve bronşiyal hiperyanıt

ile serum ve bronkoalveolar lavaj MBP ve ECP seviyesi arasındaki korelasyon, ECP ve MBP'nin astım patogeneğinde majör effektör molekül olduğunu düşündürmektedir. Eozinofiller ayrıca büyüme faktörleri ve metalloproteazları içerirler ve sistenil LTC₄, LTD₄, LTE₄'ün majör kaynağıdır. Aynı zamanda İL-1, İL-3, İL-4, İL-5, İL-8 ve TNF- α gibi sitokinleri de üretirler. Fakat T hücreleri gibi diğer inflamatuvar hücrelerden, daha az sitokin oluştururlar. Allerjik hastalık ve astımda proinflamatuvar rol oynarlar (132-135). Astım, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmiştir (136). Kim ve ark. (137)' in yaptıkları çalışmada EDN düzeylerini atopik astımlı grupta, non-atopik astımlı grup veya kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. KAH'lı prematürelde daha çok eozinofil hücresi kaynaklı ECP değerlendirilmiştir (12,16). Yamamoto ve ark. (12) prematüre bebeklerde eozinofili ve KAH arasındaki ilişkiyi inceledikleri ve 7 adet KAH'lı olguyu aldıkları toplam 17 prematürenin incelendiği çalışmada eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Eozinofil sayısı arttıkça ECP düzeyleri de artmış olarak saptanmıştır. Öte yandan literatürde KAH'lı prematürelde serum EDN düzeyinin bakıldığı çalışma saptayamadık. EDN daha çok astımlı hastalar üzerinde çalışılmıştı.

Nickerson ve Taussing (138) yenidoğan akciğer hastalıkları tedavisini takiben; genetik yatkınlığı olan havayollarının hızla aktive olduğunu bunun da daha sonra KAH gelişimini ve /veya progresyonunu güçlendirdiğini ileri sürmüştür. Hem KAH hem de astım, artmış düz kas kontraksiyonuyla karakterizedir (139,140). Bronşial astım ve KAH arasında örtüşme vardır. Her iki durumda da bronşial aşırı duyarlılık, reversibl havayolu obstrüksiyonu ve havayolu inflamasyonu vardır (130). Hagan ve ark. (141) ailede astım hikayesinin KAH kötüleştirebileceğini ancak neden olan faktör olmadığını belirtmiştir. Evans ve ark. (142) KAH' lı ya da KAH'sız prematüre bebeklerin 2-5 yaşlar arasında astım tanısı almasıyla, ailede astım hikayesi arasında bir ilişki olduğu saptamışlardır.

Bronşial astım, atopik dermatit ve allerjik rinitte ECP ve ya EDN'nin artmış düzeyleri gösterilmiştir (143-145). Bu proteinler yaygın olarak eozinofil aktivasyonu için spesifik göstergeler olarak kabul edilmektedir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında, balgamda, serumda ve idrarda belirlenebilirler (146,147). Eozinofilik aktivasyon yalnız allerjik havayolu inflamasyonunda meydana gelmekle kalmaz daha bir çok inflamatuvar bozuklukta da ortaya çıkar (148).

Çalışmamızda gruplar serum EDN düzeyleri açısından incelendiğinde sadece birinci günde Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. İlk gün görülen bu

fark KAH'ı öngörmeye EDN'nin değerini RDS'li olgulardan ayıramaması nedeniyle azaltmaktadır. İlk gün ya da yedinci gün KAH lehine saptanan sonuçlar çalışmamız açısından daha anlamlı olacaktır. Çünkü amacımız KAH tablosu gelişmeden KAH oluşacağını önceden tahmin edilebilmesidir. Kronik akciğer hastalığı gelişimini öngören bir parametre olarak EDN düzeylerinin kullanılabilirliğini araştırdığımızda; KAH'ı öngörmeye özgüllüğünün ve duyarlılığının düşük olduğunu saptadık. EDN'in doğum sırasında düşük olması ve sonrasında yükselmesine rağmen KAH gelişimi ile ilişkili bulamadık. Literatürde EDN düzeyi ve KAH gelişimi arasında ilişkiyi gösteren bir veriye rastlanmadı.

Gruplar seri olarak alınan CD9 değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 3'ün birinci gün alınan CD9 değerleri ile 28. gün alınan CD9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Birinci gün CD9 değerleri yirmisekizinci güne göre daha yüksek olarak saptandı. KAH'lı gruptaki mevcut olan bu fark KAH'lı vakaları diğerlerinden ayırtetmede yardımcı değildir. Grup 3 de hafif dereceli KAH'lı olgular ve ağır dereceli KAH'lı olguların birinci gün CD9 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Literatürde CD9 düzeyi ve KAH gelişimi arasında ilişkiyi gösteren bir veriye rastlanmadı. Kronik akciğer hastalığı gelişimini öngören bir parametre olarak CD9 düzeylerinin kullanılabilirliğini araştırdığımızda; KAH'ı öngörmeye özgüllüğünün ve duyarlılığının EDN'ye göre daha yüksek olmakla birlikte düşük olduğu belirlendi. CD9'un doğum sırasında düşük olması ve sonrasında yükselmesine rağmen ile KAH gelişimi ile ilişkili bulamadık.

Gruplar seri olarak alınan eozinofil değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplardan seri olarak alınan eozinofil değerlerinin değişkenlikleri açısından değerlendirildiğinde; tüm gruplarda eozinofil değerlerinin zamanla artış gösterdiği saptandı. Tüm gruplardaki artış nedeniyle KAH tanısında serum eozinofil düzeyinin gösterge olarak kullanılamayacağını göstermiştir. Eozinofili prematüre bebeklerde sıklıkla gözlenir. Önceki yayınlarda eozinofilinin kilo artışı, beslenme durumu, intratrekeal entübasyon süresi ve kan transfüzyonu gibi çok sayıda koşulla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (149,150). Grup 3 KAH derecesine göre serum eozinofil düzeyi açısından değerlendirildiğinde birinci, yedinci ve yirmisekizinci günde hafif, orta ve ağır KAH arasında fark yoktu. Yamamoto ve ark. (12) ise yaptıkları çalışmada KAH'lı bebeklerde periferik eozinofil sayısını daha yüksek saptamışlardır ve hasta prematüre bebeklerdeki periferik eozinofillerin KAH ile aktive olduğunu, şiddetiyle de ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca şiddetli BPD'si olan prematürelerin trakeal aspiratlarında eozinofil sayıları ve ECP

konsantrasyonlarında artmış olarak bulmuşlardır. Oysa çalışmamızda eozinofil değerlerine ROC eğrilerinin referans çizgisi altında kalması nedeniyle özgüllük ve duyarlılık değerlendirmesi yapılamadı.

Sonuç olarak çalışılan hiçbir gösterge KAH'lı grubu, kontrol ve RDS'li grupları ayırtetmede yeterli görülmedi. Sadece ilk günde kontrol grubu ile KAH'lı grup arasında EDN açısından sınırda anlamlı bir farklılık saptandı. Kronik akciğer hastalığı ile EDN, CD9 ve eozinofil arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve erken gösterge olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıdaki olguyu içeren büyük, çok merkezli çalışmalara ve serumdan ziyade doku düzeyinde ve/ veya trakeal aspirattan bu göstergelerin çalışılmasına ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

SONUÇLAR

Kronik akciğer hastalığı gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini ele almayı, EDN, CD9 ve eozinofil düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi ve EDN, CD9 ve eozinofil düzeylerinin KAH'ı öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdığımız bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan prematüre yenidoğanlar ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Olgular üç grup olarak değerlendirildi. KAH ve RDS geliştirmeyenler Grup 1, RDS gelişen ancak KAH gelişmeyen Grup 2, KAH geliştiren olgular Grup 3 olarak sınıflandırıldı.

1. Çalışmaya 28 erkek ve 32 kızdan oluşan 60 yenidoğan alındı. Grup 1 de 15 olgu, Grup 2 de 20 olgu, Grup 3 de 25 olgu vardı. Grup 3'deki 25 olgunun 8 (%32) 'i hafif, 11 (%44) 'i orta, 6 (%24) 'sı ağır tip KAH idi.
2. Annede erken membran rüptürü, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorunun, apne , nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi, fototerapi, fototerapi süresi, mekanik ventilatör uygulama, mekanik ventilatörde kalma süresi, beslenme türü, transfüzyon sayısı , teofilin, 1.gün verilen sıvı ve 2. gün verilen sıvı ve ibuprofen kullanılması gereken patent duktus arteriozus varlığı risk faktörü olarak bulundu. Erken membran rüptürü varlığının kronik akciğer hastalığı gelişimini 0,2 kat azalttığı, ibuprofen kullanılması gereken patent duktus arteriozus varlığının ise 7.8 kat artırdığı saptandı.
3. Gruplar karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 3 arasında 1. gün “eosinophil derived neurotoxin ” değerleri arasında sınırdan anlamlı fark vardı. İlk gün görülen bu fark KAH'ı öngörmede EDN'nin değerini RDS'li olgulardan ayıramaması nedeniyle azaltmaktadır. İlk gün ya da yedinci gün KAH lehine saptanan sonuçlar çalışmamız

açısından daha anlamlı olacaktır. Çünkü amacımız KAH tablosu gelişmeden KAH oluşacağını önceden tahmin edilebilmesidir. Gruplar arasında “Clusters of Differentiation 9” değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda serum eozinofil yüzdelerinin zamanla artışı saptandı.

4. Değerlendirilen tüm parametreler için özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif tahmin değerlerinin düşük olduğu saptandı.
5. Grup 3 KAH derecesine göre serum EDN, CD9 ve eozinofil düzeyi açısından değerlendirildiğinde birinci, yedinci ve yirmisekizinci günde hafif, orta ve ağır KAH arasında fark yoktu.
6. Çalışmamızda bakılan parametrelerin düzeyleri ile kronik akciğer hastalığının gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Olgu sayımızın az olmasının uygun değerlendirme yapmamızı engellediği ve daha geniş çaplı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

İmmatür yenidoğanların giderek yüksek oranda yaşatılması sonucu kronik akciğer hastalığı insidansı giderek artmakta ise de bu antitenin etyolojisi ve önemli göstergeleri halen belirsizliğini korumaktadır. Kronik akciğer hastalığına yol açan risk faktörleri ve serum “eosinophil derived neurotoxin”, hücrel yüzey antijeni düzeyleri ve eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamıza 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan 60 olgu ileri dönük olarak alındı. Olgular üç grup olarak değerlendirildi. Kronik akciğer hastalığı ve respiratuar distres sendromu geliştirmeyenler Grup 1 (n=15), respiratuar distres sendromu gelişen ancak kronik akciğer hastalığı gelişmeyenler Grup 2 (n=20), kronik akciğer hastalığı geliştirenler Grup 3 (n= 25) olarak ayrıldı. Prenatal, natal ve postnatal özellikleri kayıt edildi. Tüm olgulardan postnatal 1, 7 ve 28. günlerde kan örneği alınarak serum “eosinophil derived neurotoxin”, hücrel yüzey antijeni düzeyleri ve eozinofil düzeylerine bakıldı.

Annede erken membran rüptürü, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorunun, apne , nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi, fototerapi, fototerapi süresi, mekanik ventilatör uygulama, mekanik ventilatörde kalma süresi, beslenme türü, transfüzyon sayısı , teofilin, 1.gün verilen sıvı ve 2. gün verilen sıvı ve ibuprofen kullanılması gereken patent duktus arteriozus varlığı risk faktörü olarak bulundu. Erken membran rüptürü varlığının kronik akciğer hastalığı gelişimini 0,2 kat azalttığı, ibuprofen kullanılması gereken patent duktus arteriozus varlığının ise 7.8 kat artırdığı saptandı.

Gruplar karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 3 arasında 1. gün “eosinophil derived neurotoxin ” değerleri arasında sınırda anlamlı fark vardı. Gruplar arasında “Clusters of Differentiation 9” değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda serum eozinofil yüzdelерinin zamanla arttığı saptandı.

Değerlendirilen tüm parametreler için özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif tahmin değerlerinin düşük olduğu saptandı.

Çalışmamızda bakılan parametrelerin düzeyleri ile kronik akciğer hastalığının gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Olgu sayımızın az olmasının uygun değerlendirme yapmamızı engellediği ve daha geniş çaplı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Prematüre yenidoğan, kronik akciğer hastalığı, eosinophil derived neurotoxin, “Clusters of Differentiation 9” , eozinofil.

THE EFFICACY OF SERUM LEVELS OF “EOSINOPHIL DERIVED NEUROTOXIN”, SURFACE ANTIGEN OF CELLS AND EOSINOPHIL COUNT WHICH ARE INDICATORS OF EOSINOPHIL ACTIVATION IN THE PREDICTION OF CHRONIC LUNG DISEASE DEVELOPMENT IN PREMATURE INFANS

SUMMARY

Recent developments in neonatology led to an increase in the survival rates of immature newborn infants resulting in an increase in chronic lung disease. However, the etiology and predictive factors of this entity remains obscure.

In this study in order to determine risk factors for chronic lung disease and relationship between chronic lung disease and serum levels of “eosinophil derived neurotoxin” and surface antigen of cells, and eosinophil count, 60 patients born before 34. weeks of gestational age were enrolled prospectively. Patients were evaluated in three groups. Group 1 (n:15) included infants who neither developed respiratory distress syndrome nor chronic lung disease. Group 2 (n:20) included infants who developed respiratory distress syndrome but no chronic lung disease. Group 3 (n:25) included infants who developed both respiratory distress syndrome and chronic lung disease. Prenatal, natal and postnatal characteristics were recorded. Blood samples were taken from all of the patients on 1st, 7th and 28th days of life, serum levels of “eosinophil derived neurotoxin” surface antigen of cells and eosinophil count were determined.

Premature rupture of membranes, Apgar score of 1. and 5. minute, apnea, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, phototherapy application, phototherapy duration, application of mechanical ventilation, duration of mechanical ventilation, type of feeding, number of transfusion, teophylline and parenteral fluid administration and ibuprofen treatment

were determined as risk factors associated with chronic lung disease development. Premature rupture of membranes decreased the risk of chronic lung disease development by 0,2 times, and patent ductus arteriosus requiring ibuprofen treatment increased the risk by 7,8 times.

The comparison of study groups revealed a borderline significant difference in serum levels of “eosinophil derived neurotoxin” on day 1 between Group 1 and Group 3. There was no statistically significant difference between the groups in terms of clusters of differentiation 9 levels. Eosinophil counts were noted to increase postnatally in all groups.

The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of both serum levels of “eosinophil derived neurotoxin” and surface antigen of cells were low in the prediction of chronic lung disease development.

In conclusion, we could not determine a significant association of serum level of “eosinophil derived neurotoxin” and surface antigen of cells with chronic lung disease development. Due to low number of patients in this study further and larger studies are required in this respect.

Key words: premature infant, chronic lung disease, eosinophil derived neurotoxin, clusters of differentiation 9 , eosinophils.

KAYNAKLAR

1. Northway W, Rosan R, Porter D. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Eng J Med 1967; 267:357–68.
2. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr 1979;95:819–23.
3. Northway W. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1992;19:489–95.
4. Parker R, Lindstrom D, Cotton R. Improved survival accounts for most, but not all of the increase in bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1992;90:663–8.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723–9.
6. Cooke R. Factors associated with chronic lung disease in preterm infants. Arch Dis Child 1991; 66:776–9.
7. Sarıcı Ü. Bronkopulmoner displazi: Tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 60-70.
8. Pelkonen AS, Suomalainen H, Hallman M, Turpeinen M. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in schoolchildren born very preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81:188–93.
9. Speer CP. Inflammatory mechanism in neonatal chronic lung disease. Eur J Pediatr 1999;158 Suppl 1:18–22.
10. Huang HC, Yang MY, Huang CB, Yang KD. Profiles of inflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants with respiratory distress disease. J Microbiol Immunol Infect 2000;33:19–24.

11. Jónsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF- α and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid, indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F198–201.
12. Yamamoto C, Kojima T, Hattori K, Nogi S, Imamura H, Tsubura A et al. Eosinophilia in premature infants: correlation with chronic lung disease. *Acta Paediatrica* 1996;85:1232-5.
13. Tiddens H, Silverman M. The role of inflammation in airway disease: remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:7–10.
14. Wolthers OD. Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:248-54.
15. Fernvik E, Hallden G, Hed J, Lundahl J. Intracellular and surface distribution of CD9 in human eosinophils. *APMIS* 1995;103:669-706.
16. Broström EB, Katz- Salamon M, Lundahl J, Hallden G, Winbladh B. Eosinophil activation in preterm infants with lung disease. *Acta Paediatrica* 2007;96:23-8.
17. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. 2. Baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004.s.495-9.
18. Swett DG, Halliday HL, Warner JA. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:140-6.
19. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004. s.123-9.
20. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intraterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.326-42.
21. Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds.). *Avery's disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1123-33.
22. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986;33:179-201.
23. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97: 517-23.
24. Jobe AH. Lung development and maturation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (Eds.). *Neonatal perinatal medicine disease of the Fetus and Infant*. St. Louis: Mosby; 2001. p. 973-91.
25. Yiğit Ş. Respiratuvar distres sendromu. Tunçer M, Özek E (Editörler). *Neonatoloji'nin temel ilkeleri ve aciller'inde*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004.s. 173-8.

26. Davis JM, Rosenfeld WN. Broncopulmonary dysplasia. In: Taeusch HW, Ballard RA (Eds.). *Avery's Disease of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. p. 578-99.
27. Davis ID, Avner ED. Neonatal chronic lung disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ (Eds.). *Neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*. 7th ed. St Louis: Mosby Co; 2002.p. 1057- 70.
28. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63-71.
29. Nieves FF, Chennick V. Bronchopulmonary dysplasia, an update for the pediatrician. *Clin Pediatr* 2002 ; 41: 77-85.
30. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 1-8.
31. Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res* 2000; 1: 109-15.
32. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8:73-81.
33. Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds.). *Avery's disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.723-36.
34. De Dooy JJ, Mahieu LM, Van Bever HP. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 457-63.
35. Couroucli XI, Welty SE, Ramsay PL, Wearden ME, Fuentes-Garcia FJ. Detection of microorganisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: Association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2000; 47(2): 225-32.
36. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia . *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.
37. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2002; 110: 36-41.
38. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1 and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1971-80.
39. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8:39-49.
40. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Biol Neonate* 1998; 74 : 21-8.

41. Hazinski TA. Vitamin A treatment for the infant at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews* 2000; 1: e11-e5.
42. Hallman M, Hataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003; 8(1): 19-27
43. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 376:1421-31.
44. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17.
45. Günlemez A. Surfaktan protein-B Gen Polimorfizminin Respiratuar Distres Sendromu ve Kronik Akciğer Hastalığı Gelişimindeki Rolü (Yan dal uzmanlık tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003.
46. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda solunum sorunları ve solunuma yardım. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.367-89.
47. Tekinalp G, Aygün C. Yenidoğanın kronik akciğer hastalığı. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (Editörler). *Pediatric gelişmeler'de*. Ankara: Hacettepe Tıp Fakültesi yayınları; 1999. s.261-9.
48. Toce SS, Farrell PM, Leativ LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138(6):581-5.
49. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:331-6.
50. Taşkın E, Özlü F, Özcan K, Satar M, Yapıcıoğlu H, Narlı N. Bronkopulmoner displazi'de yeni gelişmeler. *F Ü Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008; 22(4): 245-53.
51. Haliday HL, Grier DG. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:83-91.
52. Cole CH, Fiascone JM. Strategies for prevention of neonatal chronic lung disease. *Semin Perinatol* 2000; 24(6): 445-62.
53. Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19 (4): 638-708.
54. Murphy S. Asthma an inflammatory disease. In: Hillman BC (Ed.). *Pediatric respiratory disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1993.p. 621-7.
55. Menzies-Gow A, Robinson DS. Eosinophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5), and antieosinophilic therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8 (1): 33-8.

56. Moqbel R, Becker AB. The human eosinophil. In: Lee RG (Eds). Wintrobe's clinical hematology. Vol. 1. 10th ed. Baltimore, USA. 1999. p.351-61.
57. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110-8.
58. Friedenbergr WR. Disorders of granulocytes: qualitative and quantitative. In: Mazza JJ (Ed.). Manual of clinical hematology. 2nd ed. Boston New York Toronto London: Little, Brown and Company; 1995. p. 163-189.
59. Dvorak AM. Ultrastructural evidence for release of major basic protein-containing crystalline cores of eosinophil granules in vivo: Cytotoxic potential in Crohn's disease. *J Immunol* 1980; 125: 460-2.
60. Butterworth AE, Wassom DL, Gleich GJ, Loegering DA, David JR. Damage to schistosomula of manson induced directly by eosinophil major basic protein. *J Immunol* 1979;122:221.
61. Frew A J. The inflammatory basis of asthma. *Eur Respir J* 1996; 32(6): 1-3.
62. Fabbri LM, Caramori G, Facchini FM, Ciaccia A. Anti-inflammatory treatments for asthma: past, present, future, from genetics to quality of life. Proceedings of the XVth World Congress of Asthmalogy;1996 April 24-27; Montpellier, France. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers;1996.
63. Holgate, S. The inflammation in asthma; global aspects of allergy and asthma. Proceedings of Annual meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); 1996 June 6-13; Budapest, Hungary, Nottingham.
64. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986; 39:177-253.
65. Gleich GJ, Loegering DA, Bell MP, Checkel JL. Biochemical and function similarities between eosinophil cationic protein: homology with ribonuclease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:3146-50.
66. Durack DT, Ackerman SJ, Loegering DA, Gleich GJ. Purification of human eosinophil-derived neurotoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:5165-9.
67. Walsh GM. Eosinophil granule proteins and their role in disease. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 28- 33.
68. Rosenberg HF. The eosinophil ribonucleases. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54:795-803.
69. Rosenberg HF, Tenen DG, Ackerman SJ. Molecular cloning of human eosinophil-derived neurotoxin: a member of the ribonuclease gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4460-4.

70. Mosimann SC, Newton DL, Youle RJ, James MN. X-ray crystallographic structure of recombinant eosinophil-derived neurotoxin at 1.83 Å resolution. *J Mol Biol* 1996; 26:540-52.
71. Domachowske JB, Rosenberg HF. Eosinophils inhibit retroviral transduction of human target cells by a ribonuclease-dependent mechanism. *J Leukoc Biol* 1997; 62:363-8.
72. Domachowske JB, Dyer KD, Bonville CA, Rosenberg HF. Recombinant human eosinophil-derived neurotoxin/RNase 2 functions as an effective antiviral agent against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1998; 177:1458-64.
73. Rosenberg HF, Domachowke JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol* 2001; 70:691-8.
74. Rugeles MT, Trubey CM, Bedoya VI, Pinto LA, Oppenheim JJ, Rybak SM et al. Ribonuclease is partly responsible for the HIV-1 inhibitory effect activated by HLA alloantigen recognition. *AIDS* 2003; 17:481-6.
75. Hoekstra MO, Hovenga H, Gerritsen J, Kauffman HF. Eosinophils and eosinophil-derived in children with moderate asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:2231-5.
76. Zimmerman B, Lanner A, Enander I, Zimmerman LS, Peterson CGB, Ahlstedt S. Total eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:564-70.
77. Kristjansson S, Strannegard IL, Strannegard O, Peterson C, Enander I, Wennergren G. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of antiinflammatory treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1179-87.
78. Remes S, Korppi M, Remes K, Savolainen K, Mononen I, Pekkanen J. Serum eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) in childhood asthma: the influence of atopy. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:167-74.
79. Luogsi E, Halmerbauer G, Frischer T, Koller DY. Urinary eosinophil protein X in relation to disease activity in childhood asthma. *Allergy* 1997; 52:584-8.
80. Piacentini GL, Peterson C, Peroni DG, Bodini A, Boner AL. Allergen avoidance at high altitude and urinary eosinophil protein X. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:243-4.
81. Majamaa H, Laine S, Miettinen A. Eosinophil protein X and eosinophil cationic protein as indicators of intestinal inflammation in infants with atopic eczema and food allergy. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1502-6.
82. Zola H, Swart B. Human leucocyte differentiation antigens. *Trends Immunol* 2003;24(7):353-4.
83. Zola H, Swart B, Banham A. CD molecules 2006-human cell differentiation molecules. *J Immunol Methods* 2007; 319 (1-2): 1-5

84. Hemler ME. Tetraspanin functions and associated microdomains. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 801-11
85. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
86. Greenough A, Robertson NRC. Acute respiratory disease in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC (Eds.). *Textbook of Neonatology*. 3th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 481-514.
87. An International Committee for the classification of retinopathy of prematurity The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7):991-9.
88. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986; 33:179-201.
89. Stormorken A, Powell KR. Sepsis and shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.846-50.
90. Stoll BJ, Kliegman RM. Respiratory tract disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.573-88.
91. Koç E. Yeni bronkopulmoner displazi. *T Klin J Ped* 2004; 2: 396-402.
92. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1991; 119: 285-92.
93. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri *Güncel Pediatri* 2008; 6: 66-71.
94. Marhsall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1345- 50.
95. Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case control study. *Arch Med Res* 2004; 35: 549- 53.
96. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 40- 4.
97. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003; 111: 483- 7.

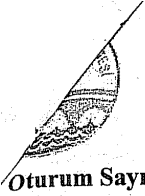
98. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 54: 245- 58.
99. Hakulinen A, Heinonen K, Jokela V, Keikara O. Occurrence, predictive factors and associated morbidity of BPD in preterm birth cohort. *Perinat Med* 1988; 16: 437- 46.
100. Arad I, Baras M, Gofin R, Bar-Oz B, Peleg O. Does parity affect the neonatal outcome of very low birth weight infants? *Eur J Obstet Gynecol Reprod B* 2001; 94: 283- 9.
101. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1096- 101.
102. Tumban TRJ, Rollins MD, Patterson C, Halliday HL. Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 1991; 66: 52- 4.
103. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionitic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1998; 319 (15): 972- 8.
104. Duff P, Kopelman JN. Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1987;69(5): 756- 9.
105. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65(1): 11- 5.
106. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210- 5.
107. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Eviton A, Pagano M, Moore M et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140 (2): 171-6.
108. Gelişen O. Erken doğum. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (Editörler). *Obstetrik maternal-fetal tıp-perinatoloji*'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.1149-55.
109. Johnson JW, Mitzner W, Beck JC. Long- term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 1053-64.
110. Crowlwy PA. Antenatal corticosteroid therapy; a metaanalysis of randomized trials,1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322- 35.
111. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in first week of life. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 334- 40.
112. Ni Changhaile M, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11(1): 56- 62.

113. Ikonen RS, Janas MO, Koidikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leucomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1992; 81: 802- 7.
114. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:1082-8.
115. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Paediatr* 1989; 115: 115- 20.
116. Tapia JL, Agost D, Alergria A, Standen J, Escobar M, Grandi C et al. NEOCORUS Collaborative Group. Bronchopulmonary dyspnea: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Paediatr* 2006; 82: 2-3.
117. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Paediatr* 2000; 136: 466-72.
118. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 54: 245- 58.
119. Young TE, Kruger LS, Marshall DD, Bose CL. Population-based study of chronic lung diseases in very low birth weight infant in North Carolina in 1994 with comparison with 1984. *Pediatrics* 1999;104:17.
120. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Paediatr Res* 2002; 52: 713- 9.
121. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Paediatr* 1995; 126: 605- 10.
122. Liljedahl M, Bodin L, Schollin J. Coagulase-negative staphylococcal sepsis as a predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2004; 93: 211-5.
123. Stocker R, Yamamoto Y, McDoogh AF. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235: 1043-6.
124. Gapinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett* 1994;349:197-200.
125. Hulea SA, Smith TL, Wasowicz E, Kummerow FA. Bilirubin sensitized photooxidation of human plasma low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1304:197-200
126. Tammela OK, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first week of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1992; 81: 207- 12.

127. 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: 942-9.
128. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
129. Smith J, Kling S, Gie RP. Bronchopulmonary dysplasia in infants with respiratory distress syndrome in a developing country: A prospective single centre-based study. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 672-7
130. Smith J. An update on bronchopulmonary dysplasia: Is there a relationship to the development of childhood asthma? *Medical Hypotheses* 2003; 61(4): 495-502.
131. Bowen JJ, Klerk ND, Holt PG. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1040-5.
132. Bonish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:460-75.
133. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:486-94.
134. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) , IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:257-63.
135. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
136. Dursun F, Koç AN. Astımlı çocuklarda IgE, eozinofil, CRP düzeyleri ve atopi varlığı. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 16(2): 80-5.
137. Kim KW, Lee KE, Kim ES, Song TW, Sohn MH, Kim KE. Serum eosinophil –derived neurotoxin (EDN) in diagnosis and evaluation of severity and bronchial hyperresponsiveness in childhood asthma. *Lung* 2007; 185:97-103.
138. Nickerson B.G., Taussing LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1980; 65: 1140-4.
139. Stephens N. L. Airway smooth muscle. *Lung* 2001; 179: 333-73.
140. Moore PE, Church TL, Chism DD, Panettieri RA, Shore SA. IL- 13 and IL-4 cause eotaxin release in human airway smooth muscle cells: a role for ERK. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L847- L853.

141. Hagan R, Minutillo C, French N. Neonatal chronic lung disease, oxygen dependency, and a family history of asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 277-83.
142. Evans M, Palta M, Sadek M. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia and childhood asthma in very low birth weight children. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 460-6.
143. Koller DY, Herouy Y, Goetz M, Hagele E, Urbarbanek R, Eichler I. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 1995;73:413-7.
144. Halmerbauer G, Frischer T, Koller DY. Monitoring of disease activity by measurement of inflammatory markers in atopic dermatitis. *Allergy* 1997;52:765-9.
145. Klimek L, Riechelmann H, Amedee R. Eosinophil cationic protein in nasal secretions and blood serum in grass pollen allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1996;10:319-23.
146. Koller DY, Halmerbauer G, Frischer T, Roithner B. Assessment of eosinophil granule proteins in various body fluids: is there a relation to clinical variables in childhood asthma? *Clin Exp Allergy* 1999;29:786-93.
147. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Pediatr* 1994; 83:1151-5.
148. Koller DY, Halmerbauer G, Muellerj, Frischer T, Schierl M. Major basic protein, but not eosinophil cationic protein or eosinophil protein X, is related to atopy in cystic brosis. *Allergy* 1999;54:1094-9.
149. Gibson EL, Vaucher Y, Carrigon Jr JJ. Eosinophilia in premature infants: relationship to weight gain. *J Pediatr* 1979; 95: 99-101.
150. Bhat AM, Scanlon JW. The pattern of eosinophilia in premature infants. *J Pediatr* 1981; 98 :612-6.

EKLER



Ek 1
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:18

Karar Tarihi:27.09.2007

15-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 27.09.2007 tarihinde; “Prematüre Yenidoğanların Kronik Akciğer Hastalığını Öngörmede Eozinofil Aktivasyonunun Göstergeleri Olan “Eosinophil Derived Neurotoxin” ve Hücreyel Yüzey Antijeni Düzeylerinin Etkinliği” adlı TÜTFEK 2007/157 protokol no.lu Dr. Reyhan ELMAS’ın tez çalışmasını tekrar incelemek üzere toplandı. Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ iznli olması nedeniyle katılamadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yapılacağı, Prof. Dr. Betül ACUNAS’ın yürütücüsü olduğu ve araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırma bütçesinin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılmasının **UYGUN** olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 – 235 73 73
Faks: (0284) 235 76 52
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr
Elektronik Ağ: http://tipfak.trakya.edu.tr

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Prematüre yenidoğanların kronik akciğer hastalığını öngörmeye eozinofil aktivasyonunun göstergeleri olan “eosinophil derived neurotoxin” ve hücrel yüzey antijeni düzeylerinin etkinliği”dir.

Bu araştırmanın amacı, prematüre yenidoğanlarda eozinofil aktivasyonunun göstergeleri olan hücrel yüzey antijeni ve “eosinophil derived neurotoxin” in kronik akciğer hastalığı (KAH) erken tanısında erken bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

KAH sıklıkla prematüre yenidoğanları etkileyen ağır bir solunum sistem hastalığıdır . KAH her 100 canlı prematüre yenidoğandan 10 ile 35’ini etkilemektedir. KAH olan bebekler olmayanlara göre daha uzun süre hastanede yatmaktadır ve ilk bir yıl içinde respiratuar sinsizyal virus gibi viral etkenlere bağlı enfeksiyonlar nedeniyle tekrar hastaneye yatış oranları yüksektir.Bu çalışma prematüre yenidoğanlarda eozinofil aktivasyonunun göstergeleri olan hücrel yüzey antijeni ve “eosinophil derived neurotoxin” düzeylerinin etkinliğinin erken KAH tanısında klinisyen için öncü bir belirteç olup olmadığının belirlenmesi açısından önemlidir.

Bu araştırmada bebeğinizden 1-2, 7-10 ve 28. günlerde serum örneklerinin rutin olarak alınması planlanmaktadır. Çalışmaya alınan bebeklerden kan örnekleri hastaların haftalık rutin kontrollerinin olduğu günlerde alınacaktır. Araştırmada yer alacak bebeklerin sayısı yaklaşık 60’dır.Bu araştırmada bebeğiniz için herhangi bir risk yoktur.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 235 76 41- 4900’dan Dr. Reyhan Elmas’a başvurabilirsiniz.Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, bebeğin klinik durumuna bağlı olarak bebeğinizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, bebeğinizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.Bebeğinize ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde bebeğe ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bebeğime ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Ek 3



T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.0.70.73.0/
KONU :

6729 - 18042

EDİRNE
22 KASIM 2007

Sayın Prof Dr. Betül ACUNAŞ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
EDİRNE

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Arş. Gör. Dr. Reyhan ELMAS'ın "Prematüre Yenidoğanların Kronik Akciğer Hastalığını Öngörmede Eozinofil Aktivasyonunun Göstergeleri Olan Eosinophil Derived Neurotoxin ve Hücreyel Yüzey Antijeni Düzeylerinin Etkinliği " başlıklı tıpta uzmanlık projesinin, 12 (on iki) ay süre ve 6,810,00 YTL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 13.11.2007 tarih ve 61 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi