

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRETERM BEBEKLERİN İLK GÜN SNAPPE-II
SKORLARI İLE SERUM İNFLAMATUAR SİTOKİN
PROFİLİNİN PROGNOZ ÜZERİNE
BELİRLEYİCİLİĞİNİN NTISS SKORU İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burçin YORGANCI

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

ESKİŞEHİR
2016

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM BEBEKLERİN İLK GÜN SNAPPE-II
SKORLARI İLE SERUM İNFLAMATUAR SİTOKİN
PROFİLİNİN PROGNOZ ÜZERİNE
BELİRLEYİCİLİĞİNİN NTISS SKORU İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burçin YORGANCI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. A. Neslihan TEKİN

ESKİŞEHİR
2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dr. Burçin YORGANCI' ya ait "Preterm bebeklerin ilk gün SNAPPE-II skorları ile serum inflamatuvar sitokin profilinin prognoz üzerine belirleyiciliğinin NTISS skoru ile değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20/06/2016

Jüri Başkanı

Prof. Dr. A. Neslihan TEKİN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Üye

Prof. Dr. Filiz BAKAR
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Üye

Doç. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

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

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bana değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin gerçekleşmesinde bana destek veren tez danışmanım hocam Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN'e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen ve değerli katkıları olan Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye teşekkür ederim.



ÖZET

Yorgancı, B. Preterm bebeklerin ilk gün SNAPPE-II skorları ile serum inflamatuvar sitokin profilinin prognoz üzerine belirleyiciliğinin NTISS skoru ile değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.

Preterm doğumu tetikleyen başlıca nedenler arasında antenatal enfeksiyonlar ve fetomaternal yüzdeki inflamasyon yer alır. Neonatal mortalite ve morbiditenin erken dönemde belirlenebilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. “Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension-II (SNAPPE-II) yenidoğanlarda yaşamın ilk 12 saatine ait verileri kullanarak mortalite riskini belirleyen bir skorlamadır. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) ise hastalık ciddiyetini belirlemede kullanılan bir göstergedir. Bu çalışmada erken postnatal dönemde bakılan proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile SNAPPE-II ve NTISS skorlarının birbirleriyle ve neonatal mortalite ve morbiditelerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesine Nisan 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında yatırılan gestasyonel yaşı <34 hafta olan bebekler çalışmaya alındı. Tüm hastalardan postnatal 1. ve 4. günlerde alınan venöz kan örneğinden IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF düzeyleri çalışıldı. Hastaların prenatal ve postnatal klinik özelliklerinin yanı sıra SNAPPE-II ve 1., 7., 14. gün NTISS skorları kaydedildi. NEK, BPD, ROP, Klinik ve Kesin sepsis birlikte değerlendirildiğinde mortalite belirlemede en yüksek risk faktörünün Kesin sepsis olduğu ve bu vakalarda mortalite riskinin kesin sepsis olmayan gruba göre 32 kat arttığı gösterilmiştir. Sitokinlerden IL-6 ve IL-8’in SNAPPE ve NTISS skorlamasıyla birlikte kullanımının, sadece skorlama veya sadece sitokin kullanımına kıyasla BPD, Klinik Sepsis ve Kesin Sepsis belirleme gücünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Sonuç olarak pretermelerde morbidite ve mortalite tayin etmede sitokin ve skorlamaların birlikte kullanımının, hem prognoz hemde erken tanı ve tedavi yaklaşımı sağlamak açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sitokin, Skorlama, Fetal İnflamatuvar Yanıt, Prematürel Morbiditeleri

ABSTRACT

Yorgancı, B. NTISS based assessment of the role of plasma cytokine levels studied concomitant with first day SNAPPE-II score on the prognosis in preterm babies. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Pediatrics PhD Thesis, Eskişehir, 2016 Antenatal infections and inflammations in the fetomaternal site are the most common reasons of preterm delivery. Several scoring systems developed in order to predict the mortality and morbidity in earlier period. Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension II (SNAPPE-II) is a scoring system which uses the data obtained during the first 12 hours of postnatal period in order to predict the mortality rates. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) is another scoring system indicates severity of the treatment. In this study, we aimed to compare proinflammatory cytokine levels with SNAPPE-II and NTISS with SNAPPE-II in terms of their relationship with mortality and morbidity. Forty patients who admitted to Eskişehir Osmangazi University Hospital Neonatal Intensive Care Unit between April 2013 and February 2014 were included in this study. IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ and GM-CSF were studied from venous blood sample on 1st and 4th day of postnatal period. Prenatal and postnatal clinical status of the patients were recorded as well as SNAPPE-II and 1st, 7th and 14th day NTISS scores. There wasn't any other significant difference between 1st and 4th days. When NEC, BPD, ROP, clinical sepsis and culture-proven sepsis were assessed in terms their association with mortality; it was observed that culture-proven sepsis parameter was the most significant one. Mortality risk was found 32 fold increased in patients with culture-proven sepsis. Use of IL-6 and IL-8 parameter in combination with SNAPPE and NTISS scoring systems was more efficient in terms of predicting BPD, clinical sepsis and culture-proven sepsis compared with use of scoring systems or cytokine levels alone. As a result; we can assert that use of cytokine levels and scoring systems in combination can be useful in predicting the prognosis, early diagnosis and treatment planning.

Key Words: Cytokine, scoring, fetal inflammatory response, morbidity, prematur

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Preterm Doğum Etiyolojisi | 4 |
| 2.2. İntrauterin enfeksiyon/inflamasyon | 5 |
| 2.2.1. İntrauterin enfeksiyonun evreleri | 6 |
| 2.2.2 Preterm Doğum Patofizyolojisi | 7 |
| 2.2.3. Preterm Doğumda Sitokinlerin Rolü | 8 |
| 2.2.4. Sitokinler | 8 |
| 2.3. Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu (FIRS) | 14 |
| 2.3.1. Yenidoğanlarda FIRS İlişkili Sitokin Yanıtı | 15 |
| 2.4. FIRS İlişkili Sorunlar | 16 |
| 2.4.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD) | 16 |
| 2.4.2. İntrauterin Enfeksiyon Sitokinler Beyin Zedelenmesi | 21 |
| 2.4.3. İnflamasyon ve Nekrotizan Enterokolit (NEK) | 22 |
| 2.4.4 İnflamasyon ve Prematüre Retinopatisi (ROP) | 24 |
| 2.5. Yenidoğan Mortalite ve Hastalık Ağırlık Belirleme Skoru | 24 |
| 2.5.1. SNAPPE-II | 25 |
| 2.5.2. NTISS | 26 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER | 27 |
| 3.1. Hasta Grubu | 27 |
| 3.2. Klinik Veriler ve Tanımlar | 27 |
| 3.3. Sitokin Düzeyleri | 29 |
| 3.4. Örnek Alımı | 31 |
| 3.5. Sitokin düzeylerinin ölçümleri | 31 |
| 3.6. İstatistik analiz | 31 |

| | Sayfa |
|---------------------|-------|
| 3.7. Yazım tekniği | 31 |
| 4.BULGULAR | 21 |
| 5.TARTIŞMA | 51 |
| 6.SONUÇ VE ÖNERİLER | 67 |
| KAYNAKLAR | 72 |
| EKLER | - |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| APGAR | Appropriate for Gestational Age |
| BPD | Bronko Pulmoner Displazi |
| BCGF-1 | B hücre büyüme faktörü 1 |
| BFUM | Burst Forming Unit Makrofaj |
| BOS | Beyin-omurilik sıvısı |
| BSF-1 | B hücre uyarıcı faktör 1 |
| CFU-G | Colony Forming Unit Granulosit |
| COX-2 | Siklooksijenaz 2 |
| CP | Serebral palsy |
| CRH | Kortikotropin Serbestleştirici Hormon |
| CRIB | Clinical Risk Index for Babies |
| CRP | C- Reactive Protein |
| CRYO-ROP | Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity |
| ÇDDA | Çok Düşük Doğum Ağırlıklı |
| DDA | Düşük Doğum Ağırlığı |
| DiC | Dissemine intravasküler koagülasyon |
| EBV | Ebstein-Barr virus |
| EMR | Erken membran rüptürü |
| FIRS | Fetal inflamatuvar yanıt sendromu |
| GM-CSF | Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör. |
| GSF | Granülosit sitümüle edici factor |
| İDDDA | İleri Derece Düşük Doğum Ağırlıklı |
| IFN- γ | İnterferon gamma |
| IL | İnterleukin |
| İVH | İntraventriküler hemoraji |
| LPS | Lipopolisakkarit |
| MHC | Major Histocompatibility Complex |
| MMP | Matriks metallaproteinaz |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| NEK | Nekrotizan enterokolit |

| | |
|----------------|---|
| NIH | Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri |
| NF- κ B | Nükleer Faktör Kb |
| NK | Naturel killer |
| NTD | Negatif Tahmin Değeri |
| NTISS | Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System |
| PAF-AH | Platelet aktive edici faktör asetil hidroksilaz |
| PAF | Platelet activating factor |
| PAMPS | Patojen bağımlı moleküler paternler |
| PCR | Polimeraz chain reaction |
| PDA | Patent ductus arteriozus |
| PDGH | Prostaglandin Metabolize Edici Hormon 15- Hidroksi- Prostaglandin Dehidrojenaz |
| PM | Postmenstrual |
| PVL | Periventriküler lökomalazi |
| PTD | Pozitif Tahmin Değeri NTD(Negatif Tahmin Değeri) |
| RDS | Respiratuar distres sendromu |
| ROP | Retinopathy of Prematurity |
| SGA | Small for gestational age |
| SNAP | Score for Neonatal Acute Physiology |
| SNAPPE-2 | Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-2 |
| TGF- β | Transforming growth factor- β ” |
| TLR | Toll-like reseptörler |
| TNF- α | Tümör nekrozis faktör |
| YYBÜ | Yenidoğan yoğun bakım ünitesi |

ŞEKİLLER

- 2.1. Bakteriyel enfeksiyonun uterusu potansiyel ulaşma yolları
- 2.2. BPD Tanım ve Sınıflandırması
- 2.3. Alveolokapiller Membrnda Geçirgenik Artışı Oluşumu
- 4.1. Olguların postnatal birinci gün ve 4. gün bakılan IL-6 ve IL-10 düzeyleri
- 4.2. Postnatal ilk gün bakılan IL-6, NTISS ve SNAPPE ile BPD ilişkisi
- 4.3. Postnatal ilk gün bakılan IL-6, NTISS ve SNAPPE ile Klinik Sepsis ilişkisi
- 4.4. Postnatal ilk gün bakılan IL-6, NTISS ve SNAPPE ile Kesin Sepsis ilişkisi
- 4.5. Olguların Prematürel Morbiditelerine Göre SNAPPE Skorlamaları



TABLOLAR

| | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Bronkopulmoner Displazi için risk faktörleri | 19 |
| 3.1. Bronkopulmoner Displazi Tanı ve Sınıflaması | 27 |
| 4.1. Çalışma Grubundaki Olguların Demografik Özellikleri | 32 |
| 4.2. Prematürel Morbiditesi ve sepsis olan hastaların dağılımı | 33 |
| 4.3. Çalışma Grubundaki Olguların SNAPPE-II ve NTISS skorlamalarının ortalama/minimum-maksimum değerleri | 33 |
| 4.4. Çalışma grubundaki hastaların ortalama sitokin düzeyleri | 34 |
| 4.5. Sitokinler ve morbiditeler arasındaki ilişki | 35 |
| 4.6. Sitokinler ve morbiditeler arasındaki ilişki | 35 |
| 4.7. NTISS skoru ve BPD arasındaki ilişki | 36 |
| 4.8. IL-6, IL-8 ve Skorlamaların BPD Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi | 37 |
| 4.9. NTISS skoru ve NEK arasındaki ilişki | 39 |
| 4.10. IL-6, IL-8 ve Skorlamaların NEK Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi | 40 |
| 4.11. NTISS skoru ve Klinik Sepsis arasındaki ilişki | 40 |
| 4.12. IL-6, IL-8 ve Skorlamaların Klinik Sepsis Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi | 41 |
| 4.13. NTISS skoru ve Kesin Sepsis arasındaki ilişki | 43 |
| 4.14. IL-6, IL-8 ve Skorlamaların Kesin Sepsis Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi | 44 |
| 4.15. SNAPPE II Skorlaması ile Morbiditeler Arasındaki İlişki | 46 |
| 4.16. Skorlamalar ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkisi | 47 |
| 4.17. FIRS ilişkili sorunların mortalite riski açısından karşılaştırılması | 47 |
| 4.18. Skorlamalar ve Sitokinler ile mortalite arasındaki ilişki | 48 |
| 4.19. Yatış süresi, Gestasyon haftası ve Doğum ağırlığının kendi aralarındaki korelasyonu | 48 |
| 4.20. Skorlamaların birbirleri ile korelasyonu-ilişkisi | 49 |
| 4.21. Doğum ağırlığı ve Gestasyon haftasının sitokinler ile ilişkisi | 49 |

1. GİRİŞ

Tüm doğumların %10 kadarı prematür gerçekleşmekte ve çoğu 2500 gramın altında olan bu bebeklerde, term bebeklere göre yüksek oranda morbidite ve mortaliteye rastlanmaktadır (1). Preterm doğuma ve neonatal komplikasyonlara neden olan faktörler içerisinde en sık saptananların başında intrauterin enfeksiyon ve/veya enflamasyon gelmektedir (2).

Mikroorganizma veya ürünlerinin fetusa ulaşması pro-enflamatuar sitokinlerin salınışına ve sistemik fetal enflamatuar cevaba (FIRS) neden olmaktadır. FIRS, fetal kanda IL-6 konsantrasyonunun >11 pg/ml olması şeklinde tanımlanmaktadır. Yüksek konsantrasyonları büyük çocuklarda ve sepsisli yenidoğanda kötü prognoz ile doğru orantılıdır (3). In vitro çalışmalarda lipopolisakkarit, endotoksin ve IL-1 stimülasyonu ile endotel ve timus epitel hücreleriyle, yenidoğan lenfositlerinden IL-6 üretildiği gösterilmiştir. Kord kanında yüksek IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin bronkopulmoner displazi ile ilişkili bulunması premature bebeklerde sitokinlerin intrauterin dönemde akciğerin postnatal artmış kronik inflamatuvar bir yanıtı programlandığını düşündürmektedir. 877 bebekte sürdürülen çok merkezli bir çalışmada ROP gelişimi ile ilk gün IL-6 ve IL-17, ilişkili bulunarak ROP patogenezinde perinatal inflamasyonun önemi vurgulanmıştır (5). IL-6 ve IL-8 düzeyleri umbilikal kord kanında ve postnatal altıncı saatte en yüksek düzeyde iken, azalarak 72. saatte en düşük düzeylerine ulaşmaktadır. IL-10 düzeyleri ise postnatal 6. saatte pik yapar ve sonrasında 72. saate kadar azalır. Ancak tek bir zaman diliminde sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi, yeterli artışı göstermeyeceğinden, enflamatuar cevap ve morbiditeler arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta yetersiz kalacaktır (3).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite riskinin ve buna yol açabilecek hastalıkların ağırlık derecesinin önceden belirlenmesi hem ailenin sorularına yanıt verme hem de izlemde erken mortalite gibi karşılaşılabilecek ağır durumlara hazır olma açısından son derece önemlidir (6). Bu nedenle, daha önceleri doğum ağırlığı ve haftası yaygın olarak kullanılmaktayken; benzer ırk, cinsiyet, doğum ağırlık ve haftasına sahip yenidoğanlar için bu kriterlerin yetersiz kaldığı düşüncesiyle son on yılda çeşitli skorlama sistemleri geliştirilerek yada mevcut olanlar modifiye edilerek kullanılmaya başlanmıştır (7). Özellikle, mortalite açısından çok büyük risk altında bulunan doğum haftası 32 hafta altı ve doğum ağırlığı 1500 gr'ın altındaki, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlar için

Clinical Risk Index for Babies (CRIB) (8) ve tüm yenidoğanlara uygulanabilen Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP)-Perinatal Extension (SNAP-PE) skorlama sisteminin daha geliştirilmiş formu olan SNAP-PE-II en sık kullanılan iki farklı sistemdir (9-10). Tüm bu skorlama sistemlerinin belirleyiciliğini inceleyen Pollack ve arkadaşlarının (11); yedi farklı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve 476 ÇDDA'lı yenidoğanı içeren çalışmalarında ilk 12 saat içindeki verilerle CRIB, SNAP ve SNAP-PE skorlama sistemleri ayrıca ilk 24 saat içindeki verilerle *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System*(NTISS), SNAP, SNAPPE skorlama sistemleri karşılaştırılmıştır. İlk 12 saat içindeki veriler sonrasında SNAP-PE sisteminin, CRIB sistemine göre daha belirleyici olduğu görülmüştür. İlk 24 saat verileri sonrasında yine SNAP-PE sisteminin diğer sistemlere göre daha belirleyici olduğu bildirilmiştir.

NTIS ise hastalık ağırlık derecelendirilmesinde kullanılan, terapi baz alınarak değerlendirilen, doğum ağırlığından bağımsız olarak tedavi yoğunluğunu ortaya koyan değerli bir göstergedir. Hastaya yapılan tüm girişim ve tedavileri değerlendirir. 48 değişken vardır ve skor aralığı 0-93 puandır. Patofizyolojik faktörleri ölçmekten ziyade hastaya uygulanan tedavinin ağırlık düzeyini değerlendirmeye yöneliktir (12).

Bu çalışmada preterm bebeklerde mortalite riskini ve buna yol açabilecek hastalıkların ağırlık düzeyini belirlemede ilk gün içinde yapılan SNAPPE-II skorlaması ile sitokin düzeylerini birlikte değerlendirerek 1. hafta ve 2. haftada NTISS skoru üzerine olan etkisinin araştırılması planlandı.

Preterm doğumlarda serum inflamatuvar sitokin düzeyleri çalışılarak preterm doğum ilişkili morbidite ve mortalitelerin belirlendiği hastalarda postnatal birinci gün SNAPPE ile 7. Gün ve 15. gün NTISS skorlamaları yapılarak ilk gün SNAPPE-II skoru ile birlikte değerlendirilen proinflamatuvar düzeylerinin 1. hafta ve 2. hafta yapılan NTISS skorları ile ilişkisi ve her bir sitokin düzeyinin nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi gibi prematürel morbiditeleri ve mortalite arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Son adet tarihine göre gebeliğin 37. haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilmektedir (1). Doğum tartılarına göre yapılan sınıflamada 2500 gram altındakiler düşük doğum ağırlığı (DDA), 1500 gramdan düşük olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altındakiler ileri derece düşük doğum ağırlıklı (İDDDA) prematüre olarak adlandırılmaktadır (2, 3). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen ÇDDA'lı bebekler prenatal ve postnatal morbiditeleri yanısıra, gelişimsel sorunlar açısından da yüksek riskli gruba girmektedirler (14).

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde En Sık Rastlanan Sorunlar

| | |
|-------------------------|--|
| Solunum Sistemi | - RDS - Solunum yetmezliği - Apne - Hava kaçağı (pnömotoraks ve diğerleri) - BPD |
| Kardiyovasküler sistem | - Patent duktus arteriosus (PDA) |
| Merkezi sinir sistemi | - İVK - Periventriküler lökomalazi (PVL) - Konvulsiyonlar |
| Renal sorunlar | - Elektrolit dengesizliği - Asit-baz dengesizliği - Böbrek yetersizliği |
| Oftalmolojik sorunlar | - ROP - Miyopi - Strabismus |
| Gastrointestinal sistem | - Beslenme intoleransı - NEK - İnguinal herni |
| İmmünolojik | - Enfeksiyona meyil |

2. 1. Preterm Doğum Etyolojisi

Preterm doğumun etyolojisi multifaktöriyeldir. Etyolojide;

- İntrauterin enfeksiyon (bakteriyel vajinozis, cinsel temasla geçen hastalıklar, idrar yolu enfeksiyonları, koryoamniyonit)
- Uteroplental iskemi veya hemoraji
- Uterusun aşırı gerilmesi (çoğul gebelik, polihidroamniyos)
- Uterus distorsiyonu (mülleryen kanal anomalileri, fibroid uterus)
- Servikal hastalıklar (servikal yetmezlik, daha önce yapılan konizasyon biyopsisi)
- Ablasyo plasenta
- Stres
- Endokrin bozukluklar ve diğer immün kaynaklı süreçlerden oluşan birçok mekanizma yer alır (15).

Birçok vakada preterm doğumun mekanizması tam olarak belirlenemez ancak risk faktörlerinin artması preterm doğum insidansını arttırmaktadır (16). Preterm doğuma neden olan patolojik durumlardan en yaygın görüleni maternal-fetal bağlantının inflamasyonudur. Çalışmalarda preterm doğumların %40'ında intrauterin inflamasyon ve enfeksiyon (pozitif amniyotik sıvı ve koryoamniyotik kültür) olduğu ve bu enfeksiyonların çoğunlukla subklinik olduğu gösterilmiştir. Özellikle 28. Gestasyon haftasından önce doğum yapan kadınların %80'inden fazlasında intrauterin enfeksiyon olduğu ve gebelik haftası ilerledikçe enfeksiyon oranlarının düştüğü saptanmıştır (17).

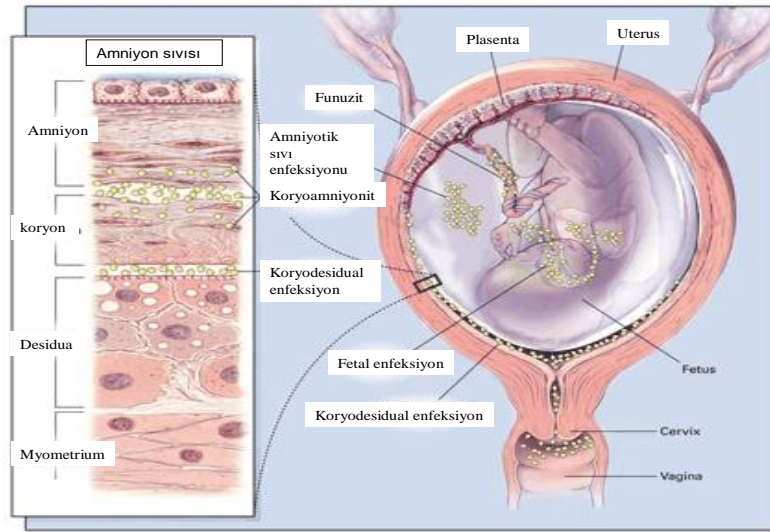
Prematürelite mi inflamasyonu tetiklemektedir, inflamasyonun sonucunda mı prematürelite gelişmektedir günümüzde sorgulanma ve inflamasyonun prematüreliteye yol açtığı, preeklampsi, diyabet ve EMR (Erken Membran Ruptürü) gibi birçok durumun inflamasyon sonucu geliştiği kabul görmektedir. EMR gibi durumlarda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

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

2.2. İntrauterin Enfeksiyon / İnflamasyon

Gebelik boyunca, anne ve fetus arasındaki inhibitör ve aktivatör faktörler sabit dengededir. Uterusun kasılmaması, zarların bütünlüğü, serviks yeterliliği gibi inhibitör faktörler tüm gebelik boyunca baskın iken eylem esnasında kontraktıl faza geçen uterus ile yumuşamış ve gevşeyen serviks arasındaki kompleks etkileşimden oluşan aktivatörlerin devreye girmesiyle fetus doğum kanalından geçer ve doğum meydana gelir (18). Preterm doğum eyleminde ise serviks, myometrium, fetal zarlar ve plasentanın dahil olduğu değişik patolojik süreçler erken olarak aktive olur. Bunların çoğu maternal fetal bağlantıdaki inflamasyona bağlı olarak gelişir. Neredeyse tüm preterm doğum nedenlerinden en sık görüleni intrauterin enfeksiyon ve inflamasyondur (19).

Uterustaki bakteriyel enfeksiyonlar maternal dokular ve fetal membranlar arasında (koryodesidual alan), fetal membranlarda (amniyon ve koryon), plasentada, amniyotik sıvıda, umbilikal kordda ya da fetusta oluşabilir. Histolojik bulgular ya da kültürle gösterilmiş fetal membranların enfeksiyonu *koryoamniyonitis*, umbilikal kord enfeksiyonu *funisitit*, amniyotik sıvı enfeksiyonu *amniyonitis* olarak adlandırılır. İnfeksiyon ve preterm doğum arasındaki ilişki 34-36. haftalarda doğanlarda nadir iken 30 haftadan küçük doğumlarda fetal membranların, membranları intakt olanlarda amniyotik sıvı histolojik incelemesiyle kanıtlanarak çoğu olguda gösterilmiştir. Koryoamniyonit, açılmamış membranlar varlığında erken doğumeylemi riskini üç kat, prematürite ve EMR varlığında ise dört kat arttırmaktadır (21).



Şekil 2.1. Bakteriyel enfeksiyonun uterusu potansiyel ulaşma yolları

2.2.1 İntrauterin Enfeksiyonun Evreleri

İntrauterin enfeksiyona en sık neden olan ise vajina ve serviksten yukarı doğru ilerlemedir. İntrauterin enfeksiyon 4 evrede oluşmaktadır, ilk evrede vajinal ve servikal floranın değişmesiyle patojen mikroorganizmalar servikte kolonize olurlar. Bakterial vajinozis ilk evrenin en önce başlayan bulgusudur. 2. evrede mikroorganizmalar ilerleyerek intrauterin kaviteye yerleşir(20), proinflatuar sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin üretiminin stimule edilebildiği yer olan desiduada lokalize inflamatuvar reaksiyon başlar ve bu durum desiduitle sonuçlanır, mikroorganizmalar koryon ve amniyona yerleşir, enfeksiyon fetal vasküler (koryovaskulit) yapıları invaze eder, amniyotik kavitede ilerleyerek amnionitise yol açar, amnion kavitesi yada intraamniyotik enfeksiyon başlar(Evre 3), intraamniyotik enfeksiyonun başlaması için membranların rüptüre olması şart değildir, mikroorganizmaların intakt membranları geçebilecek yetenekleri mevcuttur. Bakteri amniyotik kaviteye girdiği zaman ilerleyerek fetusa ulaşır ve fetusu enfekte eder (Evre IV). Enfekte amnion mayisinin fetus tarafından aspire edilmesi sonucunda konjenital pnömoni, otit, enfekte amnion mayisinin direkt teması ile konjunktivit, omfalit oluşur. Bu enfeksiyon odaklarından fetal dolaşıma bakterilerin geçişi ile bakteriyemi ve sepsis meydana gelir (23).

2.2.2 Preterm Doğum Patofizyolojisi

Hayvan modellerinde, in vitro yapılan çalışmalarda ve insanlarda bildirilen çalışmalarda bakteriyel enfeksiyon preterm doğumla sonuçlanmaktadır. Koryodesidual alandaki bakteriyel invazyon ile serbestleşen endotoksinler ve egzotoksinler fetal membranlardan sitokinlerin ve aktif inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyarır, bunlar; tümör nekrozis faktör α (TNF- α), interleukin -1 α (IL-1 α), interleukin - 1 β (IL-1 β), interleukin - 6(IL-6) , interleukin - 8 (IL-8) ve granülosit stimüle edici faktör (GSF), platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksittir(23) . Mikroorganizmalar ulaştıkları dokularda inflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınımını stimule eden Toll-like reseptörler (TLR) gibi reseptörler tarafından tanınırlar. TLR doğal immunitenin merkezi düzenleyici reseptörleridir. Mikroorganizma molekülleri gibi yabancı ürünleri tanınırlar. Bu reseptör sisteminin, enfeksiyon kaynaklı preterm doğumda anlamlı bir rol oynadığına inanılır (24). TLR'yi kodlayan genlerdeki polimorfizmler preterm doğum riski ile ilişkili bulunmuştur. IL-1 β ve TNF- α , amniyon ve desiduada siklooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonunu indükleyerek ve koryonda prostaglandin metabolize edici hormon 15- hidroksi-prostaglandin dehidrojenaz (PDGH) inhibe ederek prostaglandin üretimini arttırırlar. Ayrıca IL-1 β ve/veya TNF- α fetal membranlar ve serviksin ekstrasellüler matriksini bozmak için amniyon, koryon, desidua ve servikte çeşitli metalloproteinazların (MMP) ekspresyonunu direk olarak arttırır (25). Prostaglandinler intrauterin kontraksiyonları arttırırken metalloproteazlar koryoamniyotik membranları tahrip eder bunun sonucunda membranların rüptürü gerçekleşir. Metalloproteazlar serviksteki kollajenin yumuşamasına ve yeniden yapılanmasına yol açar, maternal hücre infiltrasyonu ile birlikte fetal membranlarda apoptozis gelişimi zarların erken yırtılmasından sorumlu tutulmuştur. Enfeksiyon varlığında erken doğuma fetüsün kendisi de katılmaktadır, enfekte fetüs, fetal hipotalamik ve plasental kortikotropin serbestleştirici hormon(CRH) aracılığı ile fetal kortikotropin sentezinin artmasına yol açar sonuçta fetal adrenal kortizol üretimi ve dönüşümü artar. Kortizol sekresyonun artması prostoglandin üretimi ile sonuçlanır. Enfekte fetustan sitokin salınımı erken doğum eylemine neden olur (20, 23).

2.2.3. Preterm Doğumda Sitokinlerin Rolü

İnflamasyonun indüklediği preterm eylemde esas rolü sitokinlerin oynadığına dair birçok kanıt mevcuttur. Tüm bu sitokinler, doğum eyleminin başlaması ile ilişkilidir ve tek faktörün blokajı preterm eylemin önlenmesi için yetersizdir (26). İnflamatuar cevabın lokal ve sistemik düzenlenmesini anlamak için sitokinlerin fizyolojik fonksiyonlarını ve nasıl yapıldığını bilmeye gerek vardır.

T lenfositler (CD4+) sitokin üretimi ile immun cevabın düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır. T-helper tip 1 (Th1) sitokinlerin (IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-5, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α) temel fonksiyonları hücre içi bakteriler ve virüslere karşı korunma amaçlı hücre kaynaklı immunitiyi düzenlemektir. T helper tip2 (Th2) sitokinler ise IL-4, IL-5, IL-10, granulosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve IL-13'den meydana gelmektedir ve görevleri ekstrasellüler patojenlere karşı koruma sağlamak amaçlı humoral immüniteyi düzenlemektir.

Normal gebelikte Th1/Th2 arasındaki denge Th2 aktivitesine kayar (Th2 fenomeni) ve bu durum fetomaternal ilişkide koruyucu faktördür. İnflamasyon ve enfeksiyon süreçleri Th1 ve Th2 arasındaki dengeyi Th1 yönüne kaydırır. Th1 'lerin inflamasyon bölgesine göçü inflamatuvar sitokin üretimini yoğun bir şekilde başlatır. Bu sitokinlerde preeklamps, preterm doğum ve spontan abortus gelişimini tetikler.

2.2.4. Sitokinler

İmmun sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler uyaran etkisi ile immün ve nonimmün hücrelerden sentezlenir ve hedef (target) hücre davranışını etkiler. Sitokinlerin hem yerel hem uzak etkileri olabilir. Glukoprotein yapısındaki bu mediatörlerden immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlar "interlökin", lökosit kemotaksisini tetikleyenler "kemokin" olarak adlandırılırlar (30).

IL-1: Aktive monosit ve makrofajlardan bakteriler ve bakteriyel ürünlere yanıt olarak salınır. IL-1 ailesi inflamasyona erken yanıtta önemlidir, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda ve diğer sitokinlerin ve kendi kendisinin salınımında rol oynar, önemli bir immün modülatördür diğer sitokinlerle birlikte sinerjik etki ile B ve T hücre proliferasyonunu başlatır, akut faz reaktanlarının üretimi, IL-2 gen ekspresyonu, endotelial hücreler ve NK hücre aktivasyonu, siklooksijenaz ve lipooksijenaz gen ekspresyonu biyolojik etkilerindedir(22, 30). IL-1 α , IL-1 β ve IL-

1ra tiplerini içerir. IL-1 α endotel hücrelerinden TNF salınımını indükler ve hepatositlerden akut faz reaktanlarının açığa çıkmasını uyarır. IL-1ra; IL-1 α ve IL-1 β 'nin etkisini inhibe eder. IL-1 β aktive makrofajlar tarafından üretilir, inflamasyonun önemli bir mediatörüdür. IL- 1 β normal bir gebelikte desidua ve plental membranlardan salgılanır. IL- 1 β seviyesi erken gebelikte, hamile olmayan kadınlardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. IL-1 ikinci trimesterde normal gebeliklerde saptanamaz 3. trimesterde üretimi tekrar başlar ve saptanacak düzeye erişir. Enfeksiyon varlığında oluşan preterm doğumlarda amniotik sıvıdaki IL-1 konsantrasyonu ve aktivasyonunda belirgin bir artış saptanır. İmmünohistokimyasal analizler ve insitu hibridizasyon çalışmaları ile klinik ve histolojik olarak koryoamniyonit saptanan olgularda koryon ve desidudaki inflamatuvar hücrelerdeki IL-1, mRNA ekspresyonunu göstermektedir, hücresel düzeyde koryoamniyonitte en belirgin IL-1 üretimi infiltrate makrofajlardan olmaktadır (22). IL-1 β 'nin neonatal sepsiste artmış düzeylerde bulunduğu saptanmıştır, infekte olmayan yenidoğanlar(2-3ng/ml) ile kıyaslandığında infekte yenidoğanlarda (6-30ng/ml) değerler belirgin şekilde yüksektir (20).

IL-2: T, B lenfositlerin ve natural killer (NK) hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin oluşumunu artırır. IL-2 daha çok CD4 hücrelerinden salgılanmakla birlikte CD8 hücreleri, meduller timositler ve büyük granüllü lenfositlerden de salgılanabilir. IL-2 monositler hariç diğer hücrelerin S fazına geçmesini sağlar (T hücre büyüme faktörü olarakta adlandırılır) lenfokin salınımını stimüle eder ve makrofajların öldürücü kapasitelerini, immunoglobulin yapımını, büyük granüllü lenfositlerin natural killer aktivitesini artırır ve anjiogenezise neden olur. IL-2 daha yüksek konsantrasyonlarda B lenfositlerinin antikör yapımını ve proliferasyonunu sağlar.IL-2 reseptörleri yüksek afiniteli kompleksler olup, iki heterolog subüniteden meydana gelir. IL-2 reseptörleri geçici olarak eksprese edilir ve IL-2, antijen, TNF ve IL-4 tarafından meydana getirilir. IL-2 ayrıca hücrenin aracılık ettiği fonksiyonların artmasına da neden olur (32). Klinik olarak pruritusi indüklediği iyi bilinmektedir. Atopik dermatit ve hemodiyaliz hastalarında saptanmış yüksek IL-2 düzeyleride bunu desteklemektedir (33).

IL-4: Interlökin 4 (IL-4), aktif T lenfositler ve mast hücreleri tarafından sentez edilir. B hücre büyüme faktörü 1 (BCGF-1) veya B hücre uyarıcı faktör 1(BSF-1) olarakta bilinir. IL-4, fibroblast proliferasyonunu arttırırken, hematopoezde

"colony forming unit granulosit"(CFU-G) ve "burst forming unit makrofaj" (BFUM) üzerine ise inhibitör etki oluşturur. Monositleri aktive eder, mast hücrelerini, B ve T lenfositleri prolifer eder, B lenfositlerde IgE sentezi ile Class II MHC belirmesini uyarır. B hücre izotipinin özellikle IgE gibi bazı immunglobulin sınıflarına dönüşümünü ve T hücrelerinin T helper 2 alt grubuna farklılaşmasını uyarır ve otokrin büyüme faktörü özelliği gösterir. Makrofajların tümör hücrelerine karşı sitotoksitesini, parazitlere karşı etkinliğini, C2 proteini ve doku plazminojen aktivatör yapımı üzerine uyarıcı etkisini artırır. IFN- α 'nın hücrel immünitedeki etkilerini inhibe eder (32).

IL-5: IL-5, T lenfositler ve aktive mast hücreleri tarafından salgılanan bir sitokindir. Antijenik bir uyarımdan sonra B lenfositlerini plazma hücrelerine dönüştüren sitokin olup böylece antikor yapımı gerçekleşir. Matür eozinofillerin aktivasyonunda, farklılaşma ve büyümelerinde rol oynar (32).

IL-6: Doğal ve adaptif immunitede yer alır. Mononükleer fagositler, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve hepatositler tarafından sentezlenir. Doğal immunitedeki görevleri; hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezlenmesi, kemik iliği progenitörlerinden nötrofil yapımıdır. Adaptif immunitede ise antikor yapımı için farklılaşmış B hücrelerinin yapımını uyarır, olgun plazma hücrelerine dönüşümünü sağlar, myelomlardan köken alan monoklonal antikor yapan hibridomaların gelişimini indükler(34). İnterlökin-6 (IL-6), hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar etkinliğe sahip bir sitokin olup, akut faz reaktanları (CRP, haptoglobulin vb.) sentezini artırır, B lenfosit farklılaşmasını uyarır, adezyon molekülleri sentezini uyarır(35). IL-1 ile birlikte akut faz proteinlerinin üretiminden ve ateşin yanıtının ortaya çıkmasından sorumludur. Anti inflamatuvar özelliği ile de IL-1 ve TNF üretimini durdurarak inflamasyon kaskadını sonlandırır (36).

IL-6 enfeksiyonda serumda çok erken ortaya çıkan bir belirteçtir ve üzerinde en çok çalışılmış sitokinlerden biridir. Perinatal enfeksiyonlarda da en sık gösterilen IL-6 yüksekliğidir. Hem T hem B hücreler tarafından yapılır. Vücudun enfeksiyona verdiği yanıtın düzenlenmesinde pek çok rolü vardır. Bakteriyel ürünlerle karşılaştıktan sonra IL-6 düzeyinde hızlı ve ciddi bir artış olur. IL-6, CRP gibi akut faz reaktanlarını yapması için hepatositleri uyarır (37). Bu nedenle enfeksiyonun erken evresinde CRP'den daha duyarlıdır. Enfeksiyonun erken döneminde IL-6'nın duyarlılığı %89 iken, CRP'nin duyarlılığı %60'tır. Daha da önemlisi IL-6'nın negatif

tahmin değeri (%91) CRP'den (%75) daha yüksektir. IL-6'nın yarı ömrü kısadır, enfeksiyon tedavisine başlanmasından sonra 24 saatte enfeksiyon sürse bile dolaşımdaki konsantrasyonu saptanamayacak kadar azalır. Enfeksiyonun başlangıcından sonra 24. saatte CRP'nin duyarlılığı %82, 48. saatte %84 iken, IL-6'nın duyarlılığı sırasıyla %67 ve %58'e kadar azalır (38). Oğuz ve arkadaşlarının (39) geç başlangıçlı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda IL-6 ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-6'nın bakteriyel sepsiste CRP düzeylerinin ise fungal sepsiste yükseldiği ortaya konmuştur. IL-6 düzeyine bakmak için en uygun kan alma zamanı dar bir aralıktadır. Bu kısıtlılıklar nedeniyle IL-6'nın tanısal değerini artırmak için enfeksiyonun daha geç dönemine duyarlı olan başka belirteçler (örneğin CRP, TNF- α) ile birlikte kullanılması önerilmektedir (38).

IL-8: Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF- α tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür. Invitro olarak nötrofillerde respiratuar patlamayı ve katalizin enzimi varlığında lizozomal enzim salınımını artırır. Nötrofiller üzerinde spesifik Ireseptörleri gösterilmiştir. İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasında hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (32).

Kemokinlerle ilgili çalışmaların içinde IL-8 üzerinde en çok çalışma yapılan kemokindir. IL-8 bir grup kemoatraktan sitokinden biridir, lökosit migrasyon ve aktivasyonunu düzenler. IL-8 de IL-6'ya benzer şekilde enfeksiyonun başlamasından sonra bir-üç saat içinde artar ve yarı ömrü dört saatten kısadır (38). Enfeksiyonun erken evresinde IL-8'in belirteç olarak kullanıldığı birçok çalışma vardır (40). Perinatal enfeksiyonlarda IL-8 düzeyinin yaşamın birinci gününde ciddi oranda yükseldiği, buna karşın yaşamın dördüncü gününde bu artışın izlenmediği belirlenmiştir (41). Bakteriyel erken neonatal enfeksiyonlarda ilk altı saatte IL-8'in duyarlılığı (%71) CRP'den (%14) daha yüksektir. IL-8 hızla lökositlerdeki reseptörlerine bağlandığı için dolaşımdaki tüm IL-8 miktarını ölçebilen özel yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler kullanıldığında klinik olarak enfeksiyon bulgularının başlamasından altı saat sonra IL-8 düzeyi alındığında duyarlılık (%71) ve negatif tahmin değerinin (%97) arttığı (sırasıyla %89, %99) gösterilmiştir (40).

IL-10: Aktive makrofaj ve dendritik hücrelerin inhibitörüdür ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını önler. Aynı zamanda T hücre ve mast hücrelerin uyarılmasında, B hücrelerinin olgunlaşmasında ve antikor üretiminde de görev alır (42). Doğal immun reaksiyonların ve hücreselel immünitenin kontrolünde rol oynar. Aktive makrofajlardan ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe etmesinden dolayı negatif feedback için mükemmel bir örnektir. Sınıf II MHC moleküllerinin makrofaj ve dendritik hücrelerde ekspresyonunu inhibe eder.

Antienflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 ve TGF- β (transforming growth factor β) enfeksiyon durumunda aşırı enflamatuvar yanıt verilmesinin önlenmesinde görevlidirler (43). Yüksek değerleri yenidoğan sepsisi için belirteç özelliğindedir ve mortaliteyle ilişkilendirilir. Sepsisli, pnömonili ve nekrotizan enterokolitli yenidoğanlarda IL-10 ve CRP değerlerinin yükseldiği farkedilmiştir(42). Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların alındığı bir çalışmada IL-10'nun TNF- α 'ya oranındaki artışın şiddetli enfeksiyon ile ilişkili olduğu, prognoz ile ilişkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (43). Aynı şekilde sepsis şüphesi ile tetkik edilen çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların değerlendirildiği bir çalışmada IL-10 ve IL-6 düzeylerinin duyarlılığının %100, özgüllüğünün %97 olduğu (cut-off değerler; IL-10 >208 ng/dL, IL-6 >168 ng/dL), sepsisten şüphelenildiği an bakılan IL-10'un duyarlılığının %17, özgüllüğünün %99 olduğu ortaya konmuştur (44). Proenflamatuvar ve antienflamatuvar yanıtın yoğun olması enfeksiyonun şiddetli olduğunu gösterir ve hastalığın başlangıcında yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu gelişeceğinin habercisi olabilir (43).

TNF- α : Sentezleyen ana hücreler mononükleer fagositlerdir. Antijen stimule T, Naturel Killer ve mast hücreleri tarafından da sentezlenir. Makrofajların sentezlenmesinde en kuvvetli uyarıcı LPS'dir. T ve NK hücreleride IFN- γ sentezleyerek TNF'yi artırırlar. Önemli immünmodulatörlerdendir, B lenfositlerden IL-2 salınımı ve sitolitik T lenfositlerinin üretimini artırarak Class 2 MHC antijen ekspresyonunu sağlar.

Sepsise verilen vasküler, metabolik ve hücreselel yanıtta primer rol oynar. IL-6 üretimini stimüle eder (31). İnsan desiduasından izole edilmiştir. TNF reseptörleri plasental hücrelerde gösterilmiştir, gestasyondaki sitokin üretiminde anahtar rolü üstlenmektedir. Normal bir gebelikte ikinci ve üçüncü trimesterde TNF- α amniotik sıvıda gösterilememiştir ancak intraamniotik enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı erken

doğumda TNF- α konsantrasyonları oldukça yüksek bulunmuştur (20). Buna rağmen neonatal sepsiste tanısız anlamda kullanışlı olmayan bir belirteçtir. Yapılan bir çalışmada ilk gün TNF duyarlılığının %83, özgüllüğünün ise %80.6 olduğu belirlenmiştir. TNF ile CRP düzeyleri korelasyon göstermektedir (31).

IFN- γ : T lenfosit ve NK hücreleri tarafından üretilir. En önemli makrofaj uyarıcı sitokindir. Doğal ve adaptif immunitede kritik öneme sahiptir. Makrofaj ve PMNL'lerin antimikrobial etkilerini artırır. Neonatal sepsiste IFN hakkında veriler çok fazla olmasada kemotaksiste ve bakterilerin fagositoz yoluyla yok edilmesinde görevli olduğu bilinmektedir. TNF- α , IFN- γ 'yı indükleyen sitokindir. Yenidoğanlarda ortak mitojenlere ve spesifik antijenlere karşılık IFN- γ üretimi azdır. Bu durumdan T hücrelerinin ve makrofajların yeterli olgunluğa erişememiş olması sorumlu tutulur.

GM-CSF: Granülosit-koloni stimüle eden faktör (G-CSF), nötrofil oluşumu ve fonksiyonunun düzenlenmesinde fizyolojik olarak önemli rol oynar. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda GM-CSF'in hematopoetik nötrofil öncül kolonibüyümesini düzenlediği, kemik iliği nötrofil depo havuzundan salınımı uyardığı, kemotaksis, oksidatif metabolizma ve fagositozu arttırdığı gösterilmiştir. Gessler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada matür ve prematür sağlıklı yenidoğanlarda serum G-CSF konsantrasyonlarının ilk yedi saat boyunca gebelik yaşıyla ilişkili olarak zirvedüzeylerine yükseldiği gösterilmiştir (27).

Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tüm yenidoğanlar gebelik yaşına bakılmaksızın birlikte değerlendirildiğinde nötrofenik hastalarda nötrofil cevabı iyi olanlara göre ilk gün GM-CSF düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Nötrofil ve GM-CSF arasındaki bu ilişki, nötrofeniye cevap olarak GM-CSF'nin arttığını düşündürmektedir. Yine aynı çalışmada sepsis skoru yüksek olan prematür ve matür hastalarda yüksek GM-CSF düzeyleri bulunmuş ve nötrofil sayısı ile arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (46).

GM-CSF nötrofenik hastalarda tedavi amaçlıda kullanılmaktadır. Gillan ve arkadaşları sepsisli yenidoğanlara G-CSF verilmesinden sonra nötrofil fonksiyonlarının aktivasyonu ve nötrofili saptanmıştır. Hayvanlarda hamile sıçanlara G-CSF verilmesi postnatal dönemde grup B streptokok etkeni ile infekte bebeklerde profilaktik etki yapmıştır (45).

2.3. Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu (FIRS)

28. gestasyon haftasından küçük preterm doğumlarda bakteriler ve virüslerin indüklediği inflamatuvar yanıt preterm doğumun esas nedenini oluşturmaktadır(47). Koryoamniyonitin anne üzerine olumsuz etkileri olduğu gibi, anneden daha da fazla fetüs üzerine olumsuz etkileri vardır. Koryoamniyonit klasik olarak histolojik ve klinik olarak iki şekilde sınıflandırılır. Histolojik koryoamniyonit, membranlarda inflamasyon bulgularının (lökosit infiltrasyonu) olmasıdır. Klinik koryoamniyonit ise lokal ve/veya sistemik inflamasyon belirtilerinin (ateş>37.5°C, uterus hassasiyeti, karın ağrısı, kötü kokulu vajinal akıntı, anne ve bebekte taşikardi, toplam lökosit sayısı>15000) olmasıdır. Koryoamniyonit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki sistemik ve lokal olayların tetiğini çeker ve bu durum fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) olarak isimlendirilir. FIRS genellikle subklinik olarak seyreden, fetüste proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan immün sistem aktivasyonu ile karakterize bir durumdur (49). FIRS; fetal plazma IL-6 seviyesinin 11 pg/ml seviyesinin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır ve neonatal morbidite artışı ile ilişkilidir (3).

Ayrıca umbilikal kord kan örneğinde CRP ölçümü ile tanı konulabilmektedir. Amniotik sıvıda beyaz küre ölçümüyle de tanı konabilir(40). Amniyotik mayideki nötrofil sayısı büyük oranda fetal orijindir bu nedenle amniyotik sıvıdaki beyaz küre sayısı fetal inflamasyonun indirekt göstergesidir (50).

Fetal vaskülit, koryon (koryonik vaskülit) ve umbilikal kord (funisit-umbilikal vaskülit) damar duvarlarında nötrofillerin varlığı olarak tanımlanır. Fetal vaskülit, fetal inflamatuvar yanıtın en önemli komponentlerinden biridir. Maternal lökositler de intervillöz aralıktankoriyonik yüzeye, buradan da amniyon ve amniyotik sıvıya geçerek umbilikal korda invaze olabilirler(48). FIRS'ın histolojik değerlendirilmesinde umbilikal kordda inflamasyonun (funisit) ve kronik vaskulitin gösterilmesi altın standarttır(23). Funisit endotelial hasarla ilişkilidir ve organ tahribatının gelişmesinde anahtar rol oynar, funisit saptanan olgularda neonatal sepsis ve uzun dönem etkileri olarak bronkopulmoner displazi ve serebral palsi gelişebilir. (50).

Fetal enfeksiyon ve aşırı inflamatuvar sitokin yanıtı neonatal morbiditeyi arttırır. Fetal inflamatuvar yanıt sendromunun (FIRS) neonatal morbidite üzerine kısa ve uzun dönem etkileri olmaktadır. Kısa dönem etkileri: (1) Periventriküler

lökomalazi (PVL), (2) intraventricüler hemoraji (IVH), (3) fetal sepsis, pnömoni ve (4) nekrotizan enterekolittir. Uzun dönemde ise serebral palsi (CP), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi çok sayıda fetal ve neonatal morbidite ile ilişkilidir (48). Olayın başlangıcında önce enfeksiyon meydana gelmekte, daha sonra inflamasyon sonucunda erken doğum tehdidi ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon derhal oluşan, hafıza gerekmeyen, nonspesifik doğal immun cevabın bir parçasıdır. İmmun cevabın aşırı veya azalmış olması hastalığa neden olabilir. Eğer yetersiz immun cevap olursa enfeksiyon, aşırı cevap olursa FIRS gelişmektedir.

Tek bir zaman diliminde sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi, inflamatuvar yanıtta sekonder olan yeterli artışı göstermez. Bu yönüyle inflamatuvar yanıt ve olası neonatal morbiditeler arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta yetersiz kalabilir. IL-6 ve IL-8 düzeyleri umbilikal kord kanında ve postnatal 6. saatte en yüksek düzeylerde iken, azalarak 72. saatte en düşük düzeylerine ulaşmaktadır. IL-10 düzeyleri ise postnatal 6. saatte pik yapar ve sonrasında 72. saate kadar azalır. Yani intrauterin inflamasyonun zamanı ve postnatal dönemde sitokinlerin değerlendirilme zamanı önem arz eder (3).

2.3.1. Yenidoğanlarda FIRS İlişkili Sitokin Yanıtı

Kord kanı monositlerinin sitokin üretim kapasitesi yetersizdir. Mikst makrofaj monosit kültürlerinde Th1 tipi yanıt için kritik üç sitokin (IFN- γ , IL-12, IL-18) salınımı yetersiz bulunmuştur. Schultz ve arkadaşları ise endotoksine prematür ve matür bebek monositlerinin yetersiz değil, sağlıklı erişkinden daha aşırı yanıt verdiğini ileri sürmüşlerdir. Perinatal enfeksiyonlarda en sık gösterilen IL-6 yüksekliğidir. TNF erken zirve yapıp düştüğü için her zaman gösterilememiştir. IL-1 güvenilir bir endikatör değildir. IL-8 tanıda yardımcı olabilir. Enfeksiyona neonatal TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 yanıtını araştıran Özdemir ve arkadaşları on sağlıklı yenidoğan, on sağlıklı erişkine oranla on septik yenidoğanda bu inflamatuvar sitokinlerin hepsinin arttığını göstermişlerdir. Kantar ve arkadaşları septik prematürelere sağlıklı yenidoğanlardan daha yüksek düzeylerde GM-CSF ve IL-6 yüksekliği saptamışlardır (51).

Ramognoli ve arkadaşları (42) sepsis, pnömoni ve NEK'li bebeklerde IL-6, IL-10 ve CRP yüksek olduğunu ve IL-10 yüksekliğinin mortalite göstergesi olduğunu belirtmiştir.

2.4. FIRS İlişkili Sorunlar

Plasentada bulunan inflamatuvar mediatörler ve mikroorganizmalar fetal gastrointestinal sistem, hava yolları veya umbilikal damarlar yolu ile fetusa da ulaşırlar. İnflamatuvar mediatörler neonatal hastalıkların gelişiminde rol oynarlar (19). Açılmamış membranları olan afebril anneden doğan 151 premature bebeğin annelerinden amniosentezle elde edilen amniotik sıvı örneklerinde gebelerin 45'inde (%30) kültür pozitifliği veya TNF- α yüksekliği saptanmıştır. Gebeliğin 30. Haftasından erken doğum yapan annelerde amniotik sıvı sitokinleri 31-34 hafta arası doğum yapanlardan yüksek bulunmuştur. İlk 24 saatte ölen 11 bebekten dokuzunda amniotik sıvıda kültür pozitifliği veya artmış TNF- α düzeyleri saptanmıştır. Yaşayan 140 bebekte amniotik sıvı enfeksiyonu/ artmış TNF- α düzeylerinin respiratuar distres sendromu(RDS), evre 3-4 intraventriküler hemoraji(İVH),NEK ve multiorgan yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (20).

Dollner ve arkadaşları(52) tarafından lökosit infiltrasyonu olmayan 74, hafif korioamnionitli 84 ve ağır korioamnionitli 63 plasenta değerlendirilmiş ve bu annelerden doğan bebeklerde umbilikal kord kanı TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, "soluble" TNF reseptör p55 ve p75, IL-1ra ve CRP düzeyleri çalışılmıştır. Ağır korioamnionit varlığında umbilikal kordda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar tüm mediatörlerde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bebeklerin 49'unda asfiksi, RDS, sepsis saptanırken 172 bebek sağlıklı bulunmuştur. Umbilikal kord sitokinleri (IL-1a) ve CRP dışında ağır neonatal hastalıklı bebeklerde sağlıklı bebeklerden yüksek olarak saptanmıştır.

2.4.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi (BPD), primer akciğer patolojisi için oksijen ve pozitif basınçlı mekanik ventilasyonla tedavi edilen yenidoğan bebeklerde gelişen kronik akciğer hastalığıdır. Bronkopulmoner displazinin insidansı doğum tartısı 1251-1500 gram arasındaki bebeklerde %7, 1001-1250 gram arasında %15, 751-1000 gram arasında %34 ve 501-750 gram arasında doğanlarda %52 dir. BPD'yi ilk tanımlayan Northway, klinik, radyolojik ve patolojik kriterlere göre kronik akciğer hastalığına gidiş sürecini 4 evreye ayırmıştır. Evre I ve II, klinik olarak RDS'den ayırımının güç olduğu ilk 10 günlük akut dönemde görülen evrelerdir. Evre III ve IV kronikleşme sürecine geçiştir ki, Evre IV BPD'nin tüm kriterlerini içerir. Bu evrede 28 günden uzun süreli ventilasyon ve/veya oksijen gereksinimi devam etmektedir,

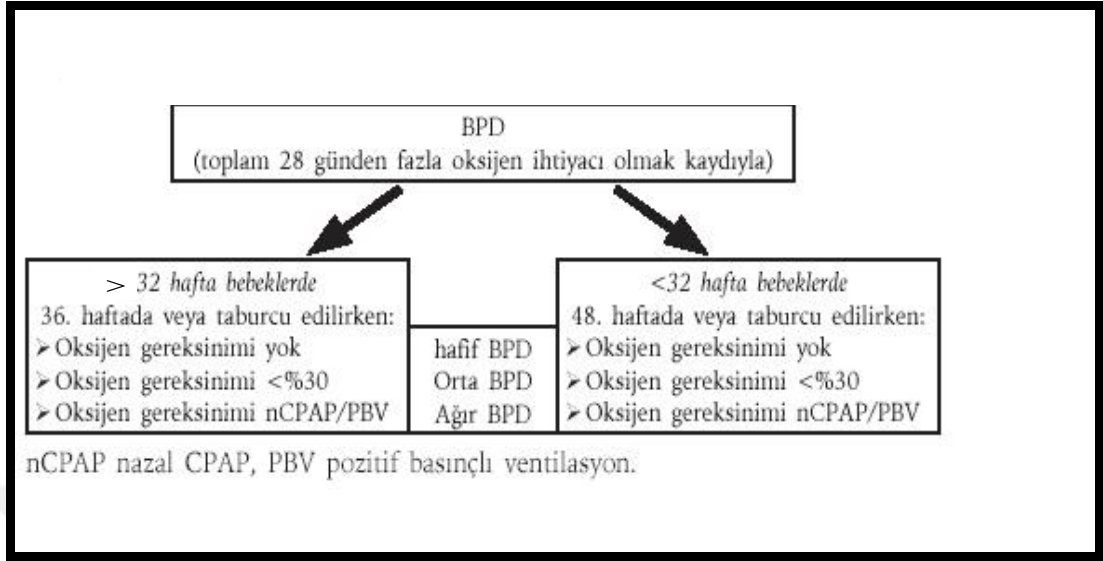
göğüs röntgenogramında kistik oluşumlar, atelektazilerin yanı sıra hiperekspanse alanlar vardır.

Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi ile modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılmasıyla BPD'nin ortaya çıkış şekli ve çehresi değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS oldukları, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek ancak düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulaması yaygın hale gelmiştir. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu tablo “yeni BPD” veya “kronik akciğer hastalığı” olarak isimlendirilmiştir (53).

Başlangıçta sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, sonra da akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya patent duktus arteriyozus (PDA) eşlik eder ve böylece BPD tablosu oturur (43). Radyolojik bulgular nispeten daha geç ortaya çıkar ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm, ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve homojen olmayan görünüm saptanır.

Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından bir “workshop” ortamında geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır(53) Buna göre kronik akciğer hastalığı terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için yenidoğanın kronik akciğer hastalığını tanımlamada “BPD” teriminin tercih edilmesi gerektiği ve tanımlamada mutlaka hafif/orta/ ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. Çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000gr, ADDA) küçük prematüre bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmasına bakılmaksızın, doğumdaki gebelik yaşına bağlı olarak, gebelik yaşı <32 hafta olanlar için postmenstrual (PM) 36. Haftada ve gebelik yaşı \geq 32 hafta olanlar

için postnatal 28. Günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden $\geq \%21$ O₂ gereksinimi olarak tanımlanmıştır (7).



Şekil 2.3. Bronkopulmoner Displazi Tanım ve Sınıflandırılması

BPD için Risk Faktörleri

Fetal akciğer antenatal infeksiyon/inflamasyonda salınan faktörler için bir hedefdir. Amniyonitis sonrası doğan çoğu bebekte trakeal kültür pozitifliği ya da açıkça pnömonik tablo saptanmayabilir. Bununla beraber yüksek pro-inflamatuar sitokinlere veya sistemik inflamatuvar yanıtı maruz kalan bebeklerde beyin hasarı ile birlikte bronkopulmoner displaziye giden akciğer hasarı oluşur(56). BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi antenatal dönemde oluşan inflamasyon ve/veya infeksiyondur. Histolojik veya klinik korioamnionit bunun en tipik örneğidir, özellikle korioamnionit varlığında bol miktarda sitokin salınması ile karşılaşan akciğerlerde postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi de eklenirse akciğer zedelenmesi, pulmoner inflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterli BPD tablosu oluşur. Bu süreçte inflamatuvar hücreler, kemotaksis ve endotelial adezyonda artış, RDS'de plazma proteinlerinin aktivasyonu ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, pro- ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik özellikle etkilidir (7). Genel olarak antenatal infeksiyonlar akciğerlerde postnatal dönemde minimal harabiyet yaratacak olaylarda dahi aşırı inflamatuvar yanıt oluşturacak zemini hazırlamaktadır. Bunun dışında çok düşük

doğum ağırlığı olan bebeklerde erken başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonlar ve BPD arasında ilişki net olarak ortaya konmuştur. Nekrotizan funizit iyi bir histolojik indikatördür, umbilikal kordun ciddi kronik inflamasyonunu gösterir ve BPD ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak sistemik nozokomiyal enfeksiyonlarda BPD için bir risk faktörüdür, Preterm doğum ve histolojik koryoamniyonitin en sık bildirildiği mikroorganizma *Ureoplasma urealyticum*'dur. Yapılan bir çalışmada *Ureoplasma* ile kolonize olan infantlarda BPD insidansı %43 saptanmışken, *Ureoplasma* ile kolonize olmayan kontrol grubunda BPD insidansı % 19 olarak bulunmuştur.

Tablo 2.1. Bronkopulmoner Displazi için risk faktörleri

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

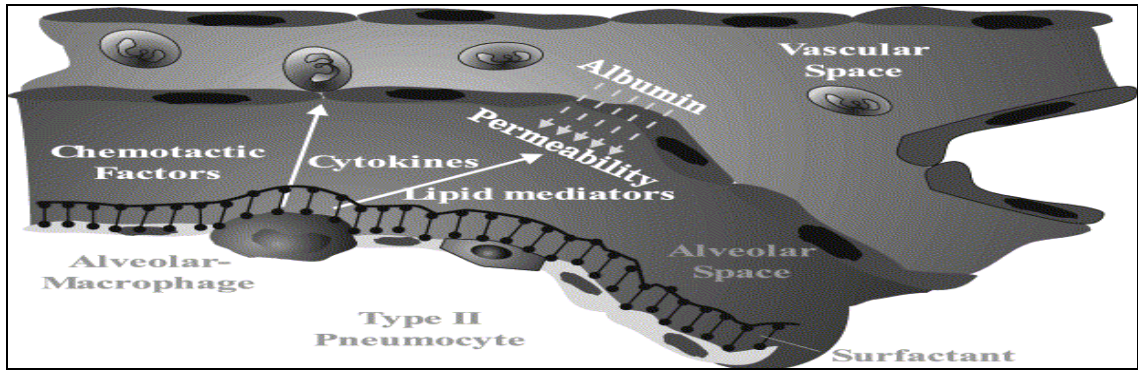
Günümüzde yapılan otopsi serilerinde doğumdan kısa süre sonra ölen çok küçük doğum ağırlıklı bebeklerin % 50 sinde pulmoner enfeksiyon ve inflamasyonun histopatolojik kanıtları gösterilmiştir. Ağır gidişli RDS si olan ve erken dönemde eksitus olan prematüre bebeklerin postmortem çalışmalarında akciğer dokularında nötrofillerde 10 kat, CD 68 ve- MAC-387 pozitif makrofajlarda 15 kat artış olduğu bildirilmiştir (7). Nötrofil ve makrofajların BPD li vakalarda artmış miktarı

hasarlanmış bölgede ve havayolu sekresyonlarında çok yüksek miktarda kemotaktik ve kemokinetik aktivitenin oluşması ile sonuçlanır: c5a, TNF- α , IL-1, IL-16, IL-8, lipooksijenaz ürünleri, lökotiren B-4, elastin parçaları, fibronektin, monosit kemotaktik protein, makrofaj inflamatuvar protein bunlardan önemli olanlarıdır (57).

Akciğer maturasyonunun inflamasyon varlığında yavaşlama ya da durmasında bazı ajanlar sorumludur bunlar arasında en iyi bilineni IL-1 dir. IL-1 β inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırır, endotelial hücrelerde inflamatuvar hücreleri aktive eder adezyon moleküllerinin upregülasyonunda görev alır, direkt etkileri ise bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon, ödem, nötrofil kemotaksisi ve mukus üretimidir. Deney hayvanlarında oksijen ve barotravma ile oluşturulan deneysel akciğer zedelenmesi öncesi IL-1 reseptör antagonistleri ile tedavi inflamasyon ve akciğer zedelenmesinde önemli azalma sağlamıştır(45). Ratlarda geçici IL-1 overekspresyonu lokal olarak TNF- α ve IL-6 nin ekspresyonunun artmasına, inflamasyonun daha güçlü şekilde oluşmasına sebep olur ayrıca doku zedelenmesi ve fibrotik değişiklikler yaptığı kanıtlanmıştır (58). ,

IL-8 akciğerlerdeki en önemli kemotaktik faktördür, hipoksi, hiperoksi ve endotoksinler IL-8 üretimini stimüle ederler, IL-8 upregülasyonu diğer proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırır. BPD li infantaların havayolu sekresyonlarında IL-8 konsantrasyonları çok yüksek düzeyde saptanmıştır (58). IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir.

Proteolitik zedelenmenin diğer önemli mekanizması alveolokapiller membranda geçirgenlik artışıdır. Bu özellikle BPD'nin erken evrelerinde (10-14. günlerde) etkilidir ve akciğer fonksiyonlarının bozulmasından sorumludur. Bu dönemde bronkoalveolar sıvıda albümin artışı görülür. Mikrovasküler ve alveolar geçirgenliğe etki eden inflamatuvar hücreler, çeşitli mediatörler (sitokinler), kemotaktik faktörler, lipid mediatörleri, oksijen radikalleri, surfaktanın serum proteinleri ile inaktivasyonu, hava yollarının enfeksiyöz kolonizasyonu ve enfeksiyonu gibi faktörlerle akciğer zedelenmesi oluşur (58).



Şekil 2. 4. Alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı oluşumu.

Proteolitik zedelenmeye ek olarak BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nin ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir. TGF- β normalde inflamatuvar reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde önemli rol oynar. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- β artışı gösterilmiştir (58).

2.4.2. İntrauterin Enfeksiyon, Sitokinler ve Beyin Zedelenmesi

Serebral palsi (CP) üst motor sistem nöronlarında harabiyetle seyreden nöromusküler bir hastalıktır. En yaygın formu spastik diplejidir. Term ve terme yakın doğan yenidoğanlarda SP hızı 1000 doğumda 2 iken 32. gestasyon haftasından küçük doğan yenidoğanlarda bu hız 100 doğumda 6 dır. 1500 gramdan düşük ağırlıkta doğan bebeklerde CP oranı normal ağırlıkta doğanlardan 25-31 kat daha yüksektir. Hamilelik sırasında özellikle ikinci trimesterde beyin hasarlanmaya karşı çok korumasızdır çünkü bu sırada serebral beyaz cevher miyelinlenmeye başlar, esas etkilenen beyin kısmı beyaz cevher olmakla birlikte gri cevher, bazal ganglionlar, serebellum ve beyinsapı daha az etkilenir. Çeşitli çalışmalarda görülme oranları değişmekle birlikte en yaygın hasar tipi periventriküler lökomalazi(PVL) ve intraventriküler kanamadır(IVK). İnsidansı %24-30 arasında değişmektedir. Bu oran gebelik yaşı ile direkt ilişkilidir.

Doğum ağırlığı 1500 gr'dan az olan 591 bebekten yaşayan 407'sinin 324'ü uzun dönemde izlenebilmiş olan bir kohort çalışmada spastik dipleji EMR ve prematür eylem grubunda %12, diğer nedenlerle iatrojenik prematüre doğum ve

preeklampsiye bağlı prematürite grubunda %4 olarak bulunmuş; spastik diplejinin intrauterin enfeksiyöz nedenlerle ilişkili olduğu düşünölmüştür (59).

Amniyotik sıvı ve fetal kanda artmış proinflamatuvar sitokinler ve fetal vaskülit varlığı; PVL, CP gelişimi ile yakından ilişkilidir. Son zamanlarda maternal inflamatuvar yanıtta çok, fetal inflamatuvar cevabın preterm doğum, beyaz cevher hasarı, CP ve kognitif problemlerle olan ilişkisinin daha önemli olduğu anlaşılmaya başlanmıştır. Yoon ve ark. prematüre bebeklerin %14,5'inde PVL saptamışlar ve kord kan IL-6 düzeyinin >400 pg/ml olmasının (%72 duyarlılık ve %74 seçicilik ile) PVL'yi öngördüğünü bildirmişlerdir. Kord kanı IL-6 yüksekliği, PVL ile ilişkili olmakla birlikte TNF- α , IL-1 ile bu ilişkinin gösterilmediği belirtilmiştir (60).

Verma ve arkadaşları (61) tarafından doğum ağırlığı 500-1750 gr olan 742 prematüre bebekte üçüncü ve yedinci günde kranial ultrasonografide İVH, PVL aranmış ve gebelik yaşımdan bağımsız olarak histolojik değil, fakat klinik korioamnionitin hastalığın İVH ve PVL sıklığını ve ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir. Korioamnionitte salınan sitokinlerin fetal dolaşıma katılıp fetal kan basıncı ve serebral kan akımı değişiklikleri yaparak İVH ve PVL etiyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünölmüştür.

2.4.3. İnflamasyon ve Nekrotizan Enterekolit (NEK)

NEK sıklıkla çok düşük doğum ağırlığındaki prematür infantlarda görölen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan barsakların kısmi veya tam iskemisi ile seyreden klinik bir durumdur, intestinal mukoza bütünlüğünün bozulması sonucunda, beslenme intoleransı, kanlı gayta yapma, kardiyovasküler sistemde etkilenme ve ciddi hemodinamik instabilite ile karakterizedir. İnsidansı tüm dünyada yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde % 1-7.7 arasındadır. Mortalitesi yüksektir %50 oranında mortal olduğu bildirilmiştir aynı zamanda kısa barsak sendromu, büyüme geriliği, neoatal hospitalizasyonun uzaması, tekrarlayan hospitalizasyonlar ve uzun dönemde nörolojik gelişimin bozulması gibi etkilere sebep olmaktadır (63).

Etiyolojide intestinal immatürite, intestinal iskemi, beslenmeyle birlikte mikrobiyal floranın değişmesi ve inflamatuvar yanıtın giderek artması suçlanmaktadır (62, 63). NEK'li bebekler genellikle özgül gastrointestinal semptomlara sahiptir. En sık bulgular abdominal distansiyon (%70-90), beslenme intoleransı ve gastrik rezidülerin artması, safralı kusma (>%70), kanlı gaita (%25-63), gastrointestinal gizli

kanama(%22-59) ve nadiren ishaldir (%4-26) (58). Bell ve ark. NEK'li hastaları klinik ve radyolojik olarak sınıflandıran kriterleri 1978 yılında yayınlamış (28), bu kriterler Walsh ve Kleigman tarafından 1986 yılında modifiye edilmiştir (29).

Yapılan vaka kontrollü retrospektif çalışmalarda EMR ve koryoamniyonitli olgularda NEK insidansı oldukça yüksek oranda saptanmıştır (62). Sitokin yolağı NEK gelişimindeki ana unsurdur, inflamatuvar yanıt gelişir sonucunda reperfüzyon hasarı ve iskemik atakla sonuçlanmakta ve bu sırada salınan TNF- α , PAF gibi mediatörlerin intestinal mukoza hasarını artırması sonucu ülserasyon ve nekrozun geliştiğı düşünölmektedir (63). İnflamatuvar mediatörler dokuda ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri kapsamaktadır (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), platelet aktive edici faktör (PAF), Lökotren C 4, nitrik oksit sentetaz, endotelin-1 ve tromboksan' dır. Bu mediatörlerin intestinal epitelde sinyal transdüksiyonunu ve gen transkripsiyonunu etkileyerek apoptozise yol açtıkları, hücre ölümlerini programladıkları, mukozal permeabilite, sekonder inflamasyon ve sonuçta nekroza yol açtıklarına yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (62). Bu durumun tersi olarak anti inflamatuvar sitokinler (IL-10, IL-11, IL12), eritropoetin, Platelet aktive edici faktör asetil hidroksilaz (PAF-AH) ve bir takım growth faktörler intestinal hasara karşı en önemli koruyucu mekanizmalardır (62, 63).

Toll-like reseptörler(TLR) transmembran proteinleridir, konakçının defans hücre yüzeylerinde bulunur, bugüne kadar 10 farklı TLR tanımlanmıştır, enterosit ve villüs epitel yüzeylerinde TLR 2 ve TLR 4 reseptörleri bulunmaktadır. TLR enterositlerde patojen ve yerleşik bakteriyi ayırt ederek intestinal inflamatuvar mekanizmayı regüle eder. TLR spesifik antijeni tanıyarak bunu takiben patojen bağımlı moleküler paternler(PAMPS) oluşur, sonuç olarak nükleer faktör κ B(NF- κ B) aktive olarak hücre nükleusuna etki ederek inflamatuvar mediatörlerin oluşması ile sonuçlanacak gen ekspresyonuna sebep olur (63).

NEK' li hastalarda TNF- α düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Tedavi edilen NEK'li olguların asit sıvısında TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Rezeke barsak spesimenlerinde TNF- α ve IL-1 mRNA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. TNF- α , NEK' in şiddetini arttırmaktadır ayrıca çinko bağımlı bir endopeptidaz olan ve ekstrasellüler matriks harabiyeti yapan matriks metalloproteinazların (MMP) yapımını, IL-1 β ile birlikte arttırmaktadırlar (63). Diğer önemli sitokinlerden NEK gelişimi ile ilgili olan IL-18 ve IL-12' dir. Bu sitokinler,

interferon gamma(IFN- γ) üretimini stimülasyonu ile T helper 1 ve naturel killer hücrelerinin gelişimini arttırarak yaparlar(63).

2.4.4. İnflamasyon ve Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi (ROP) prematüre infantların, gelişimini tamamlamamış retina damarlarından kaynaklanan fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar gidebilen bir hastalıdır. Retinal damar gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. İntrauterin inflamasyonun birçok organ sistemi üzerine hem gelişimleri hem de postnatal komplikasyonlar açısından olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. ROP, prematüre bebeklerde disorganize hafif görme kusurlarından körlüğe kadar değişebilen problemlere yol açabilir. Patofizyolojisinde oksijen toksisitesi ve rölatif hipoksi rol oynasa da, son dönemde yapılan bir çalışmada koryoamniyonitin şiddetli ROP ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (65).

Etyolojideki en önemli faktör bebeğe uygulanan yüksek konsantrasyondaki oksijendir. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) grubunun çalışmasının verilerine göre, 1000-1250 gram arasında olan bebeklerin %47'sinde, 750 gramdan küçük olan bebeklerin %90'ında çeşitli derecelerde ROP saptanmıştır. Evre III ROP, 1000-1250 gram arasında olanların %8'inde, <750 gram olanların ise %37'sinde saptanmıştır. benzer durum gestasyonel yaş içinde geçerlidir, 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, 31 haftadan küçük olan bebeklerin %30'unda ROP saptanmıştır(65). 1000 gram altı 1074 infant ile yapılan bir çalışmada fetal ve neonatal inflamasyon ile ROP arasındaki ilişki ortaya konmak istenmiş. Sonuç olarak IL-6, IL-17, IL-18'in retinopatili infantlarda, retinopati saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve perinatal inflamasyonun da ROP patogeneğinde etkinliği olduğu gösterilmiş (5).

2.5. Yenidoğan Mortalite ve Hastalık Ağırlık Belirleme Skorlamaları

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin(YYBÜ) temel hedefi, hem bebeklerin yaşam şansını arttırmak hemde postnatal yaşama kalıcı hasar olmaksızın devam etmesini sağlamaktır. Doksanlı yıllara kadar yoğun bakım ünitelerinde merkezler arasında yada aynı merkezin yıllar içindeki mortalitelerini karşılaştırmak amacı ile doğum ağırlığı, APGAR skoru, gestasyonel yaş gibi parametreler kullanılırdı. Bu parametreler hastanın YYBÜ'ye alınışındaki durum ciddiyetini bildiren ayrıntılar içermediğinden kaba mortalite oranları elde edebiliyordu. Oysa yoğun bakım ihtiyacı

gösteren yenidoğanlarda mortalite riskinin doğru tahmin edilmesi önemlidir. Çünkü aynı gestasyon yaş ve doğum ağırlığında doğmuş ve servise alındığında herhangi bir yoğun tedavi girişimi gerektirmemiş prematüre bebekle, doğumda resusitasyon gerektirmiş ve yoğun bakıma apne atakları, hipotansiyon ve asidozla alınmış ya da herhangi başka bir merkezden solunum zorluğu nedeniyle sevk edilmiş, servise alındığında hipoksik olan bir prematürenin prognozu ve mortalite riski farklıdır.

Daha güvenilir ve adil karşılaştırmalar yapabilmek için doksanlı yıllardan itibaren, yenidoğanın doğum ya da YYBÜ'ye alınışı sırasında ki durum ciddiyetini yansıtan fizyolojik temelli risk skorlama modelleri(CRIB; Clinical Risk Index for Babies, SNAP; Score for Neonatal Acute Physiology vb.) geliştirilmiştir. Ayrıca tedavi performansının mortalite ve morbiditeye etkilerini değerlendirmek amacıyla tedavi kriterleri temel alınarak hazırlanan skorlama modelleri de(NTISS; Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) bu sonuçların tahmin edilebilme gücünü yükseltmektedir (66).

Tedavi ve girişim ciddiyet derecesi ile mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere geliştirilen TISS(Therapeutic Intervention Scoring System) skorlama sistemi ise önceleri erişkin yoğun bakım ünitelerinde uygulanmış, daha sonra değiştirilerek YYBÜ hastaları için NTISS oluşturulmuştur. Bunlardan sonra fizyoloji temelli iki skor sistemi olan CRIB Avrupa'da ve SNAP Amerika'da neredeyse eş zamanlı olarak uygulamaya girmiştir. SNAP'e perinatal özellikler eklenerek zenginleştirilmesiyle SNAPPE oluşturulmuş ve bu ilk jenerasyon SNAP-II, SNAPPE-II literatürdeki yerini almıştır (12).

Bu skorlama sistemlerinin amacı; mortalite riskinin tahmini yanında, gelişebilecek önlenebilir erken yada geç komplikasyonları öngörmek ve bunlara yönelik girişimleri önceden planlayabilmektir.

2.5.1. SNAPPE-II

SNAP ilk kez Amerika'da üç YYBÜ'de toplam 1643 yenidoğanın bazı vital bulgu ve laboratuvar sonuçları kullanılarak geliştirilmiştir. Yatışın ilk 24 saati içinde hesaplanmaktadır. SNAPPE; aynı grup tarafından, mortaliteye etkili olabilecek perinatal risk faktörlerinin skorlamaya eklenmesiyle oluşturulmuştur. İkinci jenerasyonları, bu skorlama sistemlerindeki veri toplama güçlüğü nedeniyle daha basit, daha güvenilir bir skorlama oluşturmak ve yeniden kalibre etmek amacı ile,

yine aynı çalışma grubu tarafından 30 YYBÜ’de gerçekleştirilen bir çalışma sonucu oluşturulmuştur (12). Uygulama zamanı ilk 12 saatte çekilmiş, parametre sayısı altıya indirilmiştir(ortalama kan basıncı, en düşük ısı, PO₂/FiO₂ oranı, serum pH, çok sayıda nöbet, idrar çıkışı). SNAPPE’ye eklenmiş olan perinatal üç parametre SNAPPE-II’de aynı kalmıştır. Toplam skor 0-162 arasındadır. Bu skorlama sistemlerinin YYBÜ’de spesifik olarak tüm doğum ağırlığındaki infantlara uygulanabileceği, mortaliteyi yüksek ayırt edicilik ve doğrulukla belirledikleri, ayrıca SNAPPE-II’nin mükemmel ayırt ediciliğe ve doğruluğa sahip olduğu, ancak yine de bunların etik karar için kullanılamayacağı, klinik kararın yerini alamayacakları bildirilmiştir (67).

2.5.2. NTISS

YYBÜ’lerde kullanılmakta olan tek tedavi temelli skorlama sistemidir. Bu skorlama modeli erişkinlerde uygulanan TISS’daki 76 parametreden 42’si çıkarılıp, 28 yeni parametre eklenerek geliştirilmiş ve üç YYBÜ’de toplam 1643 yenidoğan populusyounda yatırılışın ilk 24 saati içinde uygulanarak geçerliliği onaylanmıştır. Skorlama sistemi sekiz ana başlıkta 48 parametreden oluşmuş ve parametrelere 1 ile dört arasında değişen ağırlıkta puanlar verilmiştir. Toplam puan 0-93 arasındadır. NTISS mortalitenin iyi bir göstergesi olması yanında, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştan bağımsız olarak, yenidoğan durum ciddiyetini ve kaynakların kullanımını güvenli ve geçerli şekilde gösterebilen, tedavi yoğunluğu temelinde bir skorlama sistemidir. Ancak çok sayıda parametre içermesi ve uygulama için en az 20-30 dakika süre gerektirmesi nedeniyle kolay ve hızlı olmaktan uzaktır (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında yapılan bu çalışma, Nisan 2013- Şubat 2014 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulun 16 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlanmıştır.

3.1. Hasta Grubu: Çalışmaya hastanemizde doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatırılarak izlenen gestasyonel yaşı 34 hafta ve altındaki prematüre bebekler alındı. Major konjenital anomalisi olan bebekler ve ebeveynlerinden onam alınamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Klinik Veriler ve Tanımlar: Bebeklerin gestasyonel yaşı erken gebelik ultrasonografileri ve Yeni Ballard Skorlaması (54) kullanılarak belirlendi. Çalışmaya alınan yenidoğanların antenatal (steroid uygulaması)ve demografik özellikleri hasta bilgi formuna kaydedilmiştir. (Ek-1). Major konjenital anomalisi olan bebekler çalışma dışı bırakılmıştır.Hastalar RDS, BPD, NEK, ROP, IVK ve neonatal sepsis gibi morbiditeler ve mortalite açısından prospektif olarak izlendi. BPD tanısında ilk kez Jobe ve Bancalari'nin (55), 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri çalıştayında belirledikleri ve hala kullanan yeni bronkopulmoner displazi tanı kriterleri kullanıldı (Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. Bronkopulmoner Displazi Tanı ve Sınıflaması

| Toplam 28 günden fazla oksijen ihtiyacı olan infantlarda | | |
|--|---|---|
| | <32.hafta | ≥32.hafta |
| Değerlendirme zamanı | 36.hafta veya taburcu edilirken, hangisi önce gelirse | >28gün,<56 gün veya taburcu edilirken, hangisi önce gelirse |
| Hafif BPD | Oda havası | Oda havası |
| Orta BPD | <%30 Oksijen gereksinimi | <%30 Oksijen gereksinimi |
| Ağır BPD | ≥%30 Oksijen gereksinimi ve/veya Pozitif basınçlı ventilasyon/nCPAP | ≥%30 Oksijen gereksinimi ve/veya Pozitif basınçlı ventilasyon/nCPAP |

Yenidoğan sepsisi tanısı aşağıdaki klinik bulgulardan en az 2 tanesine ilave olarak 2 ya da daha fazla laboratuvar bulgusunun varlığı olarak tanımlandı. Klinik bulgular: 1-) respiratuvar bozulma (takipne, apne, desaturasyon, ventilatör desteği ihtiyacında artış) 2-) kardiyovasküler bozulma (bradikardi, solukluk, perfüzyon bozukluğu, hipotansiyon), 3-) metabolik bozukluk (hipoglisemi, hiperglisemi, metabolik asidoz, 4-) ısı düzensizliği (hipotermi, hipertermi) 5-) beslenme intoleransı, 6-) nörolojik bozulma (letarji, hipotoni, aktivitede azalma) Laboratuvar değerlendirmesi ise tam kan sayımı, periferik kan yayması, C-reaktif protein ve kan kültürü ile yapıldı. Laboratuvar bulguları: 1-) beyaz küre sayısı (WBC) $>34\ 000/\text{mm}^3$ veya $<5000/\text{mm}^3$ 2-) absolu nötrofil sayısı (ANS) $<1500/\text{mm}^3$ veya $14\ 500/\text{mm}^3$ 3-) immatur/total nötrofil oranı $>0,2$ 4-) platelet sayısı $<150\ 000/\text{mm}^3$ CRP $>1\ \text{mg/dl}$.

Kan kültüründe üreme saptanan olgular kanıtlanmış sepsis, üreme saptanmayan olgular klinik sepsis olarak değerlendirilir. Klinik ve radyolojik olarak NEK'i düşündüren bulgu ve semptomları olan hastalarda evreleme Bell skorlamasına göre yapıldı. Klinik evreleme ilk defa Bell ve arkadaşları (28) tarafından yapılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman (29) tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir. Klinik ve radyolojik olarak NEK'i düşündüren bulgu ve semptomları olan hastalarda evreleme Bell skorlamasına göre yapıldı.

Bell Sınıflaması

Evre IA-Şüpheli NEK

Sistemik Bulgular: Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.

İntestinal bulgular: Rezidü kalması, hafif abdominal distansiyon, kusma, gaitada gizli kan pozitifliği.

Radyolojik Bulgular: Normal veya bağırsaklarda hafif dilatasyon.

Evre IB-Şüpheli NEK

Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı.

İntestinal Bulgular: Rektumda kan.

Radyolojik Bulgular: Evre IA ile aynı.

Evre IIA-Kesin NEK (hafif hasta)

Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı.

İntestinal Bulgular: Evre IA ile aynıdır. Ek olarak barsak sesleri alınamaz, abdominal hassasiyet +/-

Radyolojik Bulgular: intestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis.

Evre IIB-Kesin NEK (orta derecede hasta)

Sistemik Bulgular: Evre IIA ile aynı, ayrıca hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni

İntestinal Bulgular: Evre IIA ile aynı, barsak sesleri yoktur, abdominal hassasiyet vardır, abdominal sellülit veya sağ _üst kadranda kitle +/- olabilir.

Radyolojik Bulgular: Evre IIA ile aynı, ayrıca portal vende gaz, asit +/- olabilir.

Evre IIIA- İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon yok)

Sistemik Bulgular: Evre IIB bulgularına ilaveten hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DİK, nötropeni.

İntestinal Bulgular: Evre IIB bulgularına ilaveten peritonit bulguları, abdomende distansiyon ve belirgin hassasiyet.

Radyolojik Bulgular: Evre IIB bulguları _ile aynı _ayrıca asit.

Evre IIIB- İleri NEK (ciddi hasta, barsaklar perfore)

Sistemik Bulgular: Evre IIIA bulguları _ile aynı.

İntestinal Bulgular: Evre IIIA bulguları _ile aynı.

Radyolojik Bulgular: Evre IIIA bulguları _ile aynı _ayrıca pnömoperitoneum mevcut.

3.3. Sitokin düzeyleri

Tüm bebeklerden 1. ve 4. günlerde rutin izlemler için kan alındığı sırada 0,5ml serum elde edecek şekilde 1-1,5ml venöz kan ayrıldı. Örnekler 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek supernatani ayrıldı. Elde edilen serum sitokin düzeyleri ölçülene kadar -80°C da saklandı. Fetal inflamasyon belirteçleri olarak IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF düzeyleri Human Ultrasensitif Cytokin 10-plex” kullanılarak çalışıldı. Ölçümleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deneysel Tıp Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışılan sitokinlerin birimi pg/ml olarak ölçülmüştür.

Bu mediatörlerin klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışma grubundaki tüm olgulara yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite skoru SNAPPE-II ilk 12 saat içinde uygulandı. postnatal ilk 24 saat, birinci ve 2. haftanın sonunda NTISS skorlaması (Ek-3) yapıldı.

SNAPPE- II, dokuz parametreyi (ortalama kan basıncı, en düşük ısı, PO₂ / FiO₂ oranı, serum pH değeri, konvülsiyon varlığı, diürez miktarı, doğum ağırlığı, beşinci dakika Apgar değeri ve SGA varlığı) içeren yenidoğan bebekler için hazırlanmış hastalık şiddeti ve mortalite belirlemeye yönelik bir skorlama sistemidir (48).

Doğumdan itibaren ilk 12 saat içinde uygulanması anlamlıdır. Bu nedenle doğumu izleyerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan ve monitorize edilen bebeklerin yaşamlarının ilk 12 saatinde tüm vital bulguları, ortalama kan basıncı değerleri, vücut ısı değerleri, idrar miktarları hesaplamada kullanılmak üzere dikkate alındı. Konvülsiyon geçirip geçirmediği kaydedildi. Serum pH, pO₂ değerlerini saptamak üzere arteriyel kan gazı örneği çalışıldı ve eş zamanlı verilen fraksiyone oksijen konsantrasyonu kaydedildi. Hastaların doğum ağırlığı, 5. dakika APGAR skoru ve SGA varlığı değerlendirildikten sonra bu parametrelerin tümü yerleştirilerek EK-3'de belirtilen puanlama sistemi ile SNAPPE- II skorları hesaplandı.

NTISS skorlaması ise 24. Saatin sonunda (NTISS 1), postnatal birinci haftada (NTISS 2) ve 2 haftalıkken (NTISS 3) uygulandı. NTISS hastalık ve tedavi ağırlık derecelendirmesinde kullanılan, patofizyolojik durum ve demografik özelliklerden çok hastaya yapılan neredeyse tüm girişimleri ve tedavileri değerlendiren bir sistemdir (49).Sekiz ana başlık altında 48 değişkene puan verilmektedir. Skor aralığı 0-93 puandır. Bu nedenle doğumdan sonra yoğun bakım ünitesine alınan ve monitorize edilen bebeklerin almakta olduğu solunum desteği, sürfaktan uygulanıp uygulanmadığı, kardiyovasküler sistemi destekleyici ajanlar, kullandığı ilaçlar (antibiyotik, diüretik, steroid, antikonvülzan, aminofilin ve diğer ilaçlar), yoğun bakım servisindeki monitorizasyon metodları, verilen beslenme destekleri, fototerapi uygulanıp uygulanmadığı, TPN içeriği, transfüzyon yapıldıysa verilen kan ürünleri ve miktarları, uygulandıysa cerrahi girişimler ve hangi tür damar yolu tercih edildiği kaydedildi. Bu parametrelerin tümü yerleştirilerek EK-2'de belirtilen puanlama

sistemi ile NTISS skorları hesaplandı. Bebeklerin yatış süresi boyunca izlemi devam etti, morbiditeleri ve gerçekleşiyse mortaliteleri kaydedildi.

Çalışmanın sonunda ilk gün SNAPPE-II skoru ile birlikte değerlendirilen proinflatuar sitokin düzeylerinin birinci hafta ve 2. Hafta yapılan NTISS skorları ile ilişkisini inceledik. Ayrıca her bir proinflatuar sitokin düzeyinin Sepsis, NEK, BPD ve ROP gibi prematürel morbiditeleri ve mortalite üzerine olan etkilerini araştırdık. Son olarak da skorlamalar ve sitokinlerin birlikte kullanımı halinde morbidite belirleyiciliği üzerindeki etkisini değerlendirdik.

3.4. Örnek Alımı

40 preterm bebekten ilk 24 saat içinde CBC, CRP ve kan gazı için rutin kan alma işlemi sırasında 0,5 cc serum elde edecek şekilde 1-1,5 cc kan örneği biyokimya tüpüne alındı. Alınan kan pıhtılaşma olmadan 10 dakikada 5000 devirde santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Ayrılan serum bir başka tüpe alınarak çalışmanın yapılacağı güne kadar -80°C’de saklandı(Çocuk metabolizma laboratuvarında). Aynı işlem vakaların postnatal 4. gününde de tekrarlandı.

3.5. Sitokin Düzeylerinin Ölçümleri

Biyokimyasal parametrelerin ölçümleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi. Luminex yöntemi ile “Human Ultrasensitif Cytokin 10- plex” kiti kullanılarak çalışılmıştır. Çalışılan sitokinlerin birimi pg/ml olarak ölçülmüştür.

3.6. İstatistiksel Analiz

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

3.7. Yazım Tekniği

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

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında yapılan bu çalışma, Nisan 2013- Şubat 2014 tarihleri arasında doğmuş, 34 hafta ve altındaki rastgele seçilen 40 bebeği kapsamaktadır. Bebeklerin gestasyonel yaşları New Ballard skorlamasına göre belirlendi. Çalışmaya alınan yenidoğanların antenatal öyküleri, antropometrik ve demografik bulguları kaydedilip (Ek hasta bilgi formu), major konjenital anomalisi olan bebekler çalışma dışı bırakıldıktan sonra çalışma 40 bebekle sürdürüldü. Tüm olgular Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Yoğun Bakım ünitesinde izlenmiş ve gerekli neonatolojik yaklaşımlar yapılmıştır.

6 aylık süre içinde çalışma kapsamına alınan 40 prematüre bebeğin özellikleri Tablo 4.1.'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Çalışma Grubundaki Olguların Demografik Özellikleri

| | | Bebek sayısı (n=40) |
|--------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Gestasyonel Yaş (hafta) | | 31.2 ± 2.3 (27.0 – 34.0) |
| Doğum Ağırlığı (gram) | | 600.0 – 2260.0 (1430.0 ± 425.0) |
| Cinsiyet | Kız | 20 (%50.0) |
| | Erkek | 20 (%50.0) |
| Doğum Şekli | Sezaryen | 36 (%90.0) |
| | Spontan Vajinal | 4 (%10.0) |
| APGAR Skoru | 1. Dk | 6.7 ± 2.1 |
| | 5. Dk | 8.3 ± 1.7 |
| New Ballard | AGA | 30 (% 75.0) |
| | SGA | 10 (% 25.0) |
| Çoğul Gebelik | Var | 14 (% 35.0) |
| | Yok | 26 (% 65.0) |
| Antenatal Steroid | Var | 9 (% 22.5) |
| | Yok | 31 (% 77.5) |
| Kan kültürü | Üreme yok | 34 (% 85.0) |
| | Üreme var | 6 (% 15.0) |
| Mortalite | Yaşayan | 34 (% 85.0) |
| | Ex | 6 (% 15.0) |

Tablo 4.2. Prematürel Morbiditesi ve sepsis olan hastaların dağılımı

| Prematürel Morbiditeleri | Hasta Sayısı (%) | |
|--------------------------|------------------|------------|
| | BPD | Var |
| Yok | | 28 (%70) |
| NEK | Var | 8 (%20) |
| | Yok | 32 (%80) |
| ROP | Var | 5 (%12.5) |
| | Yok | 35 (%87.5) |
| Klinik Sepsis | Var | 29 (%72.5) |
| | Yok | 11 (%27.5) |
| Kesin Sepsis | Var | 6 (%15) |
| | Yok | 34 (%85) |

Tablo 4.3. Çalışma Grubundaki Olguların SNAPPE-II ve NTISS skorlamalarının ortalama/ minimum-maksimum değerleri

| | Ort. ± S. S. | Min.– Max |
|--------------------|--------------|-----------|
| SNAPPE – II | 12.50 ±13.52 | 0 –52 |
| NTISS 1 | 17.55 ±4.49 | 11 –28 |
| NTISS 2 | 19.6 ±6.25 | 10 –34 |
| NTISS 3 | 13.95 ±9.03 | 7 –30 |

Ort. ± S. S.: Ortalama ± Standart Sapma

Tablo 4.4. Çalışma grubundaki hastaların ortalama sitokin düzeyleri

| | İlk 24 Saat | 4. Gün | p ^a |
|--------------------------------|---|---|------------------|
| | Ort. ± S.S. Medyan (Q1 – Q3) | Ort. ± S.S. Medyan (Q1 – Q3) | |
| IL-1β | 12.14 ± 9.40 9.50 (6.00 – 14.00) | 11.03 ± 8.32 8.00 (6.00 – 11.62) | 0.341 |
| IL-2 | 3.07 ± 0.80 3.00 (3.00 – 3.00) | 3.25 ± 1.14 3.00 (2.00– 4.00) | 0.555 |
| IL-4 | 4.82 ± 3.16 4.00 (3.00 – 4.62) | 4.12 ± 1.68 4.00 (3.00 – 4.00) | 0.147 |
| IL-5 | 5.12 ± 6.02 2.00 (2.00 – 6.00) | 16.62 ± 47.76 4.00 (2.00 – 6.25) | 0.549 |
| IL-6 | 292.05 ± 505.44 88.00 (59.62 – 183.00) | 166.43 ± 327.26 60.00 (41.37 – 121.25) | 0.021 |
| IL-8 | 365.71 ± 349.23 370.50 (117.75 – 491.25) | 418.63 ± 536.30 226.50 (118.00 – 484.75) | 0.764 |
| IL-10 | 34.01 ± 42.91 15.25 (7.00 – 40.00) | 11.76 ± 9.76 9.00 (5.00 – 13.00) | <0.001 |
| TNF-α | 3.64 ± 1.05 3.50 (3.00 – 4.12) | 3.27 ± 1.37 3.00 (3.00 – 3.50) | 0.073 |
| IFN-γ | 2.74 ± 4.55 2.00 (1.00 – 2.00) | 1.93 ± 0.87 2.00 (1.37– 2.00) | 0.628 |
| GM-CSF | 2.85 ± 1.95 2.00 (2.00 – 3.00) | 3.05 ± 2.21 2.00 (2.00 – 3.00) | 0.785 |

Ort. ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma, Medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir
Eşleştirilmiş Örnek Wilcoxon t Testi

Çalışma grubundaki yenidoğanların serum ortalama sitokin düzeyleri Tablo 4.4.'de özetlenmiştir. Postnatal ilk 24 saat ve 4. Gün bakılan serum değerleri karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-10 düzeylerinde ki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.021; p<0.001).

Tablo 4.5. Sitokinler ve morbiditeler arasındaki ilişki

| | IL-1 | IL-2 | IL-4 | IL-5 | IL-6 | IL-8 | IL-10 | TNF- α | IFN- γ | GM-CSF |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---------------|---------------|--------|
| Klinik Sepsis n=29 | 0.267 | 0.468 | 0.069 | 0.520 | 0.122 | 0.688 | 0.002 | 0.961 | 0.060 | 0.058 |
| Kesin Sepsis n=6 | 0.221 | 0.097 | 0.016 | 0.002 | 0.027 | 0.612 | 0.334 | 0.252 | 0.576 | 0.270 |
| BPD n=12 | 0.287 | 0.776 | 0.528 | 0.845 | 0.023 | 0.272 | <0.001 | 0.937 | 0.463 | 0.683 |
| NEK n=8 | 0.252 | 0.609 | 0.001 | 0.603 | 0.016 | 0.724 | 0.003 | 0.194 | 0.532 | 0.163 |

* İki Yönlü Varyans Analizi (Tek Faktör Tekrarlı)

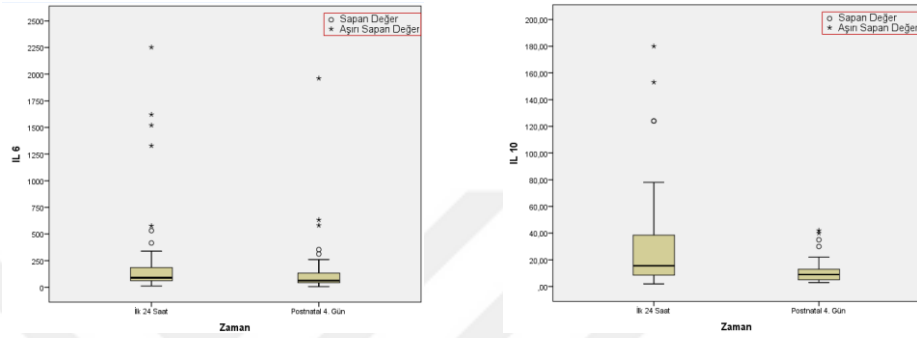
Sitokin düzeyleri üzerinde tek değişkenli (Morbidite ve Ölçüm Zamanları) istatistiksel olarak incelenmiştir. Morbidite ve ölçüm zamanlarının etkileşiminin sitokin düzeyleri üzerindeki etkisi ise yukarıdaki tabloda belirtilmiştir. Anlamlı farklılık bulunan sitokin düzeyleri aşağıdaki tabloda tanımlayıcı istatistikleri ile birlikte verilmiştir. Tablo 4.6'da postnatal ilk 24 saat içinde bakılan sitokin değerleri ile morbiditeler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Tablo 4.6. Sitokinler ve morbiditeler arasındaki ilişki

| | | Sitokin Ölçüm Zamanları | | | | P |
|----------------------|-------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|------------------|
| | | İlk 24 Saat Ort. \pm S.S. | | 4. Gün Ort. \pm S.S. | | |
| | | Var | Yok | Var | Yok | |
| Klinik Sepsis | IL10 | 37.56 \pm 45.18 | 21.54 \pm 34.45 | 12.13 \pm 10.22 | 9.72 \pm 8.87 | 0.002 |
| Kesin Sepsis | IL-6 | 715.91 \pm 890.29 | 208.66 \pm 369.91 | 171.50 \pm 134.16 | 160.64 \pm 348.42 | 0.027 |
| BPD | IL-6 | 328.83 \pm 622.76 | 265.85 \pm 450.98 | 71.75 \pm 64.96 | 201.07 \pm 380.45 | 0.023 |
| | IL10 | 50.50 \pm 57.62 | 25.73 \pm 33.00 | 11.08 \pm 7.30 | 11.64 \pm 10.86 | <0.001 |
| NEK | IL-6 | 558.68 \pm 873.09 | 216.26 \pm 345.69 | 154.06 \pm 207.86 | 164.32 \pm 349.82 | 0.016 |
| | IL10 | 27.50 \pm 22.54 | 34.57 \pm 46.56 | 12.25 \pm 12.80 | 11.28 \pm 9.16 | 0.003 |

* İki Yönlü Varyans Analizi (Tek Faktör Tekrarlı) Tanımlayıcı İstatistikleri

Klinik sepsis ile IL-10 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($p=0.002$). Kesin sepsis ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($p=0.027$).BPD ile IL-6 ve IL-10 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır(sırasıyla; $p=0.023$, <0.001).NEK ile IL-6 ve IL-10 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır(sırasıyla; $p=0.016$, $p=0.003$).ROP ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığından tabloda yer verilmemiştir.



Şekil 4.1. Olguların postnatal birinci gün ve 4. gün bakılan IL-6 ve IL-10 düzeyleri

Çalışma grubundaki yenidoğanların serum ortalama sitokin düzeyleri Tablo 4.2.'de özetlenmiştir. Postnatal ilk 24 saat ve 4. Gün bakılan serum değerleri karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-10 düzeylerinde ki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.021$; $p<0.001$). BPD gelişen hastaların ilk 24 saatte NTISS skoru ortalama değerlerinin BPD gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tablo 4.7. NTISS skoru ve BPD arasındaki ilişki

| | BPD Olan Ort. ± S.S. n= 12 | BPD Olmayan Ort. ± S.S. n=28 | p |
|----------------|---|---|-------------------|
| NTISS 1 | <i>20.75±4.43</i> | <i>16.17±3.83</i> | <i>0.002</i> |
| NTISS 2 | <i>23.25±4.51</i> | <i>18.03±6.29</i> | <i>0.014</i> |
| NTISS 3 | <i>22.75±3.88</i> | <i>14.55±5.73</i> | <i>< 0.001</i> |

Ort. ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma
Bağımsız Örnek t Testi

Tablo 4.8. IL-6, IL-8 ve Skorlamaların BPD Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi

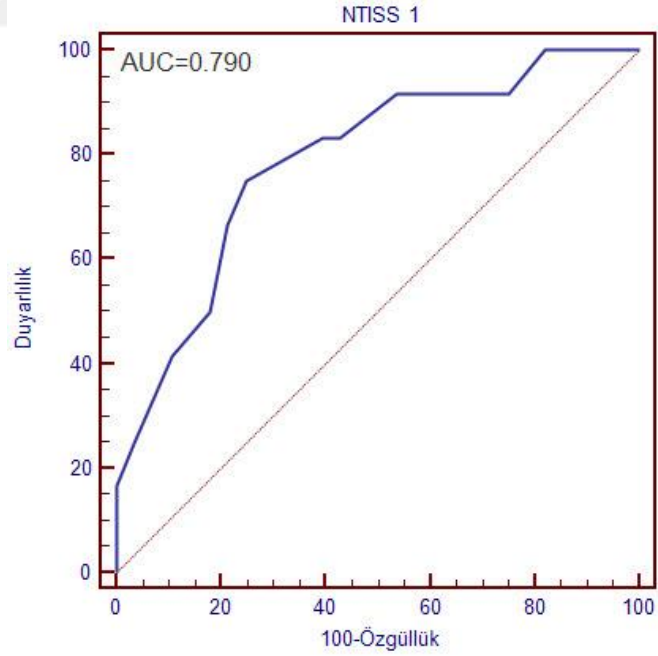
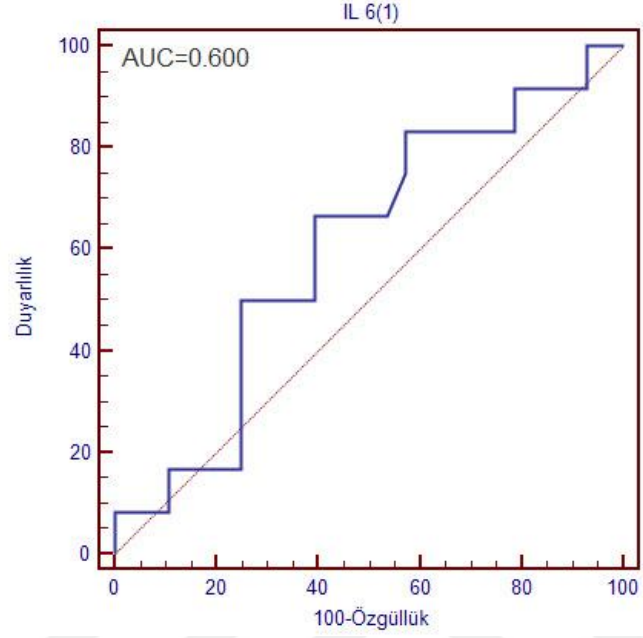
| BPD | | Duyarlılık | %95 CI | Özgüllük | %95 CI | Cut Off a-b* | AUC | p |
|--------|----------|------------|--------------|----------|-------------|--------------|-------|---------|
| IL6(1) | NTISS(1) | 91.67 | 61.5 - 99.8 | 21.43 | 8.3 - 41.0 | >69-18 | 0.789 | 0.0003 |
| IL6(1) | NTISS(2) | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 75.00 | 55.1 - 89.3 | >0-20 | 0.786 | 0.0003 |
| IL6(1) | NTISS(3) | 100.00 | 73.5 - 100.0 | 78.57 | 59.0 - 91.7 | >63-17 | 0.920 | <0.0001 |
| IL6(1) | SNAPPE | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 67.86 | 47.6 - 84.1 | >20-5 | 0.768 | 0.0013 |
| IL6(2) | NTISS(1) | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 85.71 | 67.3 - 96.0 | >47.5-18 | 0.845 | <0.0001 |
| IL6(2) | NTISS(2) | 91.67 | 61.5 - 99.8 | 71.43 | 51.3 - 86.8 | >63-18 | 0.830 | <0.0001 |
| IL6(2) | NTISS(3) | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 92.86 | 76.5 - 99.1 | >114-19 | 0.926 | <0.0001 |
| IL6(2) | SNAPPE | 66.67 | 34.9 - 90.1 | 82.14 | 63.1 - 93.9 | >114-16 | 0.793 | 0.0003 |
| IL8(1) | NTISS(1) | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 75.00 | 55.1 - 89.3 | >92-18 | 0.798 | 0.0002 |
| IL8(1) | NTISS(2) | 91.67 | 61.5 - 99.8 | 67.86 | 47.6 - 84.1 | >195-20 | 0.780 | 0.0004 |
| IL8(1) | NTISS(3) | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 92.86 | 76.5 - 99.1 | >2091-21 | 0.917 | <0.0001 |
| IL8(1) | SNAPPE | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 67.86 | 47.6 - 84.1 | >57-5 | 0.754 | 0.0026 |
| IL8(2) | NTISS(1) | 75.00 | 42.8 - 94.5 | 82.14 | 63.1 - 93.9 | >128-18 | 0.845 | <0.0001 |
| IL8(2) | NTISS(2) | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 78.57 | 59.0 - 91.7 | >325-20 | 0.810 | <0.0001 |
| IL8(2) | NTISS(3) | 100.00 | 73.5 - 100.0 | 78.57 | 59.0 - 91.7 | >66-13 | 0.923 | <0.0001 |
| IL8(2) | SNAPPE | 83.33 | 51.6 - 97.9 | 75.00 | 55.1 - 89.3 | >76.5-5 | 0.759 | 0.0033 |

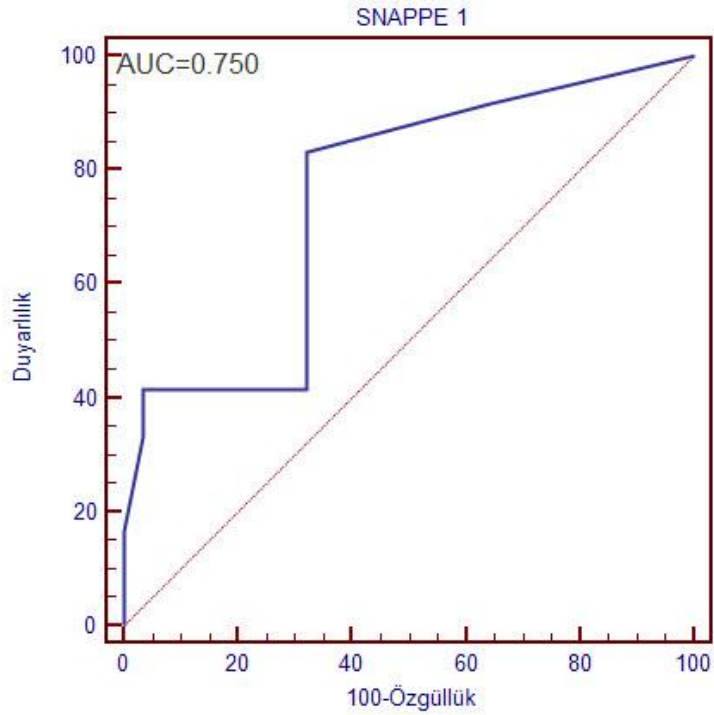
*a-b

a: IL-6 için kesim değeri (birim: pg/ml)

b: Skorlamalar için kesim değeri(cut off)

Postnatal ilk 24 saat ve 4. gün bakılan IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile SNAPPE, NTISS(1), NTISS(2) ve NTISS(3) ayrı ayrı ele alınıp, kombinasyonel birleştirme yapılmıştır. BPD belirlemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık içerdikleri saptanmıştır.





Şekil 4.2. Postnatal ilk gün bakılan IL-6, NTISS ve SNAPPE ile BPD ilişkisi

Tablo 4.9. NTISS skoru ve NEK arasındaki ilişki

| | NEK Olan Ort. ± S.S. n=8 | NEK Olmayan Ort. ± S.S. n=32 | p |
|---------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------|
| NTISS 1 | 17.62 ±4.62 | 17.53 ±4.53 | 0.095 |
| NTISS 2 | 24.62 ±7.01 | 18.34 ±5.46 | 0.009 |
| NTISS 3 | 18.00 ±6.87 | 17.28 ±6.28 | 0.079 |

Ort. ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma
Bağımsız Örnek t Testi

NEK gelişen olguların NTISS 2 skorlarının NEK gelişmeyen olgulara göre daha yüksek ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. IL-6, IL-8 ve Skorlamaların NEK Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi

| NEC | | Duyarlılık | %95 CI | Özgüllük | %95 CI | Cut Off a-b* | AUC | p |
|----------------|----------|------------|-------------|----------|-------------|-----------------|-------|--------|
| IL 6(1) | NTISS(2) | 87.50 | 47.3 - 99.7 | 56.25 | 37.7 - 73.6 | >0-20 | 0.730 | 0.0326 |
| IL 6(2) | NTISS(2) | 87.50 | 47.3 - 99.7 | 65.62 | 46.8 - 81.4 | >65-18 | 0.777 | 0.0072 |
| IL 8(1) | NTISS(2) | 75.00 | 34.9 - 96.8 | 90.62 | 75.0 - 98.0 | >309-25 | 0.816 | 0.0027 |
| IL 8(2) | NTISS(2) | 87.50 | 47.3 - 99.7 | 87.50 | 71.0 - 96.5 | >227-22 | 0.852 | 0.0001 |
| IL 8(2) | NTISS(3) | 87.50 | 47.3 - 99.7 | 78.12 | 60.0 - 90.7 | >203-17 | 0.727 | 0.0229 |

*a-b

a: IL-6 için kesim değeri (birim: pg/ml)

b: Skorlamalar için kesim değeri(cut off)

Postnatal ilk 24 saat ve 4. gün bakılan IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile SNAPPE, NTISS(1), NTISS(2) ve NTISS(3) ayrı ayrı ele alınıp, kombinasyonel birleştirme yapılmıştır. NEK belirlemede postnatal birinci hafta bakılan NTISS skorlaması ile ilk gün ve postnatal 4. gün ölçülen IL-6 ve IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.11. NTISS skoru ve Klinik Sepsis arasındaki ilişki

| | Klinik Sepsis olan Ort. ± S.S. n=29 | Klinik Sepsis olmayan Ort. ± S.S. n=11 | p |
|----------------|--|---|----------|
| NTISS 1 | 18.34±4.72 | 15.45±3.11 | 0.069 |
| NTISS 2 | 21.27±6.21 | 15.18±3.84 | 0.002 |
| NTISS 3 | 17.96±6.49 | 14.60±4.77 | 0.281 |

Ort. ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma

Bağımsız Örnek t Testi

Klinik Sepsis gelişen olguların postnatal 7. Gününde NTISS skoru ortalama değerlerinin Klinik sepsis gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p>0.05$).

Tablo 4.12 .IL-6, IL-8 ve Skorlamaların Klinik Sepsis Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi

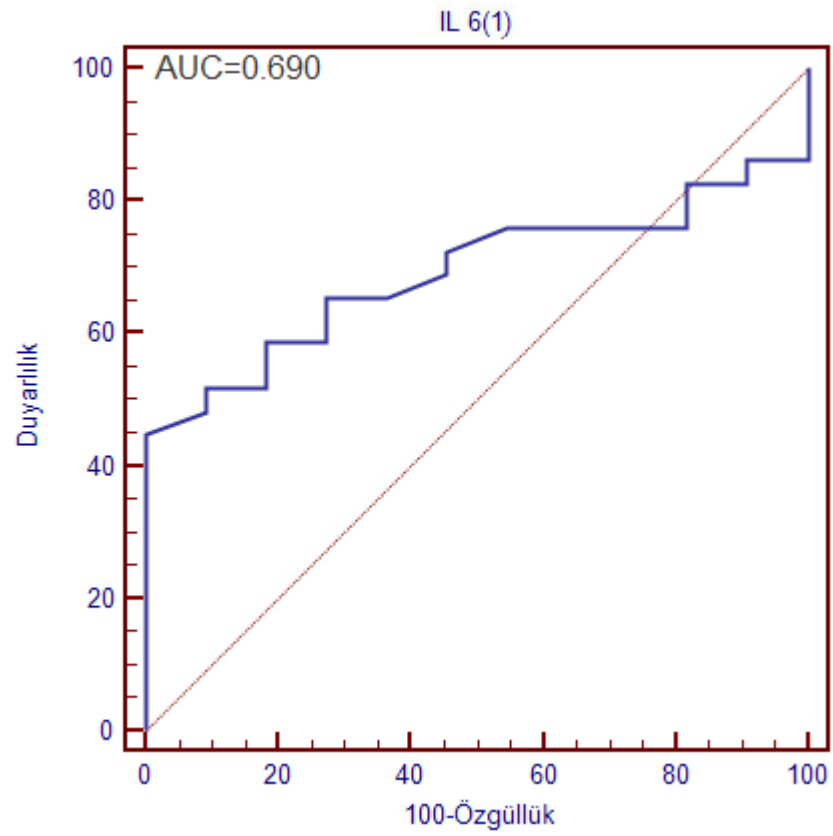
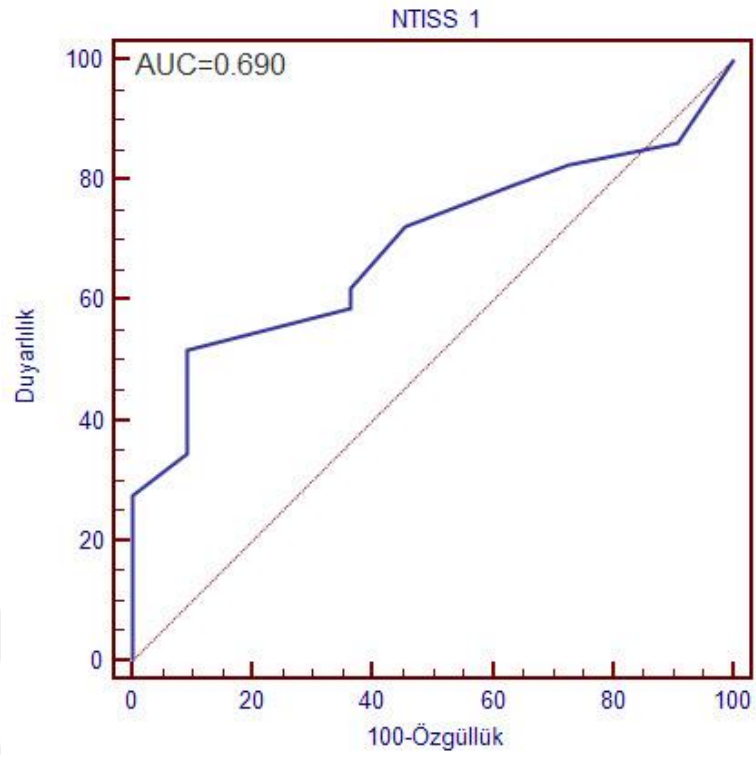
| Klinik Sepsis | | Duyarlılık | %95 CI | Özgüllük | %95 CI | Cut Off a-b* | AUC | p |
|---------------|----------|------------|-------------|----------|--------------|--------------|-------|---------|
| IL 6(1) | NTISS(1) | 68.97 | 49.2 - 84.7 | 90.91 | 58.7 - 99.8 | >71-18 | 0.766 | 0.0004 |
| IL 6(1) | NTISS(2) | 72.41 | 52.8 - 87.3 | 90.91 | 58.7 - 99.8 | >69-20 | 0.853 | <0.0001 |
| IL 6(1) | NTISS(3) | 75.86 | 56.5 - 89.7 | 90.91 | 58.7 - 99.8 | >63.5-17 | 0.879 | <0.0001 |
| IL 6(1) | SNAPPE | 62.07 | 42.3 - 79.3 | 90.91 | 58.7 - 99.8 | >146-5 | 0.734 | 0.0028 |
| IL 6(2) | NTISS(1) | 75.86 | 56.5 - 89.7 | 63.64 | 30.8 - 89.1 | >63.5-15 | 0.707 | 0.0144 |
| IL 6(2) | NTISS(2) | 65.52 | 45.7 - 82.1 | 100.00 | 71.5 - 100.0 | >114-20 | 0.818 | <0.0001 |
| IL 6(2) | NTISS(3) | 89.66 | 72.6 - 97.8 | 63.64 | 30.8 - 89.1 | >96.5-7 | 0.839 | <0.0001 |
| IL 6(2) | SNAPPE | 68.97 | 49.2 - 84.7 | 81.82 | 48.2 - 97.7 | >114-5 | 0.735 | 0.0053 |
| IL 8(1) | NTISS(1) | 62.07 | 42.3 - 79.3 | 90.91 | 58.7 - 99.8 | >467-16 | 0.723 | 0.0091 |
| IL 8(1) | NTISS(2) | 68.97 | 49.2 - 84.7 | 90.91 | 58.7 - 99.8 | >120-20 | 0.799 | <0.0001 |
| IL 8(1) | NTISS(3) | 93.10 | 77.2 - 99.2 | 63.64 | 30.8 - 89.1 | >102-7 | 0.823 | <0.0001 |
| IL 8(1) | SNAPPE | 62.07 | 42.3 - 79.3 | 81.82 | 48.2 - 97.7 | >484-5 | 0.687 | 0.0318 |
| IL 8(2) | NTISS(1) | 55.17 | 35.7 - 73.6 | 90.91 | 58.7 - 99.8 | >154-18 | 0.697 | 0.0202 |
| IL 8(2) | NTISS(2) | 55.17 | 35.7 - 73.6 | 100.00 | 71.5 - 100.0 | >427-21 | 0.812 | <0.0001 |
| IL 8(2) | NTISS(3) | 96.55 | 82.2 - 99.9 | 54.55 | 23.4 - 83.3 | >943-0 | 0.817 | 0.0001 |
| IL 8(2) | SNAPPE | 58.62 | 38.9 - 76.5 | 81.82 | 48.2 - 97.7 | >57-5 | 0.697 | 0.0354 |

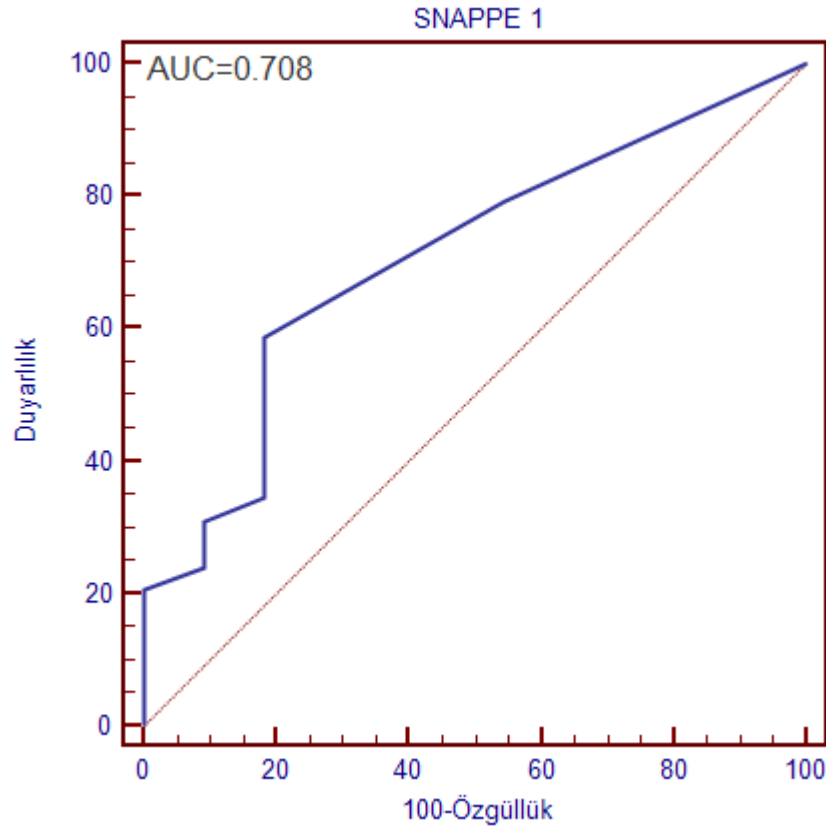
*a-b

a: IL-6 için kesim değeri (birim: pg/ml)

b: Skorlamalar için kesim değeri(cut off)

Postnatal ilk 24 saat ve 4. gün bakılan IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile SNAPPE, NTISS(1), NTISS(2) ve NTISS(3) ayrı ayrı ele alınıp, kombinasyonel birleştirme yapılmıştır. Klinik Sepsis belirlemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık içerdikleri saptanmıştır.





Şekil 4.3. Postnatal ilk gün bakılan IL-6, NTISS ve SNAPPE ile Klinik Sepsis ilişkisi

Tablo 4.13. NTISS skoru ve Kesin Sepsis arasındaki ilişki

| | Kesin Sepsis olan Ort. ± S.S. n=6 | Kesin Sepsis olmayan Ort. ± S.S. n=34 | p |
|----------------|--|--|----------|
| NTISS 1 | 17.50±4.84 | 17.55±4.50 | 0.977 |
| NTISS 2 | 20.33±7.20 | 19.47±6.18 | 0.760 |
| NTISS 3 | 19.40±6.87 | 17.07±6.27 | 0.458 |

Ort. ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma
Bağımsız Örnek t Testi

Kesin Sepsis olan 8 olgunun ortalama NTISS skorları ile Kesin Sepsis olmayan (Klinik Sepsis olan yada sepsis olmayan) hastaların ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

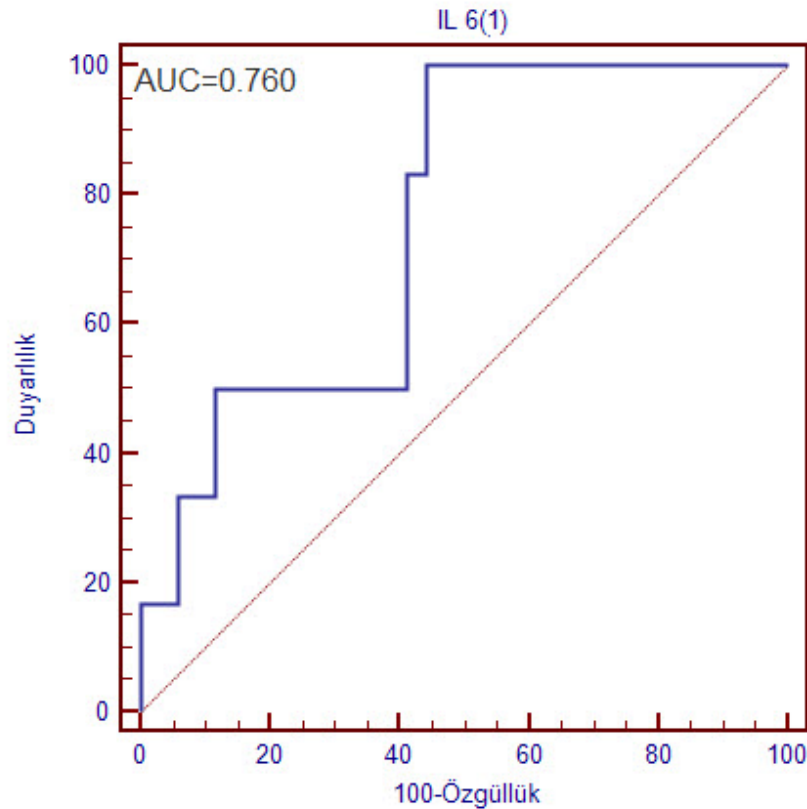
Tablo 4.14. IL-6, IL-8 ve Skorlamaların Kesin Sepsis Belirleme Üzerindeki Etkinliğinin ROC Analizi İle Değerlendirilmesi

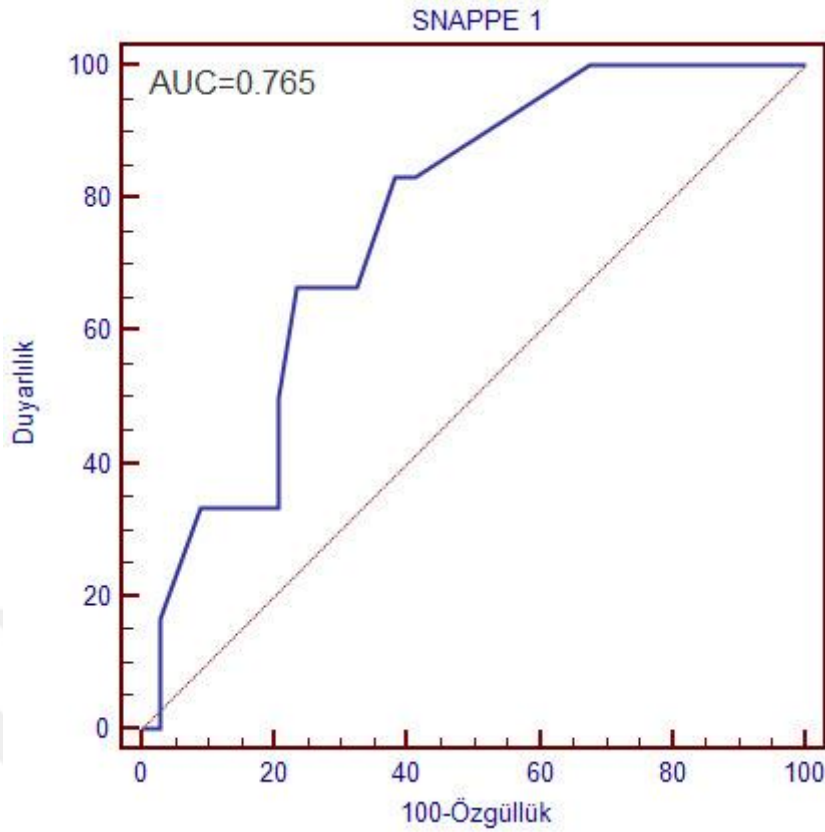
| Kesin Sepsis | | Duyarlılık | %95 CI | Özgüllük | %95 CI | Cut Off a-b* | AUC | p |
|--------------|----------|------------|--------------|----------|-------------|--------------|-------|--------|
| IL6(1) | SNAPPE | 66.67 | 22.3 - 95.7 | 82.35 | 65.5 - 93.2 | >71-28 | 0.770 | 0.0083 |
| IL6(2) | SNAPPE | 100.00 | 54.1 - 100.0 | 55.88 | 37.9 - 72.8 | >195-5 | 0.789 | 0.0004 |
| IL8(1) | NTISS(1) | 100.00 | 54.1 - 100.0 | 52.94 | 35.1 - 70.2 | >125-11 | 0.716 | 0.0218 |
| IL8(1) | NTISS(3) | 100.00 | 54.1 - 100.0 | 41.18 | 24.6 - 59.3 | >214-11 | 0.735 | 0.0232 |
| IL8(1) | SNAPPE | 50.00 | 11.8 - 88.2 | 94.12 | 80.3 - 99.3 | >36-0 | 0.770 | 0.0122 |
| IL8(2) | NTISS(1) | 100.00 | 54.1 - 100.0 | 47.06 | 29.8 - 64.9 | >154-18 | 0.750 | 0.0108 |
| IL8(2) | NTISS(3) | 100.00 | 54.1 - 100.0 | 52.94 | 35.1 - 70.2 | >93.5-19 | 0.789 | 0.0010 |
| IL8(2) | SNAPPE | 83.33 | 35.9 - 99.6 | 76.47 | 58.8 - 89.3 | >417-22 | 0.814 | 0.0001 |

*a-b

a: IL-6 için kesim değeri (birim: pg/ml)

b: Skorlamalar için kesim değeri(cut off)





Şekil 4.4. Postnatal ilk gün bakılan IL-6, NTISS ve SNAPPE ile Kesin Sepsis ilişkisi

Postnatal ilk 24 saat ve 4. gün bakılan IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile SNAPPE, NTISS(1), NTISS(2) ve NTISS(3) ayrı ayrı ele alınıp, kombinasyonel birleştirme yapılmıştır. Kesin Sepsis belirlemede postnatal birinci gün bakılan SNAPPE skorlaması ile ilk gün ve postnatal 4. gün ölçülen IL-6 ve IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

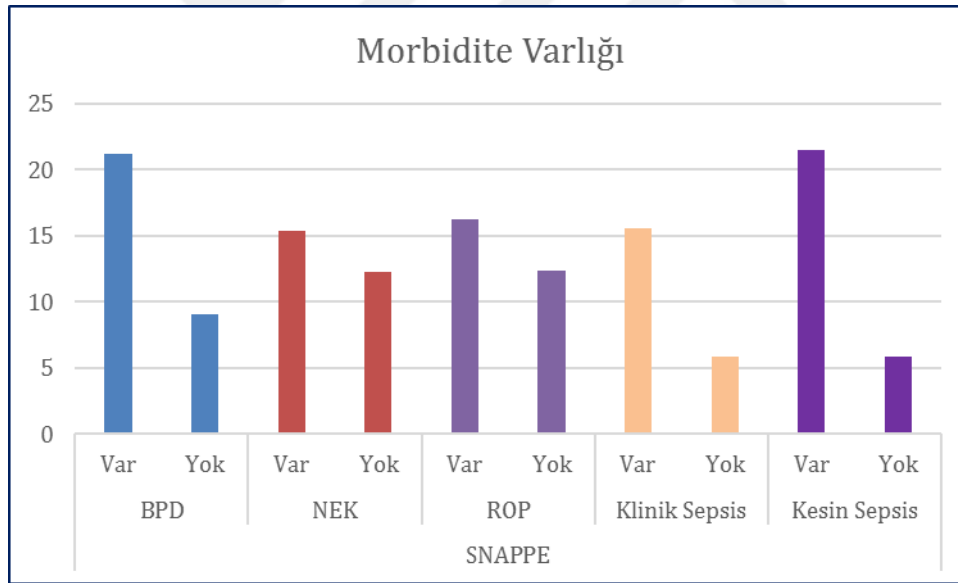
IL-8 içinse iki farklı zamanda alınan kan örnekleri, postnatal ilk gün bakılan NTISS ve SNAPPE skorlaması ve de postnatal 15.gün bakılan NTISS skorlaması ile kombine edilip birlikte değerlendirildiğinde Kesin Sepsis belirlemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıdığı saptanmıştır.

Yukarıdaki tablolarda (BPD, NEK, Klinik Sepsis, Kesin Sepsis için) doğrusal birleştirme yöntemleri kullanılarak; sitokinler ile skorlamaların, morbidite üzerinde ROC analizi ile kombinasyonel birleştirmeleri sonucunda en uygun(optimum) kesim noktası belirlenmiştir. İstatistiksel önemlilik için 0.05 değerinden küçük olanlar tabloda belirtilmiştir. Tabloda yer verilmeyen doğrusal bileşenlerde ise anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.15. SNAPPE II Skorlaması ile Morbiditeler Arasındaki İlişki

| | | SNAPPE Ort. ± S.S. | p |
|----------------------|------------|-----------------------|-------|
| BPD | Var | 21.16±16.38 | 0.015 |
| | Yok | 9.11±10.39 | |
| NEK | Var | 15.42±16.75 | 0.872 |
| | Yok | 12.25±12.98 | |
| ROP | Var | 16.20±20.64 | 0.823 |
| | Yok | 12.32±12.55 | |
| Klinik Sepsis | Var | 15.53±14.20 | 0.029 |
| | Yok | 5.90±8.88 | |
| Kesin Sepsis | Var | 21.50±13.00 | 0.047 |
| | Yok | 5.90±8.88 | |

Ort. ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma, Bağımsız Örnek t Testi



Şekil 4.5. Olguların Prematürel Morbiditelerine Göre SNAPPE Skorlamala

SNAPPE ile morbiditeler arasındaki ortalamalar fark incelendiğinde, BPD, Klinik Sepsis ve Kesin Sepsis arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0.015$; $p=0.029$; $p=0.047$). NEK ve ROP arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.872$; $p=0.823$).

Tablo 4.16. Skorlamalar ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkisi

| | IL-1 β(1.) | IL-6(1.) | IL-8(1.) | IL-10(1.) |
|----------------|------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| NTISS 1 | 0.014 | 0.006 | 0.359 | <0.001 |
| NTISS 2 | 0.053 | 0.017 | 0.713 | <0.001 |
| NTISS 3 | 0.026 | 0.173 | 0.031 | <0.001 |
| SNAPPE | <0.001 | <0.001 | 0.082 | 0.014 |

Spearman Korelasyon Testi, p değeri belirtilmiştir.

Hastane yatış süresi ile sitokinler arasında ilişki saptanamamıştır. NTISS 1 ile IL-1 β (1.), IL-6(1.), IL-10(1.) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. NTISS 2 ile IL-1 β (1.), IL-6(1.), IL-10(1.) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. NTISS 3 ile IL-1 β (1.), IL-8(1.), IL-10(1.) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. SNAPPE ile IL-1 β (1.), IL-6(1.), IL-10(1.) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Tablo 4.17. FIRS ilişkili sorunların mortalite riski açısından karşılaştırılması

| Morbidite | Mortalite Varlığı | | p* |
|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| | Yaşayan | Ex | |
| BPD | % 75 | % 25 | 0.341 |
| NEK | % 50 | % 50 | 0.010 |
| ROP | % 80 | % 20 | 1.000 |
| Klinik Sepsis | % 79.3 | % 20.7 | 0.162 |
| Kesin Sepsis | % 33.3 | % 66.7 | 0.002 |

* Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

NEK'li hastalarda, NEK olmayanlara göre mortalite riskinin 15 kat daha fazla, kesin sepsisli hastalarda ise mortalite riskinin kesin sepsis olmayanlara göre 32 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Üçlü model analizinde(BPD, NEK, ROP) NEK mortalite belirteci olarak majör risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Fakat modele klinik sepsis ve kesin sepsis dahil edildiğinde (5'li modelde) kesin sepsis en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4.18. Skorlamalar ve Sitokinler ile mortalite arasındaki ilişki

| | Hastalar | | P |
|------------------|---|--|---------|
| | Yaşayan | Ex | |
| | Ort. ± S.S. Medyan (Q1 – Q3) | Ort. ± S.S. Medyan (Q1 – Q3) | |
| SNAPPE | 10.69±12.59 7.00 (5.00 – 17.00) | 24.50±6.48 34.00(17.50 – 37.75) | 0.021** |
| NTISS 2 | 18.41±5.17 20.00 (16.00 – 23.00) | 26.33±7.99 25.00 (15.00 – 32.75) | 0.003* |
| NTISS 3 | 16.50±5.81 17.00 (12.50 – 22.00) | 24.00±6.48 24.50 (17.75 – 29.75) | 0.024* |
| IL-6 (1) | 208.39±342.59 71.50 (50.75 – 185.00) | 752.16±943.49 230.25 (100.25 – 1774.00) | 0.047** |
| IL-6 (2) | 153.72±345.05 57.00 (42.75 – 111.00) | 236.33±212.22 114.00 (57.00 – 222.25) | 0.047** |
| IL-10 (2) | 10.30±8.34 9.00 (5.00 – 11.50) | 19.83±13.65 14.00 (7.00 – 27.00) | 0.028** |

* Bağımsız Örnek t Testi, ** Mann-Whitney U Testi

Hastaların skorumaları ve sitokin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. İlk gün bakılan SNAPPE, postnatal birinci ve 2. hafta bakılan NTISS skorlaması, ilk gün bakılan IL-6 ve postnatal 4. gün bakılan IL-6, IL-10 düzeyleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 4.19. Yatış süresi, Gestasyon haftası ve Doğum ağırlığının kendi aralarındaki korelasyonu

| | Korelasyon Katsayısı (r) | | |
|--------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|
| | YATIŞ SÜRESİ | GESTASYON HAFTASI | DOĞUM AĞIRLIĞI |
| YATIŞ SÜRESİ | - | -0.327 0.039 | -0.283 0.077 |
| GESTASYON HAFTASI | | - | 0.711 <0.001 |
| DOĞUM AĞIRLIĞI | | | - |

* Spearman Korelasyon Testi

Hastane yatış süresi ile gestasyon haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur($p=0.039$). Hastane yatış süresi ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur($p=0.077$).

Tablo 4.20. Skorlamaların birbirleri ile korelasyonu-ilişkisi-

| | Korelasyon Katsayısı (r) | | | |
|---------|--------------------------|---------|---------|------------------------------|
| | p* | | | |
| | SNAPPE | NTISS 1 | NTISS 2 | NTISS 3 |
| SNAPPE | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | 0.507 0.004 |
| NTISS 1 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 <0.001 |
| NTISS 2 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 |
| NTISS 3 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 |

* Spearman Korelasyon Testi

SNAPPE ile NTISS 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0.04$). NTISS 1 ile NTISS 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur($p<0.01$).

Tablo 4.21. Doğum ağırlığı ve Gestasyon haftasının sitokinler ile ilişkisi

| | IL1 β (1) | IL-6(1) | IL-8(1) | IL-8(2) | IL-10(1) |
|-------------------|-----------------|---------|---------|---------|----------|
| Doğum ağırlığı | 0.001 | - | - | - | - |
| Gestasyon haftası | 0.004 | 0.019 | 0.034 | - | 0.036 |

* Spearman Korelasyon Testi

Doğum ağırlığı ile IL1 β (1), IL-6(1), IL-8(1), IL-8(2), IL-10(1) kıyaslandığında IL1 β (1) ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0.001$). Gestasyon haftası ile IL1 β (1), IL-6(1), IL-8(1), IL-8(2), IL-10(1) kıyaslandığında IL1 β (1), IL-6(1), IL-8(1), IL-10(1) ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur(sırasıyla $p=0.004$, $p=0.019$, $p=0.034$, $p=0.036$).

SNAPPE skorlaması > 22 olması halinde mortal seyretme duyarlılığı %66, özgüllüğü %84'dür. IL-6(2)> 126, IL-8(2)> 154, IL-10(2)>12.5 mortaliteye göre belirlenmiş cut-off değerlerdir. Cut-off değerlerle birlikte SNAPPE ele alınıp, yatış

sürelerini belirlemede ki etkinliğine bakıldığında bu sitokinlerin majör etkiye sahip olmadıkları, belirleyiciliklerinin olmadığı ortaya konulmuştur. IL-6(1)>71.5, IL-8(1)>127, IL-10(1)>14, SNAPPE>22 mortaliteye göre belirlenmiş cut-off değerleridir (kesim değerleri). BPD ve kesin sepsis belirlemede majör etkiye sahip olmadıkları gösterilmiştir. Klinik sepsis için aynı parametreler ele alınıp bakıldığında, hastalığı belirlemede majör etkiye sahip oldukları ortaya konmuştur. IL-6(1), IL-8(1), IL-10(1) ve SNAPPE birlikte bakıldığında özellikle IL-6 (1)'in klinik sepsis belirlemede majör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. IL-6(1)>71.5 olması halinde klinik sepsis olma riski 6 kat (OR=6.00 CI:%95 (1.25-28.74)) daha fazladır (p=0.025).



5. TARTIŞMA

Preterm doğumlar, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Gebeliklerin %10-12'si preterm doğumla sonuçlanmaktadır. Preterm doğuma götüren başlıca neden antenatal enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların ana komponenti fetomaternal yüzeydeki inflamasyondur. 28. gestasyon haftasından erken doğum yapan kadınların % 80'den fazlasında intrauterin enfeksiyonun kanıtları gösterilmiştir, gebelik haftası ilerledikçe enfeksiyon oranları düşmektedir (68).

İntrauterin inflamatuvar olay plasentaya ve plasental membranlara maternal nötrofil migrasyonu ve infiltrasyonu ile başlar. Maternal inflamatuvar yanıt bazı vakalarda fetal inflamatuvar yanıt gelişmesi ile sonuçlanır. Fetal inflamatuvar yanıtın ilk evresi funizittir, fetal inflamatuvar yanıt sendromu umbilikal kord inflamatuvar sitokinlerinin özellikle IL-6'nın artışı ile karakterizedir. Çalışmamızda geç sepsis olan bebeklerde birinci gün baktığımız IL-6 düzeyini yüksek saptadık. Bu bebeklerde klinik bulgularla ve kültür sonuçları ile erken sepsis düşünülmemiştir. IL-6 yüksekliği fetal inflamatuvar yanıt sendromuna (FIRS) bağlanabilir. FIRS olan bebeklerin neonatal inflamatuvar yanıt olarak bu süreci devam ettirdikleri ve FIRS'ın neden olduğu bulguların sepsis gibi tanındığı düşünülebilir. İnflamatuvar sitokinlerin artışı ile prematür doğum ilişkisine dikkati çeken ilk kişi Gomez ve arkadaşları(69) olmuştur. Prematür eylemli 105 ve EMR'li 152 kadında kordosentez ile elde edilen fetal plazma IL-6 değerinin 11 pg/ml üzerinde olmasının fetal inflamatuvar yanıt "*cut-off*" değeri olarak kabul edilebileceğini ve bu rakamın üzerindeki IL-6 değerlerinin neonatal morbidite ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada umbilikal ven ortanca (median) plazma IL-6 değeri klinik koryoamniyonitli annelerden doğan bebeklerde (27.46 pg/dl) kontrol grubundan (2.13 pg/dl) anlamlı olarak ($p<0.01$) yüksek bulunmuş ve klinik bulgu veren koryoamniyonitli annelerden doğan bebeklerin %62'sinde IL-6'nın 11 pg/dl üzerinde olduğu saptanmıştır.

Hasta grubumuzda serum IL-6 düzeyi en düşük 59.6 pg/ml(ilk 24 saatte), 4. Gün 41.37 pg/ml idi. Literatürdeki verilere göre hayli yüksek olan sitokin düzeyleri, alınan vakaların tümünde antenatal dönemde inflamasyonu tetikleyen bir veya daha fazla etkenin varlığı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımına bakıldığında 20'si erkek 20'si kız cinsiyetteydi. Olgu sayısı toplumsal oranları yansıtacak düzeyde değildi. Çalışma

grubumuzun doğum şekli irdelendiğinde, sezaryenle doğurtulan bebeklerin oranı (%36) vajinal doğumlara göre (%4) daha fazladır. Sezaryenle doğumların yüksek olması izlenen gebelerin perinatal yüksek risklere sahip olmaları ve prematüre olgularımızda çoğul gebeliklerin (%35) yüksek oranı ile ilişkili olabilir.

Prematürite perinatal ve postnatal dönemlerde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kalmaya devam etmektedir. Premature doğumların yaklaşık %25-30'unu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı infantlar, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir grubu oluşturmaktadır (70). Çalışmamızda da hasta gruplarının doğum ağırlıkları minimum 600 gram, maksimum 2260 gramdı ve prematürite ilişkili morbiditelerle karşılaşmıştı. %75'inde klinik sepsis, %15'inde kesin sepsis, %30'unda BPD, %20'sinde NEK tanısı mevcuttu.

Özellikle son 20 yıldan fazla bir süredir perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemeler sayesinde çok düşük doğum ağırlıklı infantların sağ kalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi steroid uygulanması, respiratuvar distres sendromunun önlenmesi ve tedavisinde ekzojen surfaktan kullanılması, mekanik ventilatör tedavisindeki yeni stratejiler bu yenilikler içinde en önemli olanlarıdır (72). Çalışmamızda vakaların %15'ine doğum öncesi maternal steroid verildi. %47.5'ine sürfaktan uygulaması yapıldı, %40'ı mekanik ventilatör desteği aldı.

Az gelişmiş ve gelişmekte olan bazı ülkelerden bildirilen çalışmalara bakıldığında yenidoğan yoğun bakımda izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranı Singapur'da %17, Malezya'da %34, Hindistan'da %30 saptanmıştır (71). Yenidoğan yoğun bakımda izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranı Japonya'da bildirilen bir çalışmada %12.1, Portekizde %23.2 'dir (72). Fransa'dan bildirilen bir çalışmada ise 32 hafta ve altındaki infantlarda hastane içi mortalite oranı %8.4'dür (73). Ogun ve ark.larının yaptığı bir çalışmada genel mortalite %11.4 bulunmuş, en yüksek mortalite ise %12.7 ile prematüre grubunda saptanmıştır. Ülkemizdeki YYBÜ mortalitesi ile ilgili çok az sayıda yayınlanmış çalışma olmasına rağmen Yalaz ve ark.larına (6) ait olan ve 336 yenidoğanı kapsayan bu çalışmada, YYBÜ mortalitesi %6.6, <1500 gram infantların ise %9.8 olarak bildirilmiştir.

Bizim hasta grubumuzda preterm bebeklerdeki mortalite oranımız %15 olarak

bulundu. Bu oranlar hem ülkemiz hem de dünyadaki literatürler ile benzer özellik göstermektedir.

Çalışma grubumuzda ilk gün IL-6 ve IL-10 ortalama düzeyleri 4. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. IL-6 inflamatuvar yanıtta en hızlı yükselen sitokinlerdendir ve 24 saat içinde serumda bazal seviyelere geriler. Hasta grubumuzdaki 4. gündeki önemli düşüş, yarılanma ömrü kısa olan sitokinlerin FIRS nedeni yükseldiğini düşündürmektedir.

Bir yenidoğanın hastaneye yatışı hem bebek, hem aile için sıkıntılı bir süreçtir. Özellikle prematüre bebekler, uzun hastanede yatış süreçleri ve rehospitalizasyon gereksinimleri ile yenidoğan ünitelerinin yatak kapasitelerinin çoğunu işgal etmekte ve bu durum yüksek yoğun bakım maliyetlerini de beraberinde getirmektedir. Prematüre doğan yenidoğanlar, zamanında doğan bebeklerle karşılaştırıldığında hem hastanede yatış sürecinde, hem de taburcu edildikten sonra daha fazla tıbbi problem yaşamaktadır. ‘Vermont Oxford of Neonatal Network’ verileri değerlendirildiğinde, 1 Ocak 1993 ile 30 Eylül 1994 tarihleri arasında, 25 merkezde, 1500 g altı, 3288 hastada ortalama yatış süresi 49 gün olarak saptanmış ve gebelik haftası ve doğum ağırlığı küçüldükçe hastanede kalış süresi ve maliyetin arttığı bildirilmiştir (74).

Gestasyon haftası iyi prenatal takip ve erken ultrason yapılmadıysa gerçeği yansıtmayabilir. Bu nedenle doğum kilosunun kolaylıkla belirlenebilmesi objektif olması nedeniyle kullanımının daha pratik olduğu düşünülmektedir (70). Pek çok çalışmada gestasyon haftası infantın matüritesiyle ilgili daha doğru bilgi vereceğinden daha anlamlı kabul edilmektedir.

Çalışmamızda hastane yatış süresi ile gestasyon haftası birlikte değerlendirildiğinde negatif yönde bir korelasyon olduğu; gestasyon haftası azaldıkça yatış süresinin uzadığı saptanmıştır. Gestasyon haftası ile doğum ağırlığı arasında pozitif yönde bir korelasyonu saptanmış fakat yatış süresi ile doğum ağırlığı arasında korelasyon elde edilmemiştir.

Çalışmamızda doğum ağırlığı ile IL-1 β arasında negatif yönde korelasyon saptandı. İlk 24 saat içinde bakılan IL-1- β , IL-6, IL-8 ve IL-10 ile gestasyonel yaş arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Erken gebelik haftalarında gerçekleşen doğumlarda sitokin düzeylerinin daha yüksek saptanması prematür eylem

içinFIRS'ın önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemiştir.

Çünkü; IL-1 β ve TNF- α ile birlikte endotel hücrelerden IL-6 salınımını indükler. Sepsisli hastalarda serumda belirgin şekilde arttığı ve sepsis şiddeti ile pozitif yönde bir korelasyon taşıdığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda NTISS ve SNAPPE-II ile IL-1 β 'nin korelasyonunu göstermiş olmamız bu bilginin kanıtı niteliğindedir. Fakat IL-6 ve TNF- α değeri kan alma zamanı ile ilişkilidir. Bu sebeple neonatal sepsis düşünüldüğü an kan örneği alınmalı ve çalışılmalıdır. Bu sebeple sepsisteki inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için tek bir sitokin değil, sitokin panelinin tamamını çalışmak gerekmektedir (75).

IL-1 β düzeylerinin pik değerlere 5-10 saat içinde erişmesi ve sonrasında hızla normal serum düzeylerine gerilemesi, çalışmamızda anlamlı yükseklik saptanmamasının nedeni olabilir. Bu nedenle FIRS yanıtını değerlendirmek amaçlı tek bir sitokine bağlı kalmadan 10 sitokini birlikte değerlendirdik.

Çalışmamızda ilk gün ve postnatal 4. gün baktığımız inflamatuvar sitokinler için mortalite temel alınarak kesim değerleri belirlenmiştir. İlk gün IL-6 >71.5, IL-8 >127, IL-10 >14, SNAPPE >22, postnatal 4 gün bakılanlar ise IL-6 >126, IL-8 >154, IL-10 >12.5'dir. Verilerin yatış sürelerini belirlemede ki etkinliğine bakıldığında bu sitokinlerin majör etkiye sahip olmadıkları ve belirleyiciliklerinin olmadığı ortaya konulmuştur. Tüm bu bilgiler neticesinde gestasyon haftasının hem yatış süresini uzattığı hemde morbiditeler için risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

IL-6, IL-8, IL-10 ve SNAPPE için belirlenmiş kesim değerlerinin BPD ve kesin sepsis belirlemede majör etkiye sahip olmadıkları gösterilmiştir. Fakat Klinik sepsis için aynı parametreler ele alındığında, özellikle ilk gün bakılan IL-6'nın klinik sepsis belirlemede majör etkiye sahip olduğu, IL-6(1) >71.5 olması halinde klinik sepsis görülme riskini 6 kat (OR=6.00 CI:%95 (1.25-28.74)) arttırdığı gösterilmiştir (p=0.025). Verilerin BPD ve kesin sepsis belirlemek için etkili bulunmadan, sadece klinik sepsisle anlamlı sonuç vermesi; klinik sepsisli vakalarımızın, bakteriyel sepsis olmadan fetal inflamatuvar yanıtın postnatal devamı niteliğinde olduğu şeklinde yorumlanabilir.

BPD, oksijen ve pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilen prematüre bebeklerde gelişen kronik akciğer hastalığıdır. Çalışma grubumuzda prematüre yenidoğanlar bulunmakta olup, literatür verilerine benzer olarak olgularımızın %

30'unda BPD saptandı. Fetal akciğer antenatal enfeksiyon/inflamasyonda salınan faktörler için bir hedeftir ve antenatal olarak inflamatuvar sitokinlere maruz kalma BPD gelişimi için risk faktörüdür.

BPD gelişiminde, akciğerlerin etkilenimi ve inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki çalışmalar ile ortaya konmuştur. Yoon ve ark.(50) preterm doğumlarda son 5 günde amniyotik sıvıda IL-1 β , IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Fetusun inflamasyona maruz kaldığına işaret eden bu sitokinlerin her biri BPD gelişimi için belirleyici olmuştur. RDS ve BPD gelişen olgularda bronkoalveolar sekresyonlarda IL-6 yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. IL-6'nın, BPD li hastalarda hayatın ilk 2 haftasında değişmeden çok yüksek düzeylerde aktivitesini sürdürdüğü ve 28. günden sonra düzeylerinin giderek azalmaya başladığı ancak TNF- α düzeylerinin halen yüksek olduğu görülmüştür (58). Matsuda ve ark. (76) beyaz kürelerin korda infiltrasyonunun BPD için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. BPD gelişen infantların havayolu sekresyonlarında ve bronkoalveolar hücrelerinde proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış seviyesi ve yüksek düzeyde mRNA ekspresyonu saptanmıştır (57).

Sarafidis ve ark. (77) da, yaşamın ilk 24 saatindeki artmış plazma IL-6 konsantrasyonunun BPD gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Tersine, toplam 7 serum sitokin düzeylerinin BPD gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, Vento ve ark. (78), yaşamın ilk günündeki IL-6 konsantrasyonunun BPD gelişen ve gelişmeyen olgular arasında farklılık göstermediğini, ancak BPD gelişen bebeklerin 3. ve 5. günde alınan serum IL-6 konsantrasyonlarının BPD gelişmeyen olguların IL-6 düzeylerinden anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Hofer ve ark (79) tarafından bakteriyel enfeksiyon riski olan pretermelerde IL-6 düzeyi ve bunun morbiditelerle olan ilişkisi irdelenmiş. IL-6 cut off değeri 17.5 pg/ml olarak kabul edilmiş ve BPD'si olan yenidoğanlarda daha yüksek değerlerde saptandığı görülmüş. Yine başka bir çoklu analiz çalışmasında IL-6'nın 75.persentil üzerinde olması halinde artmış RDS, kronik akciğer hastalığı ve preterm doğum ile ilişkili olduğu ortaya konulmuş (80). Rocha ve ark. (4) yaptığı bir çalışmada ise kord kanındaki sitokinler ile BPD ilişkisinden yola çıkılarak, BPD'nin erken tanısını koymak hedeflenmiş. 30 hafta altı doğan 150 preterm bebeğin kord kanında IL1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-alfa düzeylerine bakılmış. SGA infantlarda IL-6 ve IL-10 ile BPD arasında anlamlı ilişki olduğu saptanıp, IL-6, IL-8 ve IL-10'un post menstrual

36. Haftadaki oksijen kullanımı ile yakın ilişki içinde olduğu gösterilmiş. Bizim çalışmamızda da benzer olarak BPD ile IL-6 ve IL-10 ilişkisi gösterilmiştir. Ek olarak çalışmada değinilen bir diğer konu sadece inflamatuvar patolojilerin değil, intrauterin büyüme geriliğinde başlı başına sitokin paterninde değişime yol açabileceğidir. Bu 102 prematür bebekten 31'inin BPD tanısıyla takip edildiği ve ilk 24 saatlerinde trakeal aspirat ve kan örneklerinde proinflamatuvar sitokinlere bakarak BPD tayininin planlandığı bir diğer çalışmada BPD olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında BPD'li infantlarda IL-1 ve IL-6'nın yüksek, IL-10 değerinin ise daha düşük olduğu saptanmış (81).

Çalışmamızda IL-6 ve IL-8 ile skorlamaların birlikte kullanımının BPD öngörmedeki etkinliğini ROC analizleriyle değerlendirdik. Postnatal birinci gün ve 4. Gün alınan sitokin düzeyleri ile postnatal ilk 24 saat (SNAPPE ve NTISS₁), birinci hafta (NTISS₂), 2. Hafta (NTISS₃) yapılan skorlamaların BPD belirleme de anlamlı farklılık taşıdığını, YDYBÜ'lerde klinik kullanımda morbidite tespitinde faydalı olabileceğini saptadık. Özellikle postnatal 4. Gün bakılan IL-6 değerinin NTISS₃ ile kombinasyonunda AUC değeri 0.926 olarak tespit edildi (p<0.001). Ek olarak postnatal birinci gün bakılan IL-6'nın SNAPPE ve NTISS skorlaması ile birlikte kullanımını halinde BPD belirlemede ki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi. Skorum ve sitokin kombinasyonun tek başına NTISS skorlamasının önüne geçemediği (NTISS & IL-6 için %78, SNAPPE & IL-6 için %76 , tek başına NTISS %79) saptandı. NTISS gibi terapi yoğunluğu baz alınan bir skorlamada BPD gibi monitorizasyon ve invaziv girişim gerektiren bir morbiditeyi belirlemede güçlü bir etkinliğe sahip olması beklenebilir.

Literatürle uyumlu olacak şekilde serum örneklerindeki artmış IL-6 düzeylerinin BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösterdik. Mortalite ve morbidite belirlemede yardımcı olan skorum sistemlerinden NTISS ve SNAPPE karşılaştırıldığında ise BPD ile anlamlı farklılık elde edildiği gösterilmiştir. SNAPPE için AUC: 0.75, >5 kesim değeri, postnatal ilk 24 saat içinde bakılan NTISS skorlaması AUC: 0.79, >18 kesim değeri, postnatal birinci hafta bakılan AUC: 0.78, >20 kesim değeri ve postnatal 2. Hafta bakılan skorumda ise AUC: 0.91 >13 kesim değeri saptandı. NTISS 3'te diğerlerinin aksine kesim değerini daha düşük olarak saptadık. Bunu hastane kalış süresi ilerledikçe yapılan tedavi girişimlerinin azalmasıyla açıklayabiliriz. Ayrıca bu dönemde yapılan her bir

terapötik girişimin morbiditelerin belirlenmesindeki duyarlılığı arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Mortalite ile BPD arasında anlamlı ilişki olup olmadığı değerlendirilmiş fakat anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bunda vaka grubumuzdan eksitus olan hasta sayısının 6 (%15) olması ve toplamda 40 vaka üzerinden çalışma yapılması etken olabilir.

Sonuç olarak bu farklı bulgular çalışmaların yapıma şekillerindeki, çalışma yöntemlerindeki sitokinlerin çalışıldığı materyallerdeki ve çalışma kohortlarındaki farklılıklar ile ilişkili olabilir.

Proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokinler arasında proinflamatuvar sitokinlerin lehine olan dengesizliğin akciğer hasarının mekanizmasında rol oynadığı ve anti-inflamatuvar özellikler gösteren maddelerin BPD gelişimini önlediği bilinmektedir. Anti-inflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-10; TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 üretimini inhibe ederek ve IL-1 reseptör antagonistinin düzenlemesini arttırarak AC'in hasarlanmasını durdurmaktadır (82). Hem çocuk hem yetişkinlerde septik şok ile ilişkilidir ve yüksek seviyeleri kötü prognoz göstergesidir. Mortalite içinde önemli bir belirteçtir. Aynı zamanda yüksek IL-10 seviyelerinin SIRS için koruyucu nitelikte olduğu, IL-6/IL-10 oranı ne kadar yüksekse prognozun o denli kötü olduğu belirtilmiştir (75). Bir çalışmada, IL-10'un yenidoğanlardaki antiinflamatuvar etkisinin esas olarak proinflamatuvar sitokin inhibisyonu aracılığı ile olduğu bildirilmiştir (83).

Yaşamın ilk 4 gününde term bebeklerin havayolu sekresyonlarındaki IL-10 konsantrasyonları ölçülebilir düzeyde olsa da, preterm bebeklerinkinde ölçülememektedir. Bunun nedeninin term bebekler ile karşılaştırıldığında preterm bebeklerin akciğer makrofajlarının IL-10 üretmemesi olduğu düşünülmektedir. Ancak, literatürde IL-10'un preterm bebeklerdeki BPD gelişimindeki rolü ile ilgili sınırlı sayıda ve çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ise yaşamın ilk günündeki artmış kan IL-10 düzeyinin BPD gelişiminin tahmin edilmesinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (84). Ambalavanan ve ark. (85) da yaşamın ilk 3 günündeki artmış IL-10 düzeyinin BPD ve/veya ölüm ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Vento ve ark.'nın (86), 7 farklı sitokinin BPD gelişimi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, postnatal 1. gündeki serum IL-10 düzeyinin BPD gelişen ve gelişmeyen bebekler arasında farklılık göstermediğini,

ancak 3. ve 5. günlerdeki serum IL-10 konsantrasyonunun BPD gelişenlerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde IL-10 düzeyleri BPD ve sepsisli infantlarda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Çalışma verilerimiz; gestasyon haftasının azalması ile birlikte yükselmiş olan IL-10 düzeylerinin pretermlerdeki artmış inflamatuvar süreci düzenleyip baskılamak için devrede olan bir anti inflamatuvar yanıt olduğunu kanıtlamıştır.

NEK, prematüre yenidoğanlarda en sık görülen gastrointestinal sistem morbiditeleri arasındadır. NEK gelişen prematürelere mortalite riski 3 kat daha yüksektir. Sitokinler, NEK gelişimindeki ana unsurdur, inflamatuvar yanıt gelişmesi sonucunda reperfüzyon hasarı ve iskemik atak oluşmakta ve NEK'in karakteristik semptomları ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda hastaların 8'inde (%20) NEK gelişmiştir. Bu oran çeşitli serilerde bildirilenden yüksektir.

Maheshwari ve ark.larının (86) yaptığı bir çalışmada ağırlıkları 400-1000gr arasında olan 104 tane NEK tanılı ve 893 NEK tanısı olmayan bebekte ilişkili sitokinleri ortaya koymak hedeflenmiş, çalışılan 23 sitokin parametrelerinden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF alfa NEK ile ilişkili bulunmuş. Bu sitokinlerin gastrointestinal trakt epitelyal bariyerini bozarak intestinal hasara yol açtığı sonucuna varılmış. Ek olarak NEK gelişmeden önce saptanmış olan yüksek IL-8 düzeylerinin riski ortaya koyabileceği gösterilmiş. Yine buna benzer Benkoe ve ark.larının (87) yaptığı bir NEK ve sitokin çalışmasında intestinal hasarlanmada IL-8 'in spesifik bir biyomarker olduğu belirtilip, aralarında güçlü bir korelasyon kurulmuş. Ek olarak çalışılan 11 sitokinden IL-6 ve IL-10 ile de anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda IL-8 üzerinde bu şekilde bir anlamlı farklılık saptanamamıştı.

Caplan ve ark.ları (88) 12 NEK'li yenidoğanda yaptıkları çalışmada PAF ve TNF- α 'nın yükseldiğini saptamışlardır. Birk ve ark.larının (89) yaptıkları çalışmada tedavi edilen NEK vakalarının asid mayisinde IL-6, TNF- α ve IL-1 düzeyleri yükselmiş olarak saptamışlardır. Rezekte barsak segmentlerinde TNF- α ve IL-1 mRNA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. TNF- α , NEK' in şiddetini arttırmaktadır ayrıca çinko bağımlı bir endopeptidaz olan ve ekstrasellüler matriks harabiyeti yapan matriks metalloproteinazların (MMP) yapımını, IL-1 β ile birlikte arttırmaktadır. Sepsis ve NEK olgularında plazma IL-6 seviyeleri yüksek düzeyde bulunmuştur ayrıca ileri evre NEK olgularında gaita örneklerinde IL-6 saptanmıştır (63). Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada Ramognoli ve ark.ları (90) sepsis,

pnömoni ve NEK'li bebeklerde IL-6, IL-10 ve CRP'nin yüksek olduğunu, yüksek IL-10 düzeyinin mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Goepfert ve ark.ları. (91) umbilikal kord IL-6 düzeyinin yüksek olmasının NEK ve SIRS ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Yaptığımız çalışmada NEK gelişen olgulardaki ortalama IL-6 ve IL-10 düzeyleri NEK gelişmeyen gruba kıyasla istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Ek olarak postnatal 2. Haftada yapılmış olan NTISS skorlaması sonuçları NEK 'li olgularda olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu durum prematüre bebeklerin enteral beslenme süreçlerinin başladığı periyoda denk gelmektedir.

Benkoe ve ark.ları (92) diğer bir çalışmalarında IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri değerlendirilebildiği takdirde mortalitenin öngörülebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda mortalite riskinin NEK olmayan vakalara göre NEK saptanmış olgularda 15 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Birden fazla morbidite (BPD, NEK, ROP) karşılaştırıldığında ve analiz edildiğinde ise NEK'in mortaliteyi belirlemede ilk sırada yer aldığını tespit ettik. Çalışmamızda IL-6 ve IL-8 ile skorlamaların birlikte kullanımının NEK öngörmedeki etkinliğini ROC analizleriyle değerlendirdik. Özellikle postnatal 4. Gün bakılan IL-8 değerinin 7. günde yapılan NTISS ile kombinasyonunda AUC değeri 0.852 olarak tespit edildi ($p < 0.001$). Sonuçlarımız literatürdeki IL-8 ve NEK ilişkili verilerle benzer olarak saptanmıştır

İlk 12 saat içinde yapılan SNAPPE skorlama ortalaması NEK olan vakalarda, olmayan vakalara göre farklılık göstermedi. Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk bir ayında bakteriyemi ile birlikte olan ve enfeksiyona sistemik bulguların da eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Neonatal sepsis insidansı 1–8/1000 canlı doğumdur. Neonatal Sepsis, antimikrobiyal tedavideki yeni gelişmelere ve destekleyici tedavideki ilerlemelere rağmen, yenidoğanlarda (özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olanlarda) mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır. Tanısındaki zorluklar; mevcut klinik bulgularının nonspesifik olması ve tedavide meydana gelecek gecikmenin mortalite ve morbiditesini artırması bu sorunu daha da önemli bir hale getirmektedir.

Yenidoğan döneminde sepsisin klinik bulguları nonspesifik olup, kesin tanı vücut sıvılarından özellikle de kandan ajan patojenin üretilmesi esasına dayanır. Kesin tanı kriteri olan kan kültürü üremesi tüm hastalarda sağlanamamakta aynı

zamanda sonuçlar en az 24-48 saat sonra elde edilebilmektedir. Bu durumda tanı daha çok klinik deneyim ve diğer erken yardımcı tanısal testlere dayanarak konulur. Neonatal sepsisin tanısında yeni ve etkili laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Ancak günümüzde erken dönemde yenidoğan sepsisinin tanısında kullanılabilir duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bir test henüz bulunmamıştır. Bu amaçla birçok hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergelerinin tek başlarına veya birlikte etkinlikleri araştırılmaktadır(93).

Çalışmamızda bu amaçla skorlamalar ile sitokinlerin klinik ve kesin sepsis açısından belirleyiciliğini değerlendirdik. Sonuçlara baktığımızda Klinik Sepsis olan vakaların postnatal birinci hafta sonunda yapılmış olan NISS ve SNAPPE skorlamasının ortalama değerleri, klinik sepsis olmayan vakaların ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Kesin sepsis için yapılan analizler neticesinde SNAPPE skorlaması ortalama değerleri kesin sepsisli olan vakalarda olmayan gruba göre istatistiksel olarak belirgin yüksek bulundu.

Tüm yenidoğan mortalitelerinin içinde konjenital sepsisin hızı % 25- 90 arasındadır. 33 gestasyon haftasından küçük fetuslarda mortalite hızı enfekte olanlarda %33, enfekte olmayanlarda %17 olarak bildirilmiştir.

Dünyada her yıl yaklaşık 5 milyon yenidoğan ölümü gerçekleşmekte ve bunun%98'i gelişmekte olan ülkelerdedir. Ölüm nedenlerinin arasında enfeksiyon ilk sıradadır. Son yıllarda neonatoloji alanındaki ilerlemeler, yeni yaşam destek teknikleri ve tedavi modellerinin gelişmesine karşın sepsis, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sorun olmaya devam etmekte ve mortalite nedenlerinin basında gelmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yenidoğan sepsis insidansı %1,8 ile %39,8 arasında bildirilmektedir. Prematüre bebekler, invazif girişimlere daha çok maruz kalmaları ve immün sistem yetersizliği nedeni ile enfeksiyona daha eğilimli olmaktadır (4). Çalışmamızda 29 hastada (%72.5) klinik sepsis, 6 hastada (%15) ise kesin sepsis olgusu saptandı. Çalışmamızda vakalardan ilki ilk 24 saat içinde, ikincisi postnatal 4. gün olmak üzere iki kez kan örneği alındı. Fetal inflamatuvar yanıtı bağlı artan sitokin düzeylerinin 72 saatten sonra düşmesi beklendiğinden, bu dönemde yüksek bulunması nozokomiyal enfeksiyon lehine değerlendirilerek FIRS ile ayırımı yapmada kolaylık sağlanması hedeflendi.

Sepsis nedenleri arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, çoğul gebelik, anneye ait patolojiler, obstetrik komplikasyonlar, yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatış ve invazif girişimler gibi faktörler olduğu bilinmektedir.

Yenidoğan sepsisinde en önemli risk faktörleri prematürelilik ve düşük doğumağırlığı olduğu saptandı. Hasta grubumuzun tamamı premature bebeklerden oluşmaktaydı. Geri kalan risk faktörlerinden düşük doğum ağırlığı ve çoğul gebelikte hasta grubumuzda yer alan özelliklerdendi. Yapılan çalışmalarda sepsis nedeniyle ölüm oranı %5-20 arasında bildirilmektedir. Ülkemizde rapor edilen Belet ve ark.'larının %67,5'i preterm olan 126 olgu içeren çalışmasında mortalite oranı %33,3, Yalaz ve ark.'larının 48 nozokomial sepsis vakasında mortalite oranı %15,9, Taş ve ark. 99 vakada %15,9 olarak saptamışlardır. %33,7 olarak bildirilmistir (95). Hofer ve ark.larının (4) yaptığı çalışmada da benzer olarak FIRS ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Biz çalışmamızda mortalite oranını 29 klinik sepsis olgusunda %20,7, 6 kesin sepsis olgusunda ise %66,7 olarak saptadık. 5'li model analizi yapılp; NEK, BPD, ROP, Klinik ve Kesin sepsis birlikte değerlendirildiğinde mortalite belirlemede en yüksek risk faktörünün Kesin sepsis olduğu ve bu vakalarda mortalite riskinin kesin sepsis olmayan gruba göre 32 kat arttığı gösterilmiştir. Enfeksiyona yanıt olarak erken dönemde artan serum IL-6 düzeyinin, yenidoğan sepsisi tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir. Silveira ve arkadaşlarının (94) çalışmasında ortalama serum IL-6 düzeyi sepsis grubunda (kanıtlanmış ve klinik sepsisi olan 66 vaka) 86,90 pg/ml, kontrol grubunda (51 vaka) 38,60 pg/ml, en uygun kesim noktası değeri 32,0 pg/ml, buna göre duyarlılık %90, özgüllük %43, PTD(pozitif tahmin değeri) %67,4, NTD(negatif tahmin değeri) %78,6 bulunmuştur. Çelik ve ark.larının (97) çalışmasında IL-6'nın cut off değeri kesin sepsis için 21,5 pg/ml saptanmıştır. Yine benzer bir çalışmada IL-6 > 17,5 pg/ml olduğunda morbiditelerle ilişkisinin aynı ölçüde arttığı ve aralarında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiş (4).Çalışmamızda sepsisi klinik ve kesin olarak iki gruba ayırdık. Ayrı ayrı ele alındığında; IL-10 klinik sepsis ile, IL-6 ise kesin sepsis ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Sonuçlar literatürdeki verilerle uyumluydu. IL-6, IL-8, IL-10 ve SNAPPE skorlaması için mortalite baz alınarak cut-off değerler analiz edildi (IL-6>71,5 pg/ml, IL-8>127 pg/ml, IL-10>14 pg/ml, SNAPPE>22) ve bu değerlerin Klinik sepsis belirlemede major etkisi olduğu saptandı. Özellikle IL-6>71,5 pg/ml olması halinde klinik sepsis olma riskinin 6 kat

arttığı çalışmamızdaki veriler neticesinde tespit edildi.

Yapılan bir çalışmada (4) hasta grubunun kord kanında sitokindüzeyleri çalışılıp; morbitilerle ilişkisi incelenmiş, IL-6'nın kesim değeri >10.5 pg/ml olduğunda BPD, IVK, sepsis ve mortalite için belirteç olduğu ve AUC: 0.75 olarak belirlenmiş. Çalışmamızda ilk 24 saat alınan IL-6 değerinin klinik ve kesin sepsis için kesim noktası sırasıyla 146 ve 71.5, AUC değeri sırasıyla 0.69($p=0.019$) ve 0.76($p=0.007$) olarak belirlendi. Sonuçlarımız literatürdeki diğer verilerden ve kabul edilen "FIRS cut-off" değeri olan 11pg/ml'den oldukça yüksek saptandı. Bu durum premature vakalarımızın erken eylem sebebinin FIRS'a ikincil gelişmiş olabileceği ve bu nedenle değerlerin yüksek saptandığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda IL-6 ve IL-8 ile skorlamaların birlikte kullanımının klinik ve kesin sepsisi öngörmedeki etkinliğini ROC analizleriyle değerlendirdik. Postnatal birinci gün ve 4. Gün alınan sitokin düzeyleri ile postnatal ilk 24 saat (SNAPPE ve NTISS₁), 7. gün (NTISS₂), 15. gün (NTISS₃) yapılan skorlamalar, Klinik sepsis belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bulundu, YDYBÜ'lerde klinik kullanımda morbidite tespitinde faydalı olabileceğini saptadık. Özellikle postnatal 4. Gün bakılan IL-6 değerinin 15. Gün bakılan NTISS₃ ile kombinasyonunda AUC değeri 0.879 olarak tespit edildi ($p<0.001$). Sonuçlarımız literatür verileri ile benzer özellik göstermektedir.

Kesin sepsis için aynı verilerle karşılaştırma yapıldığında postnatal birinci gün ve 4. gün alınan IL-6 düzeyi ile SNAPPE skorlamasının pozitif yönde korelasyon gösterdiğini, aynı şekilde IL-8'inde hem SNAPPE hemde NTISS skorlamaları ile birlikte kullanımında kesin sepsis için pozitif korelasyon içinde olduğunu belirledik. Bu sonuçlarımızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak saptandı.

Ek olarak IL-6 ile birlikte ilk 24 saat NTISS skorlaması yapıldığında klinik sepsis öngörmedeki gücünün %76 olduğu, tek başına IL-6 (%69), SNAPPE (%70.8) ve NTISS (%69) bakıldığında bu oranların belirgin şekilde geride kaldığı bulundu.

Kesin sepsis öngörmede ilk 24 saat bakılan IL-6 düzeyi ve SNAPPE skorlamasının birlikte kullanımının gücü % 77, sadece IL-6 bakıldığında oran %76, SNAPPE bakıldığında ise %76.5. Klinik sepsisteki kadar güçlü bir fark elde edilmedi.

Diğer taraftan serum sitokin düzeyleri ve skorlamalar ile mortalite arasındaki

ilişkiyi incelediğimizde literatur ile uyumlu veriler elde ettik; ex olan hasta grubunun SNAPPE, NTISS 2 ve NTISS 3 (postnatal 7. ve 15. gün bakılan) skorlamaları ile IL-6₍₁₎, IL-6₍₂₎, IL-10₍₂₎ sonuçlarının , yaşayan vakaların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandığı gösterilmiştir. Bu çalışma pretermelerde morbidite ve mortalite tayin etmede sitokin ve skorlamaların birlikte kullanımının incelendiği literatürde yer alan ilk çalışmadır. Elde edilen sonuçların hem prognoz hemde erken tanı ve tedavi yaklaşımı sağlamak açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir.

IL-8 bir grup kemoatraktant sitokinden biridir, lökosit migrasyon ve aktivasyonunu düzenler. IL-8 de IL-6'ya benzer şekilde enfeksiyonun başlamasından sonra bir-üç saat içinde artar ve yarı ömrü dört saatten kısadır. Enfeksiyonun erken evresinde IL-8'nin belirteç olarak kullanıldığı birçok çalışma vardır. Perinatal enfeksiyonlarda IL-8 düzeyinin yaşamın birinci gününde ciddi oranda yükseldiği, buna karşın yaşamın dördüncü gününde bu artışın izlenmediği belirlenmiştir. IL-8 hızla lökositlerdeki reseptörlerine bağlandığı için dolaşımdaki tüm IL-8 miktarını ölçebilen özel yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler kullanıldığında klinik olarak enfeksiyon bulgularının başlamasından altı saat sonra IL-8 düzeyi alındığında duyarlılık (%71) ve negatif tahmin değerinin (%97) arttığı (sırasıyla %89, %99) gösterilmiştir (94). Yapılan başka bir çalışmada sağlıklı yenidoğanların umbilikal kord IL-8 seviyelerinin normal olduğu, 32 haftadan küçük pretermelerde ise sitokin düzeyinin arttığı gözlenmiştir (77). Bizim çalışmamızda da literatürdekilere benzer şekilde ilk 24 saatte bakılan IL-8 seviyeleri ile gestasyon haftası arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmış olup, gestasyon haftası azaldıkça IL-8 düzeyinin arttığı bulunmuştur.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yeni yatırılan bebeklerde mortalite riskini tahmin etmek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri, hastanın klinik durumu belirleme ve buna uygun yaklaşım için yol gösterici olmanın yanında, üniteler arasında mortalite oranlarının objektif olarak değerlendirilmesini de sağlamaktadır. Değerlendirmenin ilk 24 saatte yapıldığı ve tüm ağırlıktaki yenidoğanlar için kullanılabilen SNAP-PE skorlaması ise, 28 farklı parametreyi değerlendiren SNAP skorlamasına doğum ağırlığı, beşinci dakika Apgar skoru değeri ve SGA (*small for gestational age*) varlığı gibi bazı perinatal özelliklerin eklenmesiyle elde edilmiştir. SNAP skorlama sisteminden ilk 12 saatte uygulanabilen SNAP-II ve SNAP-PE-II

geliştirilmiştir. SNAPPE-2 (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-2*) yenidoğan yoğun bakım üniteleri için geliştirilmiş bir sistemdir (94). Bizim çalışmamızda eksitus olan 21 hastanın ortalama SNAPPE-2 skorları 45.2 olarak saptanmış ve eksitus olmayan hastaların SNAPPE-2 skorlarından anlamlı oranda yüksek bulunmuştur bu durum SNAPPE-2 skora sisteminin yenidoğan yoğun bakım servisleri için mortaliteyi öngörmeye belirleyici olduğunun bir kanıtıdır. NTISS ise YYBÜ'lerde kullanılmakta olan tek tedavi temelli skorlama sistemidir. Skorlama sistemi sekiz ana başlıkta 48 parametreden oluşmuş ve parametrelere 1 ile 4 arasında değişen ağırlıkta puanlar verilmiştir. Toplam puan 0-93 arasındadır. NTISS mortalitenin iyi bir göstergesi olması yanında, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştan bağımsız olarak, yenidoğan durum ciddiyetini ve kaynakların kullanımını güvenli ve geçerli şekilde gösterebilen, tedavi yoğunluğu temelinde bir skorlama sistemidir (12). Son yıllarda YYBÜ'lerine ait mortalitelerin, sadece ağırlık veya gestasyon yaşı kriterine göre değil, beraberinde hastalık gruplarına ve bebeklerin servise yatırılışları sırasında hastalık ciddiyetine göre de belirlenmesi, daha sağlıklı veriler edilebilmesi açısından yararlı olmaktadır. Bu nedenle çalışmalarda hem SNAPPE-II hem de NTISS skorunun prognozu belirleme açısından anlamlı ve uygulanabilir bir skorlama sistemi olduğunu vurgulamaktadır.

Wen ve ark.ları (97)30 hafta ve altı pretermelerde morbidite değişimine etki eden faktörleri değerlendirmişler ve çalışmamızda elde ettiklerimize benzer nitelikte sonuçlarla karşılaşmışlar. Gestasyonel yaşın ve SNAPPE-II skorlamasının >20 olması gibi özelliklerin morbidite gelişiminde etkili olduğu ortaya konulmuştur.

Benzer olarak kendi çalışmamızda skorlamalar ile morbiditeleri ROC analizi ile değerlendirdiğimizde SNAPPE-II skorlamasının BPD, klinik ve kesin sepsis belirleme gücünün istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olduğu, sırasıyla AUC: 0.75, 0.70, 0.76 değerlerini ve kesim değerinin >5 olduğunu gösterdik. Terapi yoğunluğu baz alınan NTISS skorlamasında da benzer sonuçlara ulaştığımızı gördük. Postnatal ilk 24 saat içinde ve postnatal 15. Gün yapılan NTISS değerlendirmesi BPD ve klinik sepsiste, postnatal 7. gün bakılan NTISS skorlamasında ise BPD, NEK ve Klinik sepsis belirlemede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik. AUC değerleri sırasıyla 0.78, 0.77, 0.80 ve kesim değeri > 20 olarak belirlendi. NTISS 1 ve NTISS 2'de morbiditeler için belirlenmiş kesim değeri $>18-20$ idi. Fakat 15. Gün bakılan NTISS'ta diğerlerinin aksine kesim değerini daha düşük olarak

saptadık(BPD > 13, klink sepsis > 7) . Bu sonucu hastane kalış süresi ilerledikçe yapılan tedavi girişimlerinin azalmasıyla açıklayabiliriz.

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatırılan prematüre bebeklerde hem hastalık ciddiyetini ölçen fizyolojik temelli SNAPPE-II skorunu hemde NTISS skorunu kullanıp, beraberinde çalıştığımız sitokin profiliyle birlikte değerlendirildiğinde prognoz üzerine olan belirleyiciliklerini saptamayı amaçladık. Minimum ve maksimum değerleri belirledik. Harsha ve ark.larının (98)yaptığı bir araştırmada 248 yenidoğan çalışmaya alınmış ve skorlamanın mortalite ve morbiditeler üzerindeki etkinliği araştırılmış, mortalite için AUC: 0.84 olarak saptanmış. Ve kesim değeri 37 olan skorlamada, sonuçlar ne kadar yükselirse mortalite riskinin o denli arttığı gözlenmiş. Yatış süresi ile SNAPPE-II arsında bizim çalışmamızda da olduğu gibi anlamlı ilişki saptanamamış, tahminde bulunmaya yardımcı olmadığı gösterilmiş. Wu ve ark. (99) çalışmasında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde seri bakılan NTISS skorlamasının mortalite göstermedeki başarısı araştırılmış. 1500 gram altı doğan 172 infanta 24. 48. ve 72 saatte NTISS skorlaması yapılmış. 3'lü modelde skorlamalar, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı karşılaştırılıp, mortalite ilişkisi incelendiğinde doğum ağırlığının mortalite üzerindeki belirleyiciliğinin düşük olduğu, gestasyon haftası ile birlikte bakılan NTISS skorunun mortalite belirteci olarak anlamlı farklılık taşıdığı saptanmış. Bizim çalışmamızda da benzer olarak skorlamalar ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptadık. Üç ayrı postnatal dönemde yaptığımız NTISS skorlamaları içerisinde, mortalite için en yüksek belirleyicilik postnatal birinci haftada yapılan NTISS değerlendirmesindeydi.

Sonuçlarımızda SNAPPE-II ve NTISS'ın kendi içlerinde anlamlı ilişki içinde olduğu özellikle postnatal 7. Gün bakılan NTISS skorlaması (NTISS 2) ile SNAPPE-II arasında ve ilk 24 saat içinde bakılan NTISS skorlaması (NTISS 1) arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Gestasyon yaşı ve prognozun da skorlamalar ile pozitif korelasyon içinde olması prematürite arttıkça yatış sırasındaki durum ciddiyetinin arttığını, girişim ve tedavilerin yoğunlaştığını desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda iki skorlamanın mortalitenin güvenilir göstergesi olduğu tekrar doğrulanmış, yaşayan ve ölen hastalar karşılaştırıldığında özellikle eksitus olan vakaların SNAPPE-II, NTISS 2 ve NTISS 3 skorlamalarının yaşayan vakalara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek değerler taşıdığı

gösterilmiştir(sırasıyla $p= 0.021,p=0.003, p=0.024$). NTISS skorları ise kendi aralarında karşılaştırıldığında mortalite için belirleyiciliği en yüksek olan NTISS 2 olduğu bulunmuştur ($p=0.003$).

Genel olarak literatürdeki çalışmalarla benzer özellik gösterecek değerlerin bir miktar yüksek olmasını, hasta grubumuzun prematüre olması nedeniyle daha ağır klinik bulgular taşıdığı ve daha yoğun girişim ve tedavi uygulandığı şeklinde yorumlayabiliriz.

Tüm bu bulgular ışığında ve bilgilerimize göre bu çalışma IL-6 ve IL-8 ile NTISS VE SNAPPE birlikte kullanımında morbidite belirlemede etkinliklerinin yüksek olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Çalışmada elde ettiğimiz veriler, prematüre doğan bebeklerde SNAPPE-II skorlamasına fetal inflamatuvar yanıtı yansıtan sitokinlerden IL-6 ve IL-10'un parametre olarak eklenerek modifiye edilmesi halinde skorlamanın mortalite ve morbiditeyi öngörmedeki duyarlılığının ve özgüllüğünün artacağını düşündürmektedir. Geniş vaka serileri ile validitesi değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda geç sepsis olan bebeklerde birinci gün baktığımız IL-6 düzeyini yüksek saptadık.
2. Hasta grubumuzda serum IL-6 düzeyi en düşük 59.6 pg/ml(ilk 24 saatte), 4. Gün 41.37 pg/ml idi. Sonuçlar literatürdeki verilere göre hayli yüksek olarak saptanmıştır.
3. Çalışmamızda cinsiyet dağılımına bakıldığında 20'si erkek 20'si kız cinsiyetteydi.
4. Çalışma grubumuzun doğum şekli irdelendiğinde, sezaryenle doğurtulan bebeklerin oranı (%36) vajinal doğumlara göre (%4) daha fazladır.
5. Çalışmamızda da hasta gruplarının doğum ağırlıkları minimum 600 gram, maksimum 2260 gramdı ve prematürite ilişkili morbiditelerle karşılaşmıştı. %75'inde klinik sepsis, %15'inde kesin sepsis, %30'unda BPD, %20'sinde NEK tanısı mevcuttu.
6. Çalışmamızda vakaların %15'ine doğum öncesi maternal steroid verildi. %47.5'ine sürfaktan uygulaması yapıldı, %40'ı mekanik ventilatör desteği aldı.
7. Hasta grubumuzda preterm bebeklerdeki mortalite oranımız %15 olarak bulundu.
8. Çalışma grubumuzda ilk gün IL-6 ve IL-10 ortalama düzeyleri 4. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.
9. Çalışmamızda hastane yatış süresi ile gestasyon haftası birlikte değerlendirildiğinde negatif yönde bir korelasyon olduğu; gestasyon haftası azaldıkça yatış süresinin uzadığı saptanmıştır.
10. Gestasyon haftası ile doğum ağırlığı arasında pozitif yönde bir korelasyonu saptanmış fakat yatış süresi ile doğum ağırlığı arasında korelasyon elde edilmemiştir.
11. Çalışmamızda doğum ağırlığı ile IL-1 β arasında negatif yönde korelasyon saptandı. İlk 24 saat içinde bakılan IL 1- β , IL-6, IL-8ve IL-10 ile gestasyonel yaş arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
12. Çalışmamızda ilk gün ve postnatal 4. gün baktığımız inflamatuvar sitokinler için mortalite temel alınarak kesim değerleri belirlenmiştir. İlk gün IL-6 >71.5, IL-8 >127, IL-10 >14, SNAPPE >22, postnatal 4 gün bakılanlar ise IL-6 >126, IL-8 >154, IL-10 >12.5'dir.
13. IL-6, IL-8, IL-10 ve SNAPPE için belirlenmiş kesim değerlerinin BPD ve

kesin sepsis belirlemede majör etkiye sahip olmadıkları gösterilmiştir. Fakat Klinik sepsis için aynı parametreler ele alındığında, özellikle ilk gün bakılan IL-6'nın klinik sepsis belirlemede majör etkiye sahip olduğu, IL-6(1) >71.5 olması halinde klinik sepsis görülme riskini 6 kat (OR=6.00 CI:%95 (1.25-28.74)) arttırdığı gösterilmiştir (p=0.025).

14. Çalışma grubumuzda prematüre yenidoğanlar bulunmakta olup, literatür verilerine benzer olarak olgularımızın % 30'unda BPD saptandı.

15. Çalışmamızda BPD ile IL-6 ve IL-10 ilişkisi gösterilmiştir.

16. IL-6 ve IL-8 ile skorlamaların birlikte kullanımının BPD öngörmedeki etkinliği ROC analizleriyle değerlendirildi. Postnatal birinci gün ve 4. Gün alınan sitokin düzeyleri ile postnatal ilk 24 saat (SNAPPE ve NTISS₁), birinci hafta (NTISS₂), 2. Hafta (NTISS₃) yapılan skorlamaların BPD belirleme de istatistiksel olarak anlamlı sonuç taşıdığı gösterildi.

17. Postnatal 4. Gün bakılan IL-6 değerinin 15. gün bakılan NTISS skorlaması ile kombinasyonunda AUC değeri 0.926 olarak tespit edildi (p<0.001).

18. Literatürle uyumlu olacak şekilde serum örneklerindeki artmış IL-6 düzeylerinin BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterildi.

19. SNAPPE için AUC: 0.75, >5 kesim değeri, postnatal ilk 24 saat içinde bakılan NTISS skorlaması AUC: 0.79, >18 kesim değeri, postnatal birinci hafta bakılan AUC: 0.78, >20 kesim değeri ve postnatal 2. Hafta bakılan skorlamada ise AUC: 0.91 >13 kesim değeri saptandı.

20. Mortalite ile BPD arasında anlamlı ilişki olup olmadığı değerlendirilmiş fakat anlamlı sonuç elde edilememiştir.

21. IL-10 düzeyleri BPD ve sepsisli infantlarda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

22. Çalışmamızda hastaların 8'inde (%20) NEK gelişmiştir. Bu oran çeşitli serilerde bildirilenden yüksektir.

23. Postnatal birinci gün ve 4. Gün bakılan her iki sitokin düzeyleriyle postnatal birinci hafta yapılan NTISS skorlamasının; NEK belirleme de istatistiksel olarak önemli olduğunu, YDYBÜ'lerde klinik kullanımda morbiditeyi tespitinde faydalı olabileceğini saptadık.

24. Yaptığımız çalışmada NEK gelişen olgulardaki ortalama IL-6 ve IL-10 düzeyleri NEK gelişmeyen gruba kıyasla istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Ek olarak postnatal 2. Haftada yapılmış olan NTISS skorlaması

sonuçları NEK 'li olgularda olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

25. IL-6 ve IL-8 ile skorlamaların birlikte kullanımının NEK öngörmedeki etkinliğini ROC analizleriyle değerlendirildi ve özellikle postnatal 4. Gün bakılan IL-8 değerinin 7. günde yapılan NTISS ile kombinasyonunda AUC değeri 0.852 olarak tespit edildi ($p<0.001$).

26. İlk 12 saat içinde yapılan SNAPPE skorlama ortalaması NEK olan vakalarda, olmayan vakalara göre farklılık göstermedi.

27. Klinik Sepsis olan vakaların postnatal birinci hafta sonunda yapılmış olan NTISS ve SNAPPE skorlamasının ortalama değerleri, klinik sepsis olmayan vakaların ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Kesin sepsis için yapılan analizler neticesinde SNAPPE skorlaması ortalama değerleri kesin sepsisli olan vakalarda olmayan gruba göre istatistiksel olarak belirgin yüksek bulundu.

28. Çalışmamızda 29 hastada (%72.5) klinik sepsis, 6 hastada (%15) ise kesin sepsis olgusu saptandı.

29. çalışmamızda mortalite oranını 29 klinik sepsis olgusunda %20.7, 6 kesin sepsis olgusunda ise %66.7 olarak saptandı. 5'li model analizi yapıp; NEK, BPD, ROP, Klinik ve Kesin sepsis birlikte değerlendirildiğinde mortalite belirlemede en yüksek risk faktörünün Kesin sepsis olduğu ve bu vakalarda mortalite riskinin kesin sepsis olmayan gruba göre 32 kat arttığı gösterildi.

30. Çalışmamızda sepsisi klinik ve kesin olarak iki gruba ayırdık. Ayrı ayrı ele alındığında; IL-10 klinik sepsis ile, IL-6 ise kesin sepsis ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu.

31. IL-6, IL-8, IL-10 ve SNAPPE skorlaması için mortalite baz alınarak cut-off değerler analiz edildi (IL-6>71.5 pg/ml, IL-8>127 pg/ml, IL-10>14 pg/ml, SNAPPE>22) ve bu değerlerin Klinik sepsis belirlemede major etkisi olduğu saptandı. Özellikle IL-6>71.5 pg/ml olması halinde klinik sepsis olma riskinin 6 kat arttığı çalışmamızdaki veriler neticesinde tespit edildi.

32. Postnatal birinci gün ve 4. Gün alınan sitokin düzeyleri ile postnatal ilk 24 saat (SNAPPE ve NTISS₁), 7. gün (NTISS₂), 15. gün (NTISS₃) yapılan skorlamaları, Klinik sepsis belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

33. Postnatal 4. Gün bakılan IL-6 değerinin 15. Gün bakılan NTISS₃ ile kombinasyonunda AUC değeri 0.879 olarak tespit edildi ($p<0.001$).

34. Kesin sepsis için aynı verilerle karşılaştırma yapıldığında postnatal birinci gün ve 4. gün alınan IL-6 düzeyi ile SNAPPE skorlamasının pozitif yönde korelasyon gösterdiğini, aynı şekilde IL-8'inde hem SNAPPE hemde NTISS skorlamaları ile birlikte kullanımında kesin sepsis için pozitif korelasyon içinde olduğunu belirledik.
35. IL-6 ile birlikte ilk 24 saat NTISS skorlaması yapıldığında klinik sepsis öngörmedeki gücünün %76 olduğu, tek başına IL-6 (%69), SNAPPE (%70.8) ve NTISS (%69) bakıldığında bu oranların belirgin şekilde geride kaldığı bulundu.
36. Kesin sepsis öngörmede ilk 24 saat bakılan IL-6 düzeyi ve SNAPPE skorlamasının birlikte kullanımının gücü % 77, sadece IL-6 bakıldığında oran %76, SNAPPE bakıldığında ise %76.5. Klinik sepsisteki kadar güçlü bir fark elde edilmedi.
37. Eksitus olan hasta grubunun SNAPPE, NTISS 2 ve NTISS 3 (postnatal 7. ve 15. gün bakılan) skorlamaları ile IL-6₍₁₎, IL-6₍₂₎, IL-10₍₂₎ sonuçlarının , yaşayan vakaların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandığı gösterilmiştir.
38. İlk 24 saatte bakılan IL-8 seviyeleri ile gestasyon haftası arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmış olup, gestasyon haftası azaldıkça IL-8 düzeyinin arttığı bulunmuştur.
39. Eksitus olan 21 hastanın ortalama SNAPPE-2 skorları 45.2 olarak saptanmış ve eksitus olmayan hastaların SNAPPE-2 skorlarından anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
40. Skorlamalar ile morbiditeleri ROC analizi ile değerlendirdiğimizde SNAPPE-II skorlamasının BPD, klinik ve kesin sepsis belirleme gücünün istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olduğu, sırasıyla AUC: 0.75, 0.70, 0.76 değerlerini ve kesim değerinin >5 olduğunu gösterdik. Terapi yoğunluğu baz alınan NTISS skorlamasında da benzer sonuçlara ulaştığımızı gördük.
41. Postnatal ilk 24 saat içinde ve postnatal 15. Gün yapılan NTISS değerlendirmesi BPD ve klinik sepsiste, postnatal 7. gün bakılan NTISS skorlamasında ise BPD, NEK ve Klinik sepsis belirlemede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik. AUC değerleri sırasıyla 0.78, 0.77, 0.80 ve kesim değeri > 20 olarak belirlendi.
42. NTISS 1 ve NTISS 2'de morbiditeler için belirlenmiş kesim değeri >18-20 idi. Fakat 15. Gün bakılan NTISS'ta diğerlerinin aksine kesim değerini daha düşük

olarak saptadık(BPD > 13, klink sepsis > 7) .

43. Yatış süresi ile SNAPPE-II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

44. Çalışmamızda skorlamalar ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptadık. Üç ayrı postnatal dönemde yaptığımız NTISS skorlamaları içerisinde, mortalite için en yüksek belirleyicilik postnatal 7. günde yapılan NTISS değerlendirmesine aitti.

45. Sonuçlarımızda SNAPPE-II ve NTISS'ın kendi içlerinde anlamlı ilişki içinde olduğu özellikle postnatal 7. Gün bakılan NTISS skorlaması (NTISS 2) ile SNAPPE-II arasında ve ilk 24 saat içinde bakılan NTISS skorlaması (NTISS 1) arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

46. Yaşayan ve ölen hastalar karşılaştırıldığında özellikle eksitus olan vakaların SNAPPE-II, NTISS 2 ve NTISS 3 skorlamalarının yaşayan vakalara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek değerler taşıdığı gösterilmiştir(sırasıyla $p=0.021$, $p=0.003$, $p=0.024$).

47. NTISS skorları ise kendi aralarında karşılaştırıldığında mortalite için belirleyiciliği en yüksek olan NTISS 2 olduğu bulunmuştur ($p=0.003$).

KAYNAKLAR

1. Avery MD, Ph.D, Neonatology, pathophysiology and management of the newborn:1367-1383
2. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiyoloji of preterm birth anda neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(6):
3. Kazandı M Fetal İnflamatuar Yanıt Sendromu (FIRS) Türk Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Cilt: 7, Sayı: 4, Sayfa: 251- 54.
4. Gustavo Rochaa, Elisa Proenc, Ana Guedes, Carmen Carvalho, Augusta Areias,Cord blood levels of IL-6, IL-8 and IL-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns small for gestational age. Disease Markers 32 (2012) 51–60
- 5.Beena G Sood, Ashima Madan, Shampa Saha, Diana Schendel, Poul Thorsen, Kristin Skogstrand, David Hougaard, Seetha Shankaran and Wally Carlo on Behalf Of The Nichd Neonatal Research Network. Perinatal Systemic İnflammatory Response Syndrome and Retinopathy of Prematurity. Pediatric Research (2010) 67, 394–400.
6. Yalaz M, Arslan MT, Coşar H, Çetin H, Akisu M, Kültürsay N. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin incelenmesi ve mortalite üzerine korioamnionitisin etkisi. 2004, 11-14 mayıs Edirne, 1. Ulusal Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kongresi özet kitabı, s.191.
7. S. Ümit Sarıcı. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006: 49: 60-70
8. Mehmet Yalaz, M. Tayyip Arslan, Hese Çoşar, Mete Akisu, Nilgün KültürsayNeonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006, Cilt 49, Sayı 1, 001-007

9. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatrics* 2001; 138: 92-100
10. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldman DA. National Therapeutic intervention scoring system: a therapy based severity of illness index. *Pediatrics* 1992;90:561-7
11. Pollack MM, Koch MA, Bartel DA, et al. A comparison of neonatal mortality risk prediction models in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000; 105: 1051-1057.
12. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatrics* 2001; 138: 92-100
13. Can G, Çoban A, İnce Z., Yenidoğan ve Hastalıkları İn ‘O.Neyzi, T. Ertuğrul (eds).’ *Pediatric cilt I ‘Nobel Tıp Kitabevleri, İST.,2002:296-431*
14. William E.Hathaway, Jessie R. Groothuis Prematüre Bebek: CURRENT Pediatric Diagnosis and Treatment:71-85
15. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R, Intrauterin infection and prematurity. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2002;8(1):3-13
16. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 75-84.
17. Garlanda C, Botazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337-366.
18. Bucciarelli RL. Neonatology in the United States: scope and organization. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn.* Philadelphia Lippincott 1999: 15-33.
19. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW, Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl J Med* 2000; 342:1500-07

20. Gonçaves, L. F., Chaiworapongsa, T. and Romero, R. (2002), Intrauterine infection and prematurity. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 8: 3–13. doi: 10.1002/mrdd.10008
21. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Erken Membran Ruptürü. *Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji*, 10. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2010:186-97
22. Sayi F, Samejima Y, Kamiura S at al. Cytokine Production in Chorioamnionitis. *Journal of Reproductive Immunology* 47(2000) 185-196.
23. Roberto Romero, Jimmy Espinoza, Tinnakorn Chaiworapongsa at al. Infection and Prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002. 7:259-27
24. Lackwood CJ, Ramin SM, Barss VA, Pathogenesis of Spontaneous Preterm Birth 2010; 16: 1074-1076.
25. Oner C, Schatz F, Kizilay G, et al. Progesterone-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidua: implications for treatment of chorioamnionitis induced preterm delivery. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 252-259.
26. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol.* 1995 Jun; 22(2): 281- 342. Review
27. Gessler P, Kirchmann N, Kientsch R, Haas N, Lasch P, Kachel W. Serum concentrations of granulocyte colony stimulating factor in healthy term and preterm neonates and in those with various diseases including bacterial infections. *Blood* 1993; 82: 37-3182
28. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7
29. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986;33:179-201.
30. Hill HR, Lapine TR, Cytokine response in neonate. *Biol. Neonate* 2002; 271-302.

31. Ucar B, Yildiz B, Aksit MA, et al, Serum Amyloid A, procalcitonin, Tumor Necrosis Factor-alpha and interleukin 1-beta levels in neonatal onset sepsis. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:737141.
32. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M, Interleukins. *T Klin J Med Sci* 1998; 18: 77-84.
33. Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Geramizadeh B, Namazi MR (October 2011). "Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications". *Nephrol. Dial. Transplant.* 26 (10): 3338–44
34. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology*, 5th. Ed. Saunders, 243-275, 2003.
35. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118: 503-508.6. Dinarello CA. Anti-cytokine therapies in response to systemic infection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 200; 6: 244-250
36. Ng PC¹, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, Wong RP, Cheung KL. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Nov;77(3):F221-7.
37. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 599-610.
38. Schultz C, Temming P, Bucsky P, Göpel W, Strunk T, Härtel C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 130-136.
39. Oguz SS¹, Sipahi E, Dilmen U. C-reactive protein and interleukin-6 responses for differentiating fungal and bacterial aetiology in late-onset neonatal sepsis. *Mycoses.* 2011 May;54(3):212-6. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01802.x.
40. Franz AR, Sieber S, Pohlandt F, Kron M, Steinbach G. Whole blood interleukin 8 and plasma interleukin 8 levels in newborn infants with suspected bacterial infection. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 648-653.
41. Fotopoulos S, Mouchtouri A, Xanthou G, Lipsou N, Petrakou E, Xanthou M. Inflammatory chemokine expression in the peripheral blood of neonates with perinatal asphyxia and perinatal or nosocomial infections. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 800-806.

42. Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, Vento G, Antinori A, Tortorolo G. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr.* 2001 Jun;160(6):345-50.
43. Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, Wong E, Cheng FW, Fok TF. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem.* 2006; 52: 1181-1189.
44. Sherwin C, Broadbent R, Young S, Worth J, McCaffrey F, Medlicott NJ, Reith D. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2008 Nov;25(10):629-36. doi: 10.1055/s-0028-1090585. Epub 2008 Oct 10.
45. Cairo MS, Plunkett JM, Mauss D, Vandeven C. Seven day administration of recombinant human G-CSF to newborn rats. *Blood.* 1990 Nov 1;76(9):1788-94.
46. Özdemir AM, Öztürk MA, Güne T, Arslan D, Sonu. H, Yenidoğan sepsisinde endojen granülosit-koloni stimüle eden faktör (G-CSF) ile nötrofil cevabı ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 237-243
47. Roberto Romero, Tinnakorn Chaiworapongsa and Jimmy Espinoza. . Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome *J. Nutr.* 133: 1668S-1673S, 2003.
48. Çetin O, Dokurel İ, Güralp O, Şen C, Uludağ S, Zebitay AG. Fetal inflamatuvar yanıt sendromunun preterm erken membran rüptürü olgularının perinatal sonuçları üzerine etkisi. *Perinatoloji Dergisi* 2012;20(3):121-125
49. Kolsuz LD, Demirel B, Gürsoy T, Karatekin G, Ovalı F, Erken Membran Rüptürünün Preterm Bebeklerde Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2013; 44(4):221-226
50. Roberto Romero, Jimmy Espinoza, Luís F. Gonçalves at al. Inflammation in preterm and term labour and delivery . *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2006(11): 317-327
51. Nilgün Kültürsay. Fetal ve neonatal proinflamatuvar sitokin yanıtı perinatal beyin

- ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 299-307
52. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, et al. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. BJOG 2002; 109: 534-539.
 53. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003; 8: 63-71.
 54. R Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatrics 1991; 119:417-423.
 55. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 1723-1729.
 56. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. Semin Neonatol 2003; 8: 19-27
 57. Speer P. Inflammation and Bronchopulmonary Dysplasia : a continuing story. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine(2006) 11, 354-362
 58. Kinsella J., Greenough A., Abman S., Bronchopulmonary Dysplasia. Lancet 2006; 376: 1421-1431
 59. Aprino C., Argenzio L., Ticconi L. At al. Brain Damage in Preterm Infants: etiological pathways. Ann Ist super sanita 2005; 41(2)229-237
 60. Fukuda S, Kato T, Kakita H, Yamada Y, Togari H. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. Pediatrics 2006;117: 1-8.
 61. Verma U, Tejani N, Klein S, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia in the low-birth-weight neonate. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 275-281.
 62. L. Cornette. Fetal and Neonatal İnflammatory Response and Adverse outcome. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (2004) 9: 459-470
 63. Markel T., Crisostomo P., Wairikuo G., Cytokines in Necrotizing Enterocolitis. Shock, vol 25, No. 4, pp.329-337 (2006)

64. Dimmit RA, Lawrance R, Clibünical management of necrotizing enterocolitis. American Academy of Pediatrics 2001;2: 7-10
65. Strieter RM, Burdick MD, Gomberts BN, Belperio JA, Kaene MP. CXC chemokins in angiogenesis. Cytokine Growth Factor Rev 2005;16: 593-609.
66. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis like illness using novel heart rate analysis. Pediatrics 2001; 107: 97-104
67. De Felice C, Toti P, Parrini S, Del Vecchio A, Bagnoli F, Latini G, et al. Histologic chorioamnionitis and severity of illness in very low birth weight newborns. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 298-302
68. Nicola C., Phillip L, Davies and Sailesh Kotecha. Antenatal infection and inflammation: What' s new. Current Opinion In Infectious Diseases. 2006,19: 253-258
69. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. Fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 194-202
70. Yekta Canbak Uzmanlık Tezi. Çok Düşük Doğum Ağirlikli Yenidoğanlarda Mortalite Ve Morbidite Oranlari. 2009
71. A national study of risk factors associated with mortality in very low birthweight infants in the Malaysian neonatal intensive care units. Malaysian
72. Oshiki M, Nakamura K, Yamazaki A, Sakano C, Nagayama Y, Ooishi M, Yamamoto M. Factors affecting short-term mortality in very low birth weight infants in Japan. Factors affecting short-term mortality in. Tohoku J. Exp. Med. 2005; 205: 141-150
73. Empana JP, Subtil D Truffert P. In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: the EPIPAGE study Acta Paediatr 2003; 92: 346-351
74. Emel OKULU, İlke Mungan AKIN, Begüm ATASAY, Saadet ARSAN, Tomris TÜRMEYEN Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Bebeklerin Gebelik Haftasi Ve Doğum Ağirliklarına Göre Sağkalım, Hastanede Yatış Süreleri Ve Rehospitalizasyon Oranlari. Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis. 2010; 4(2): 77-83

75. Juliana ReisMachado, Danilo Figueiredo Soave, Marcos Vinícius da Silva, Liliana Borges deMenezes, RenataMargarida Etchebehere, Maria Luiza Gonçalves dos ReisMonteiro, Marlene Antônia dos Reis, Rosana Rosa Miranda Corrêa, andMara Rúbia Nunes Celes. Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators Review Article Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2014:1-10
76. Matsuda T., Nakajima T, Hattori S., et al. Necrotizing Funisitis: Clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants. *Am. J. Obstet Gynecol* 1997, 177: 1402-1407
77. Sarafidis K, Drossou-Agakidou V, Kanakoudi-Tsakalidou F, et al. Evidence of early systemic activation and transendothelial migration of neutrophils in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:214-9
78. Vento G, Capoluongo E, Matasa PG, et al. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 2006;32:723-30
79. Hofer N, Kothari R, Morris N, et al. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:542.e1-11.
80. Yoram Sorokin, M.D., Roberto Romero, M.D., Lisa Mele, Sc.M., Jay D. Iams, M.D., Alan M. Umbilical Cord Serum Interleukin-6, C-Reactive Protein, And Myeloperoxidase Concentrations At Birth And Association With Neonatal Morbidities And Long Term Neurodevelopmental Outcomes. *Am J Perinatol.* 2014 September ; 31(8): 717–726.
81. Nilgün Köksal, Bülent Kayık, Merih Çetinkaya, Hilal Özkan, Ferah Budak, Şebnem Kılıç, Yakup Canitez, Barbaros Oral. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur. Cytokine Netw ;Vol. 23(2),2012: 29-35*
82. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:354-62.

83. Citarella BV, Miskolci V, Vancurova I, Davidson D. Interleukin-10 versus dexamethasone: effects on polymorphonuclear leukocyte functions of the newborn. *Pediatr Res* 2009;65:425-9.
84. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, et al. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2009;154:39-43.
85. Ambalavanan , Carlo WA, D'Angio CT, et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1132-41.
86. Vento G, Capoluongo E, Matasa PG, et al. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 2006;32:723-30.
87. Thomas M. Benkoe, Thomas P. Mechtler, Manfred Weninger, Mario Pones Serum Levels Of Interleukin-8 And Gut-Associated Biomarkers In Diagnosing Necrotizing Enterocolitis In Preterm Infants. *Journal of Pediatric Surgery* 49 (2014) 1446–1451
88. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 116: 960-964.
89. Birk D, Berger D, Limmer J, Beger HG. Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative procedure in necrotizing enterocolitis?, *Acta Paediatr Suppl* 396 (1994), pp. 24–26.
90. Ramognoli C, Frezza S, Cingolani A, et al. Plasma levels of IL-6 and IL-8 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001; 16: 345-350.
91. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 331-336.
92. Benkoe T, Baumann S, Weninger M, Pones M, Reck C, et al. Comprehensive Evaluation of 11 Cytokines in Premature Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis. (2013); 8(3):1-6

93. Gülay Gün Or. Yenidoğan Sepsisinin Tanı Ve Gözleminde Tollner Skorlamasının CRP Ve Lökosit Sayısı Ile Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011.
94. Tolga Çelik. Serum C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-6 Düzeyleri İle Nötrofil Ve Monosit Hacim, İletkenlik, Saçılım Ve Hacim Dağılım Genişliği Değişkenlerinin Yenidoğan Sepsisindeki Tanısal Etkinliklerinin Karşılaştırılması.. Yan Dal Uzmanlık Tezi; 2012.
95. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, et al. Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2009; 8(4):329-332
96. Celik IH, Demirel FG, Uras N, Oguz SS, Erdeve O, Biyikli Z, Dilmen U. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? J Clin Lab Anal. 2010; 24: 407-412.
97. Wen J. Ge, Lucia Mirea, Junmin Yang, Kate L. Bassil, Shoo K. Lee and Prakeshkumar S. Shah Prediction of Neonatal Outcomes in Extremely Preterm NeonatesWen Pediatrics 2013;132: e876-885
98. Shivanna Sree Harsha, Banur Raju Archana SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in Predicting Mortality and Morbidity in NICU. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Oct, Vol-9(10): SC10-SC12
99. Wu PL, Lee WT, Lee PL, Chen HL. Predictive power of serial neonatal therapeutic intervention scoring system scores for short-term mortality in very-low-birth-weight infants. Pediatr Neonatol. 2015 Apr;56(2):108-13. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.06.005. Epub 2014 Sep 20.

