

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KORD KANINDAKİ KEMOKİN DÜZEYLERİNİN PREMATÜRE  
BEBEKLERDEKİ OKSİDATİF STRES KAYNAKLI MORBİDİTELER  
İLE İLİŞKİSİ

Uzm. Dr. Gözdem KAYKI

İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2023



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KORD KANINDAKİ KEMOKİN DÜZEYLERİNİN PREMATÜRE  
BEBEKLERDEKİ OKSİDATİF STRES KAYNAKLI MORBİDİTELER  
İLE İLİŞKİSİ**

Uzm. Dr. Gözdem KAYKI

İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Şule YİĞİT

ANKARA

2023

## ONAY SAYFASI

KORD KANINDAKİ KEMOKİN DÜZEYLERİNİN PREMATÜRE BEBEKLERDEKİ  
OKSİDATİF STRES KAYNAKLI MORBİDİTELER İLE İLİŞKİSİ

Öğrenci: Uzm. Dr. Gözdem KAYKI

Danışman: Prof. Dr. Şule YİĞİT

Bu tez çalışması 19.12.2023 tarihinde jürimiz tarafından "İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şule YİĞİT  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. H. Hakan AYKAN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Prof. Dr. Serdar ALAN  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

25 Aralık 2023

Prof. Dr. Merve YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayımlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. (2)
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

19/12/2023

Uzm. Dr. Gözdem KAYKI

-----  
“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkânı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir.\* Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Şule Yiğit danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

19.12.2023

Uzm. Dr. Gözdem KAYKI

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Şule Yiğit'e, yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü konuda destek olan ve pek çok şey öğrenmemi sağlayan Yenidoğan bölümündeki sayın hocalarım Prof. Dr. Murat Yurdakök ve Doç. Dr. H. Tolga Çelik'e, tez projesine destek veren sayın hocam Prof. Dr. Seza Özen ve değerli meslektaşım Doç Dr. Erdal Sağ'a,

Bu çalışmada emek harcayan ve çalışmanın çeşitli aşamalarında bana yardımcı olan Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde veya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimimiz boyunca her zaman birbirimize destek olduğumuz arkadaşlarım Dr. Ümit Ayşe Tandırcıoğlu, Dr. Alper Aykanat ve Dr. İrem İyigün'e,

Hayatımın her alanında yanımda olan ve beni destekleyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gözdem Kaykı

## ÖZET

**KAYKI G. Kord kanındaki kemokin düzeylerinin prematüre bebeklerdeki oksidatif stres kaynaklı morbiditeler ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023.** Oksidatif stres, serbest radikallerin artması ve onları nötralize edebilecek antioksidan mekanizmaların düzeylerini aşması sonucu oluşur. Protein, lipid ve polisakkarit oksidasyonuna, DNA fragmantasyonuna, baz modifikasyonlarına ve DNA zincirinde kırık oluşmasına neden olarak doku hasarına yol açar. Antenatal dönemde maruz kalınan oksidatif stres ise yenidoğanlarda morbidite ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır. Bu çalışmada prematürelde antenatal dönemde başlayan oksidatif stresin kord kanındaki kemokin düzeyleri ölçümü ile belirlenmesi ve kemokin seviyeleri ile prematürite morbiditeleri arasındaki korelasyonun gösterilmesi amaçlanmıştır. Gebelik haftası 32 hafta ve altında olan Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde veya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde doğan bebekler dahil edilmiştir. Hastalardan kord kanlarından elde edilen plazmalardan IL-8, IP-10, eotaksin, TARC, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIG, ENA-78, MIP-3 $\alpha$ , GRO $\alpha$ , I-TAC, MIP-1 $\beta$  düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların izlemi sırasında saptanan prematüre morbiditeleri ile kord kanı kemokin düzeyleri ile arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje no: 122S245). Çalışmaya ortalama doğum haftası 28,5 hafta ( $\pm 2,9$ ), ortalama doğum ağırlığı 1206 ( $\pm 78,2$ ) gram olan toplam 32 hasta alınmıştır. Gebelik haftasına göre katılımcılar üç gruba ayrıldığında, gebelik haftası küçüldükçe IL-8 düzeyinde artış görülmüştür ( $p=0.008$ ). Respiratuvar distres sendromu olanlarda I-TAC düzeyleri ( $p=0.014$ ), bronkopulmoner displazi saptananlarda IL-8 düzeyleri ( $p=0.0022$ ), intraventriküler kanama saptananlarda IP-10 düzeyleri ( $p=0.031$ ), preiventriküler lökomalazi olanlarda MIP-1 $\alpha$  ( $p=0.039$ ) düzeyleri, prematüre retinopatisi tespit edilenlerde MIP-3 $\alpha$  ( $p=0.031$ ) düzeyleri, eksitus olanlarda IL-8 ( $p=0.048$ ) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, bulgularımız antenatal dönemde başlayan oksidatif stres ve inflamasyonun prematüre morbiditelerinin patogenezinde rol oynadıklarını desteklemektedir. Kord kanından kemokin ölçümlerinin yapılması riskli bebeklerin belirlenmesi açısından değerli olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** prematürite, morbidite, kemokin

## ABSTRACT

**KAYKI G. The relationship between chemokine levels in cord blood and oxidative stress-related morbidities in premature babies, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Advanced Neonatology Master Degree Program With Thesis Master Thesis, Ankara, 2023.** Oxidative stress occurs when free radicals increase and exceed the levels of antioxidant mechanisms that can neutralize them. It causes tissue damage by causing protein, lipid and polysaccharide oxidation, DNA fragmentation, base modifications and breaks in the DNA chain. Oxidative stress exposed during the antenatal period causes an increase in the risk of morbidity and mortality in newborns. This study aimed to determine oxidative stress, which begins in the antenatal period in premature babies, by measuring chemokine levels in cord blood and to show the correlation between chemokine levels and prematurity morbidities. Babies born to pregnant women with a gestational age of 32 weeks or less at Ordu University Training and Research Hospital or Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital were included in the study if the parents gave consent. Cord blood samples were collected and IL-8, IP-10, eotaksin, TARC, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIG, ENA-78, MIP-3 $\alpha$ , GRO $\alpha$ , I-TAC, MIP-1 $\beta$  levels were measured. During follow-up diagnoses of prematurity morbidities were noted and the relationship between cord blood chemokine levels was examined. A total of 32 patients were included in the study. The mean gestational age was 28.5 weeks ( $\pm 2.9$ ) and the mean birth weight was 1206 grams ( $\pm 78.2$ ). When divided into three categories according to gestational week, it was determined that the IL-8 level increased as the gestational week decreased. I-TAC levels in those with respiratory distress syndrome, IL-8 levels in those with bronchopulmonary dysplasia, IP-10 levels in those with intraventricular hemorrhage, MIP-1 $\alpha$  ( $p=0.039$ ) levels in those with periventricular leukomalacia, MIP-3 $\alpha$  ( $p=0.031$ ) in those with retinopathy of prematurity. IL-8 ( $p=0.048$ ) levels were found to be significantly higher in patients who died. In conclusion, our findings support that oxidative stress and inflammation, which begin in the antenatal period, play a role in the pathogenesis of premature morbidities. Measurements from cord blood will be valuable in identifying high risk babies.

**Key words:** prematurity, morbidity, chemokine

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
<b>1.GİRİŞ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	1
2.1.Oksidatif Stresin Sistemler Üzerinde Etkileri	1
2.1.1. Santral sinir sistemi etkileri	1
2.1.2. Pulmoner etkiler	2
2.1.3. Prematüre retinopatisi (ROP)	3
2.1.4. Nekrotizan enterokolit (NEK)	3
2.2. Oksidatif Stres ile Kemokinlerin İlişkisi	3
2.3. Kemokinler ve prematüre morbiditeleri arasındaki ilişki	4
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	5
3.1. Hastaların Dahil Edilmesi	5
3.2. Örnek Toplanması	5
3.3. Kemokin Ölçümü	6
3.4. Hasta Verilerinin Toplanması	6
3.4.1. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)	6
3.4.2. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)	6
3.4.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	7
3.4.4. Prematüre retinopatisi (ROP)	7
3.4.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	7
3.4.6. İntraventriküler Kanama (İVK)	7
3.4.7. Periventriküler Lökomalazi (PVL)	8

3.5. İstatistiksel Analiz	8
<b>4.BULGULAR</b>	9
4.1. RDS	9
4.2. BPD	11
4.3. PDA	12
4.4. NEK	14
4.5. İVK	15
4.6. PVL	16
4.7. ROP	17
4.8. Mortalite	19
4.9. Gebelik Haftalarına Göre Kemokin Düzeyleri	20
<b>5.TARTIŞMA</b>	22
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	29
<b>7.KAYNAKLAR</b>	30
<b>8.EKLER</b>	35
Ek-1: Etik kurul belgesi	
Ek-2: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	
Ek-3: Olgu rapor formu	
Ek-4: Yüksek lisans tez çalışması orjinallik raporu	
<b>9.ÖZGEÇMİŞ</b>	43

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>BPD</b>	Bronkopulmoner displazi
<b>ENA-78</b>	Epitelyal nötrofil aktive edici protein 78
<b>HİE</b>	Hipoksik iskemik ensefalopati
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon gama
<b>IL-8</b>	İnterlökin 8
<b>IP-10</b>	İnterferon gamma ile indüklenbilir protein 10
<b>I-TAC</b>	İnterferonla indüklenbilir T hücresi alfa kemoatraktan
<b>İVK</b>	İntraventriküler kanama
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	Büyümeği düzenleyen protein (" <i>growth-regulated protein</i> ") alfa
<b>MCP-1</b>	Monosit Kemoatraktan Protein 1
<b>MIG</b>	İnterferon-gama tarafından indüklenen monokin
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 alfa
<b>MIP1-<math>\beta</math></b>	Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 beta
<b>MMP</b>	Matriks metalloproteinazlar
<b>MRG</b>	Magnetik rezonans görüntüleme
<b>NEK</b>	Nekrotizan enterokolit
<b>NF-kappa</b>	Nükleer Faktör Kappa
<b>RANTES</b>	" <i>Regulated on activation ,normal T expressed and secreted</i> "
<b>ROP</b>	Premetüre retinopatisi
<b>PVL</b>	Periventriküler lökomalazi
<b>SDF-1</b>	Stromal Hücreden Deriviye Faktör 1
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritromatozus
<b>TARC</b>	Timus ve aktivasyonla regüle olan kemokin
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktör alfa

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
4.1. I-TAC düzeyi ile RDS tanısının ROC eğrisi	11
4.2. IL-8 düzeyi ile BPD tanısının tahmin edilmesini gösteren ROC eğrisi	12
4.3. IP-10 düzeyi ile İVK'nın tahmin edilmesini gösteren ROC eğrisi	16
4.4. Mortalitenin IL-8 düzeyine göre tahmin edilmesini gösteren ROC eğrisi	20
4.5. IL-8 düzeyinin gebelik haftası kategorilerine göre dağılımı	20



**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
4.1. Hastaların natal ve antenatal özellikleri	9
4.2. RDS tanısı alan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	9
4.3. I-TAC düzeyinin RDS olan ve olmayan gruplarda ortalaması	10
4.4. BPD olan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	11
4.5. Tedavi gerektiren PDA saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	13
4.6. NEK saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	14
4.7. İVK saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	15
4.8. PVL saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	17
4.9. Tedavi gereken ROP saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	18
4.10. Eksitus olan ve olmayan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri	19
4.11. Gebelik haftası kategorilerine göre kemokin düzeyleri	20

## 1. GİRİŞ

Oksidatif stres, serbest radikallerin artması ve onları nötralize edebilecek antioksidan mekanizmaların düzeylerini aşması sonucu oluşur. Protein, lipid ve polisakkarit oksidasyonuna, DNA fragmantasyonuna, baz modifikasyonlarına ve DNA zincirinde kırık oluşmasına neden olarak doku hasarına yol açar (1,2). Oksidatif stres varlığında artmış sitokin ve kemokin düzeyleri daha önceki deneysel ve klinik çalışmalarda bildirilmiştir (3-6).

Antenatal dönemde maruz kalınan oksidatif stres ise yenidoğanlarda morbidite ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır. Literatürde antenatal dönemde bazı kemokinlerin düzeylerinin ölçüldüğü az sayıda çalışma (7, 8) bulunmakla birlikte, kord kanında antenatal oksidatif stresi saptamaya yönelik çoklu kemokin düzeyi ölçümü ile ilgili bir çalışma yoktur. Bu çalışmada prematüre bebeklerde antenatal dönemde başlayan oksidatif stresin ve aynı zamanda inflamasyonun kord kanındaki kemokin düzeyleri ölçümü ile belirlenmesi ve kemokin seviyeleri ile prematürite morbiditeleri arasındaki korelasyonun gösterilmesi amaçlanmıştır. Korelasyon gösterildiği takdirde kord kanı ile riskli bebeklerin belirlenmesi en erken dönemde sağlanabilecektir. Daha riskli bebeklerin saptanması erken dönemde alınan önleyici tedbirler ve tedaviler ile prematürelere morbidite sıklığı veya şiddetinde azalma sağlanabilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Oksidatif stres gebelik döneminde başlar ve postnatal dönemde de devam edebilir. Normal bir gebelikte de oksijen radikalleri, metabolik hız ve mitokondriyal aktivitenin artması nedeni ile bir miktar yüksektir. Ancak komplikasyonsuz gebelikler ile karşılaştırıldığında, oksidatif stresin fazla olduğu gebeliklerde lipid peroksidasyon seviyesinin arttığı, antioksidan (Vitamin A, E, C) seviyelerinin azaldığı, bu durumun plasentada yeniden programlanmaya yol açarak preeklampsiye, erken membran rüptürüne, tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu bildirilmiştir (9-11).

Antenatal dönemde başlamış olan oksidatif hasar prematüre morbiditelerinin oluşmasına yol açabilir. Yenidoğanlar özellikle küçük prematürelere zaten kısıtlı olan antioksidan kapasiteleri nedeni ile oksidatif strese karşı daha hassastır (2). Serbest radikal hasarı bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL) patogenezinde yer almaktadır (2, 12).

### 2.1.Oksidatif Stresin Sistemler Üzerinde Etkileri

#### 2.1.1. Santral sinir sistemi etkileri

Fetal ve neonatal beyin oksijen radikallerine karşı duyarlıdır. Bu etkileri hem antioksidan mekanizmalarının eksikliğinden hem de gelişmekte olan nöral dokunun yüksek metabolizma hızı nedeni ile oksidasyona maruz kalmasındadır (2). Oksidatif hasar beyaz cevher hasarının esas nedenidir (1). Serbest radikaller hem oligodendroglial prekürsörlerinin ölümüne neden olarak hem de onların farklılaşmasını sağlayan Olig1, Olig2 ve Sox10 genlerinin ekspresyonunda azalma, farklılaşmayı inhibe eden ID2 ve ID4 genlerinin ekspresyonunda artmaya yol açarak oligodendrositlerin maturasyonunu engeller (13). Böylece gelişmekte olan beyinde beyaz cevher hasarı oluşur (13). PVL serebral beyaz madde hasarıdır.

Prematüre bebeklerde germinal matrikste görülen intrakraniyal kanamalar İVK olarak adlandırılır. Beyin hasarının önemli bir başka nedenidir ve günümüzdeki gelişmelere rağmen, hala prematüre bebeklerde mortalite ve nörolojik gelişimi olumsuz etkileyen ciddi bir sorundur. Matürite ile sıklığı ters orantılıdır. Gebelik haftası 32 ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında doğan bebeklerde daha sıktır. Hayvan deneylerinde Romantsik ve arkadaşları (14) prematüre tavşanlarda antioksidan etkisi olan alfa1- mikroglobulini intraserebroventriküler olarak verdiklerinde İVK hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir. İVK'nın antioksidan mekanizmalar ile azaltılabilmesi İVK'nın oksidatif hasar ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

### 2.1.2. Pulmoner etkiler

Gebeliğin 32 veya daha düşük haftasında doğan bebeklerde akciğer gelişimi henüz tamamlanmamış ve sakküler evrededir. Bu evrede immatür akciğerlerde sürfaktan salınımı yetersizdir. Yetersiz sürfaktan yüzey gerilimini azaltmadığı için alveollerin kollabe olmasına, kapanmasına neden olur. Bu RDS olarak isimlendirilir. İnsidansı gebelik yaşı azaldıkça artar. Artmış oksidatif stresin, azalmış antioksidan cevabın RDS'de rol oynadığı daha önce bildirilmiştir (12). Bir diğer pulmoner morbidite BPD'dir. Prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığı olarak da tanımlanır. Yenidoğanlarda dokuların ihtiyacı olan oksijeni sağlayabilmek için dışarıdan verilen oksijen aynı zamanda toksik radikalleri nötralize edilebilme kapasitesinin az olduğu yenidoğan akciğerlerinde hasara da neden olur. Oksijen radikalleri pulmoner kapiller endotel hücrelerinin sitoplazmasında yapısal değişikliklere yol açar ve fokal hipertrofiye neden olarak metabolik aktiviteyi değiştirir. Bu durum oksidatif strese bağlı hasarın BPD'nin patogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Buna ek olarak postnatal dönemdeki mekanik ventilasyon sırasında oluşan barotravma, volutravma ile birlikte oksidatif stres pulmoner IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve hücre dışı matriks bileşenlerinin salınmasına ve büyüme faktörlerinin üretimindeki değişikliklere yol açarak da kronik akciğer hastalığının oluşmasına katkıda bulunur. Kemokinlerin BPD patogenezindeki rolünü destekleyen bir başka deneysel

çalışmada ise CXC kemokin reseptörü antagonisti kullanılmasının BPD'den koruyucu olabileceği gösterilmiştir (15).

### 2.1.3. Prematüre retinopatisi (ROP)

Gebeliğin 16. haftasından önce retina damarları yoktur ve 15-18. haftasında fetusta retinal damarların gelişimi başlar ve nazal retinada 36. haftada, temporal retinada 40. haftada damarlanma tamamlanır. Henüz retinal damarların gelişimi tamamlanmadan doğan prematüre bebeklerde doğumdan hemen sonra oksijen seviyesinin artmasına bağlı olarak damarlanma durur. Daha sonra ise anormal damarlanmalar başlayabilir. En önemli risk faktörü prematüredir. Gebelik haftası 32 ve altındaki bebeklerde ROP oranı %32,9 iken 35 hafta üstü için bu oran %4 olarak ülkemizde Baş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir (16). Çeşitli perinatal ve postnatal faktörlerin oksidatif stres hasarı yaratarak retinal vaskülarizasyonun maturasyonunu etkilediği gösterilmiştir (17).

### 2.1.4. Nekrotizan enterokolit (NEK)

Çeşitli etiyolojik nedenlerin varlığında barsak mukozasının enflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görülme sıklığı %3-15'tir ve %90'ından fazlası gebelik haftası 32'nin altındaki prematüre bebeklerdir. İmmatürite, hipoksi/iskemi, hiperozmolar mamalar, bakteriyel kolonizasyon, oksidatif stres gösterilmiş predispozan faktörlerdir (2). Antenatal dönemde maruz kalınan hipoksi-iskemiden kaynaklanıyorsa NEK daha erken dönemde ortaya çıkabilir. NEK olan ve olmayan bebeklerdeki total oksidan/antioksidan durumunu değerlendirmek üzere yapılan çalışmalarda oksidatif stres indeksi NEK olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (1).

## 2.2. Oksidatif Stres ile Kemokinlerin İlişkisi:

Kemokinler bir inflamatuvar sitokin ailesidir. Lökosit migrasyonunda görev alırlar (18). İnflamatuvar olaylarda seviyeleri yükselir. İn vitro çalışmalarda kemokin stimülasyonundan sonra lökositlerde enzim sekresyonu ve reaktif oksijen radikallerinin indüklendiği gösterilmiştir (18, 19). Ayrıca oksidatif uyarının kemokinlerin ekspresyonunu arttırdığı (3, 4, 5, 6), antioksidanların ise azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (6, 20). Örneğin bir çalışmada TNF- $\alpha$  (Tümör Nekrozis Faktör alfa)'nın insanlarda sinoviyal hücrelerde reaktif oksijen ara ürünlerinin üretilmesini ve ardından NF-kappa (Nükleer Faktör Kappa) B'nin aktivasyonu ile IL-8 (İnterlökin 8) ve MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein 1) gibi proinflamatuvar kemokinlerin ekspresyonunun indüklendiği bulunmuş (20), başka bir çalışmada ise antioksidanların monositlerde MCP-1 ve MIP-1 $\alpha$  (Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 alfa), MIP1- $\beta$  (Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 beta), RANTES ("regulated on activation, normal T expressed and secreted") ve SDF-1'i (Stromal Hücreden Deriviyeye Faktör 1) bağlayan üç kemokin reseptörü

olan CCR2, CCR5 ve CXCR4'ün ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (20). Klinik çalışmalarda da oksidatif hasar ve kemokin ilişkisini destekleyici veriler mevcuttur. Stabil anjina pektoris olan 38 hasta, anstabil anjina pektoris olan 38 hasta ve 20 kontrolün dahil edildiği bir araştırmada MCP-1 ve IL-8 seviyelerinde artış, stabil ve özellikle anstabil anjinalı hastalarda antioksidan seviyelerinde düşüş, lipid peroksidasyonunun artışı ile korele bulunmuştur (18). Bu bulgular oksidatif streste kemokin seviyelerinin yükseldiğini göstermektedir. MCP-1'in anstabil anjina hastalarından alınan monositlerde oksijen radikallerinin oluşumunu arttırdığı ve antioksidan glutatyon-monoetil esterinin bu hücrelerde IL-8 ve MCP-1 üretimini azalttığı, anstabil anginada kemokinler ve oksidatif stres arasında bir etkileşimin varlığını desteklemektedir. Shah ve arkadaşları (21) kemokin ve oksidatif stres ilişkisini erişkin hastalarda patogenezinde serbest oksijen radikalleri seviyelerinin artışının bulunduğu sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artritli hastalarda araştırmıştır. Her iki hastalıkta kemokinler ve oksidatif stres arasında pozitif ilişki bulunmuştur: Antioksidan seviyeleri ile SLE'li hastalarda MCP-1/CCL-2, RANTES/CCL5 ve IP-10 (interferon gamma ile indüklenebilir protein 10)/CXCL-10 ile, romatoid artritli hastalarda MCP-1/CCL-2, RANTES/CCL5 arasında negatif ilişki saptanmıştır. Vitiligo hastaları ile yapılan bir çalışmada ise serbest oksijen radikallerinin hastalığın patogenezinde rol oynadığı, bunu da kemokin yapımında artışa neden olarak CD8+ T hücre trafiğini artırarak yaptığını göstermişlerdir (22). Bu bulgular kemokinlerin lökosit toplanmasında, aktive edilmesinde ve oksidatif stresin artmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

### **2.3. Kemokinler ve prematüre morbiditeleri arasındaki ilişki:**

Matoba ve arkadaşları (23) kord kanında MCP-1, MIP-1alfa ve MIP-1beta seviyelerinin prematürelere term bebeklere göre daha yüksek seviyede olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada amniyotik sıvıda TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinlerin varlığına ek olarak IL-8'in de eşlik etmesi intrauterin inflamasyon ve prematür doğum ile ilişkili bulunmuştur (24). Takahashi ve arkadaşları (25) kord kanındaki IL-8, MCP-1 kemokinlerinin prematüre bebeklerde gelişimsel komplikasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Koyun fetuslarında yapılan deneysel bir çalışmada da lipopolisakkarit ilişkili maddelerin MCP-1 ve MCP-2 ekspresyonunu arttırdığı, bunun da fetal inflamasyonda kemokinlerin oynadığı rolü gösterdiğini belirtmişlerdir (26). Otsubo ve arkadaşları (7) tarafından yapılan 99'u prematüre toplam 135 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada kord kanında 22 sitokin düzeyi (yedisi kemokindir: IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1alfa, MIP-1beta, eotaksin ve RANTES) ölçülmüştür. Gestasyonel yaş ile bakıldığında IL-8, MCP-1, MIP-1alfa daha küçük prematüre bebeklerde daha matür yenidoğanlara göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Aynı zamanda bu üç kemokin

düzeşinin RDS, BPD ve PDA ile de pozitif korelasyon gösterdikleri tespit edilmiş ve hatta MCP-1 ve IL-8 için yüksek riskli bebekleri saptamak için kullanılabilir bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Anderson ve arkadaşları (27) ise IL15, MCP1  $\beta$ 'yı prematüre bebeklerde term bebeklere oranla daha yüksek bulmuşlardır. Son yıllarda Seo ve arkadaşları tarafından (8) yapılan bir çalışmada ise hayatın ilk 3 gününde bakılan IL-8 seviyesi cerrahi gerektiren NEK olan bebeklerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak patogenezlerinde multifaktöriyel etkenler rol oynasa da IVK, PVL, ROP, NEK, BPD, RDS gibi prematürite hastalıklarının gelişmesinde antenatal dönemde başlayan oksidatif stres ve inflamasyon oldukça önemlidir. Projemizde, kord kanında geniş spektrumlu bir kemokin düzeyi taraması yapılarak, antenatal dönemde başlamış olan oksidatif stres inflamasyonu göstermek ve sonuç olarak prematüre hastalıkları ile kemokinler arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. Kemokinler ile prematüre morbiditeleri arasında saptanmış olan ilişkiler, hangi bebeğın antenatal dönemde oksidatif stres ve inflamasyona maruz kaldığını ve dolayısıyla riskli olduğunu erken dönemde tahmin edilmesini sağlayacaktır. Riskli grubun erken tanınması ile erken önlemler alınabilecek ve hastaların uzun dönem prognozları için fayda sağlanabilecektir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmada kord kanındaki kemokin düzeyleri ile gebelik haftası 32 veya altında doğan prematüre yenidoğanların morbiditeleri arasındaki ilişki incelendi.

#### 3.1. Hastaların Dahil Edilmesi:

Gebelik haftası 32 hafta ve altında olan Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde veya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde Aralık 2021 – Haziran 2023 tarihleri arasında doğan bebekler, anne-babanın onam vermesi durumunda çalışmaya dahil edildiler. Antenatal ultrasonunda major konjenital anomali saptanan bebekler çalışmaya alınmadı. Toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2. Örnek Toplanması:

Doğum sırasında alınan kord kanından elde edilen 0.5ml plazma ependorf tüpüne alındı. Bu plazma örneği kemokin düzeyi çalışması için kullanıldı. Örnek Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde alınan örnekler (plazma) -20 °C'de saklandı ve daha sonra kuru buz eşliğinde derecesi ölçülebilen bir saklama kabı ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Translasyonel Tıp Laboratuvarları, Çocuk Romatoloji Ünitesi'ne transfer edildi. Hacettepe Üniversite Hastanesi'nde alınan plazma örnekleri ise direkt olarak Hacettepe Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Translasyonel Tıp Laboratuvarları, Çocuk Romatoloji Ünitesi'ne götürüldü ve orada -20°C'de saklandı. Kit temin edildikten sonra örnekler iki aşamada çalışıldı.

### 3.3. Kemokin Ölçümü:

Kemokin düzey ölçümleri kord kanından yapıldı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Translasyonel Tıp Laboratuvarları, Çocuk Romatoloji Ünitesi'nde "Multiplex cytometric bead array" sandviç ELİZA yöntemi ile örnekler çalışıldı.

Hastalardan elde edilen plazma örneklerinde multiplex cytometric bead array yöntemi ile aynı anda panel dahilinde CXCL8 (IL-8, interlökin 8), CXCL10 (interferon-gama ile indüklenebilir protein 10, IP-10), CCL11 (eotaksin), CCL17 (TARC, timus ve aktivasyonla regüle olan kemokin), CCL2 (MCP-1, monosit kemotaktik protein-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ , makrofaj inflamatuvar proteini), CXCL9 (MIG, interferon-gama tarafından indüklenen monokin), CXCL5 (ENA-78, epitelyal nötrofil aktive edici protein 78), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ , makrofaj inflamatuvar protein 3 alfa), CXCL1 (GRO $\alpha$ , büyümeyi düzenleyen protein  $\alpha$ , "growth-regulated protein  $\alpha$ "), CXCL11 (I-TAC, interferonla indüklenebilir T hücresi alfa kemoatraktan), CCL4 (MIP-1 $\beta$ , makrofaj inflamatuvar protein 1 beta) düzeyleri ölçüldü. Bunun için hazır multipleks kit kullanılarak, Novocyte 3005 akım sitometri cihazında analiz edildi.

### 3.4. Hasta Verilerinin Toplanması:

Gebelik haftası, doğum ağırlığı, anneye ait faktörler (yaş, sistemik hastalık, inflamatuvar hastalık, diabet, hipertansiyon), kullanılan ilaçlar (steroid, tokolitik, antibiyotik), in vitro fertilizasyon yöntemi kullanılıp kullanılmadığı, gebelik hastalıkları (koryoamniyonit bulgusu olup olmadığı, erken membran rüptürü, preeklampsi, hellp sendromu, üriner enfeksiyon, lökosit sayısı), doğumun şekli (normal spontan vajinal yol veya C/S) ve yenidoğanın özellikleri (cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, 5. Dakika APGAR skorları), steroid kullanımı, mekanik ventilatör desteği (invaziv, noninvaziv), serbest oksijen desteği, yenidoğan döneminde kullanılan tedaviler (postnatal steroid, ibuprofen, parasetamol, kafein kullanımı) en az dört aylık süreçte ve hasta taburcu edildiğinde hastane kayıtlarından not edildi. Prematürite morbiditeleri aşağıdaki şekilde belirlendi:

#### 3.4.1. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Tanısı ekokardiyografi ile duktus çapının 1,5 mm veya üstünde olması veya sol atrium aort oranının 1,5 veya üstünde olması ile konur. Çalışmaya alınan prematüre bebeklerin ekokardiyografi raporları incelenerek ve hemodinamik anlamlı PDA tanısı alanlar not edilmiştir. PDA'ya yönelik medikal tedavi verilen veya cerrahi uygulanmış hastalar PDA grubuna dahil edilmiştir.

#### 3.4.2. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

RDS doğumdan sonra erken dönemde başlayan solunum sıkıntısı (retraksiyon, inleme, siyanoz), akciğer grafisinde buzlu cam görüntüsü, hava bronkogramlarının olması veya akciğer ultrasonografisinde beyaz akciğer görünümü ile tanı alır. Tedavi uygun ventilasyon desteği ve sürfaktan verilmesidir. Avrupa ve Türkiye'deki RDS rehberlerine göre noninvaziv mekanik ventilatör desteği altındaki bebeğin %30'dan fazla oksijen ihtiyacının olması veya doğum salonunda entübasyon ihtiyacı olması hastanın sürfaktan ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Çalışmaya alınmış olan hastaların dosyalarından akciğer grafisi veya akciğer ultrasonografisi sonuçları, izlemde ventilasyon desteğine yönelik izlemleri ve tedavi olarak sürfaktan ihtiyaçları olup olmadığı kayıt edilmiştir. Sürfaktan tedavisi alanlar RDS grubuna dahil edilmiştir.

### **3.4.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)**

Prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığı olarak da tanımlanır. Tanısı 32 gebelik haftasından düşük doğan bebekler için postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında en az 28 gün %21'den fazla oksijen ihtiyacı olması ile konur. Eğer değerlendirmede bunlara ek olarak ek oksijen desteği almıyorsa hafif BPD, %30'dan daha az oksijen ihtiyacı varsa orta BPD, %30 veya daha fazla oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç gereksinimi varsa ağır BPD olarak tanımlanmaktadır (28-30). Çalışmamızda hasta izlem kayıtları incelenerek bu tanımlara uyan bebekler belirlenerek BPD tanısı ve evresi kayıt edilmiştir.

### **3.4.4. Prematüre retinopatisi (ROP)**

ROP taraması için Türk Neonatoloji Derneği tarafından 27 gebelik haftası ve altı için düzeltilmiş 31. haftasında, 27-32 gebelik haftası arasında doğanlar için doğumdan sonra 4. haftada göz hekimi tarafından muayene önerilmektedir. Çalışmamıza alınan hastaların göz muayenesi bulguları incelenerek ROP tespit edilenler kayıt edilmiştir. Lazer veya anti-VEGF uygulaması yapılanlar ROP grubuna dahil edilmiştir.

### **3.4.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)**

NEK tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme ile konur. Evre 1 NEK'te batında distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan (evre 1A) ya da aşık kan (evre 1B) olması, radyolojik olarak normal gaz dağılımı ve orta derecede intestinal dilatasyonun görülmesidir. Evre 2 NEK grafide pnömotozis intestinalis (evre 2A), portal vende gaz görünmesi (evre 2B), laboratuvar olarak orta dereceli metabolik asidoz ve trombositopeni olmasıdır. Evre 3 ileri NEK ise barsak seslerinin kaybolması, yaygın peritonit, hipotansiyon, koagulopati, nötropeni ve hatta belirgin pnömoperitonyum (evre 3B için) eşlik etmesidir. Çalışmadaki hasta kayıtları incelenerek NEK tanısı alan bebekler tespit edilerek, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile evrelemesi yapılarak not edilmiştir.

### **3.4.6. İntraventriküler Kanama (İVK)**

Türk Neonatoloji Derneği rehberine göre gebelik haftası 28 ve altında olanlara İVK taraması için kraniyal ultrasonografi mümkünse doğumdan sonraki ilk 24 saatte, ikinci tarama ilk 72 saatte, üçüncü tarama postnatal 1 hafta tamamlandığında yapılmalı sonraki taramalar ise postmenstrüel 34. Haftaya ulaşana kadar 2 haftada bir tekrar edilmelidir (31). Gebelik haftası 28 ile 32 arasında olanlara ise ilk tarama postnatal ilk 72 saat bitiminde, ikinci tarama postnatal 1 hafta tamamlandığında yapılmalı sonraki taramalar ise postnatal 2. hafta ve 4. hafta tamamlandığında birer kere daha tekrar edilmelidir. Rehberine uygun olarak izlenen çalışmaya alınmış olan prematüre bebeklerin kraniyal ultrasonografi raporları incenerek İVK tespit edilenler not edilmiştir.

### 3.4.7. Periventriküler Lökomalazi (PVL)

PVL fokal ya da diffüz olabilir ve varlığı kraniyal ultrasonografi ile gösterilebilir. Çalışmamıza alınan bebeklerin kraniyal ultrason sonuçları incelenerek PVL varlığı not edilmiştir.

### 3.5. İstatistik Analiz:

SPSS 23 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak hesaplamalar yapıldı. Değişkenler yüzde ve frekanslar olarak, normal olarak dağılan sürekli değişkenler ortalama (standart sapmalar, SD) ve normal olarak dağılmayan değişkenler medyan (IQR 25-75) ile incelendi. Sayısal değerlerin Shapiro-Wilk analizi ile normal dağılımı araştırıldı. Normalliği sağlamayanlara ( $p < 0.05$ ) Mann-Whitney U testi ile, normal dağılanlara ise t-testi ile uygulandı. Varyansların homojenliği Levene testi ile incelendi. Ayrıca gebelik haftası kategorik olarak üçe ayrıldı. İlk grup 25 ve altı; ikinci grup 26-28; üçüncü grup 29 ve üstü gebelik haftalarıydı. Gruplar ile kemokin düzeyi arasındaki ilişki Kruskal Wallis ile incelendi.

## 4. BULGULAR:

Çalışmaya toplam 32 hasta dahil edildi. Hastaların 19'u erkek (%59,4), 13'ü (%40,6) kızdı. Ortalama doğum haftası 28,5 hafta ( $\pm 2,9$ ), ortalama doğum ağırlığı 1206 gram ( $\pm 78,2$ ) olarak saptandı. Hastaların diğer natal ve antenatal özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi. Çoğul gebelik olan toplam 12 hasta mevcuttu. Bu bebeklerden ikisi, ikizleri intrauterin eksitus olduğu için tek olarak değerlendirmeye alındı. Diğer 10 bebeğin (5 gebeliğin) 3'ü monokoryonik, 2'si dikoryonik ikiz eşleriydi.

Hastaların beşinci dakikadaki ortalama APGAR skorları 8'di (IQR 5-9). Toplam 27 hastanın elde edilmiş olan kord kanından ölçülen kan gazında ortalama pH değeri 7,34 (IQR 7,30-

7,37), ortanca laktat değeri 2,4 (IQR 2 – 2,65), ortanca baz eksisi -2,9 (IQR(-4,8)- (-1,1)) olarak saptandı.

**Tablo 4.1.** Hastaların natal ve antenatal özellikleri

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Doğum şekli		
C/S	26	81,3
NSVY	6	18,7
Çoğul gebelik		
IVF	5	15,6
Antenatal steroid	24	75
Antenatal dönem		
Koryoamniyonit	2	6,3
EMR	5	15,6
Preeklampsi	12	37,5

İzlemde RDS saptanan ve sürfaktan tedavisi alan 18 hasta (%56), BPD olan 7 hasta (%21,8), PDA saptanan 8 hasta (%25), NEK tanısı alan 4 hasta (%12,5), İVK saptanan 7 hasta (%21,8), PVL saptanan 4 hasta (%12,5), tedavi gerektiren ROP olan 4 hasta (%12,5) tespit edildi.

Kemokin düzeylerinin morbiditeler ile ilişkisi her morbidite için ayrı ayrı değerlendirildi.

**4.1. RDS:** RDS için normal dağılım göstermeyen kemokin düzeyleri ile RDS tanısı alanlar arasındaki ilişkiyi incelemek için Mann-Whitney U testi yapıldı. RDS tanısı alan ve almayanlar arasında IL-8 (p=0.131), IP-10 (p=0.251), eotaxin (p=0.694), TARC (p=0.489), MCP-1 (p=0.951), MIP-1 $\alpha$  (p=0.643), MIG (p=0.226), ENA-78 (p=0.235), MIP-3 $\alpha$ (p=0.355), GRO $\alpha$ (p=0.473), MIP-1 $\beta$  (p=0.639) düzeylerinin grup ortancaları arasında fark gözlenmedi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** RDS olan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

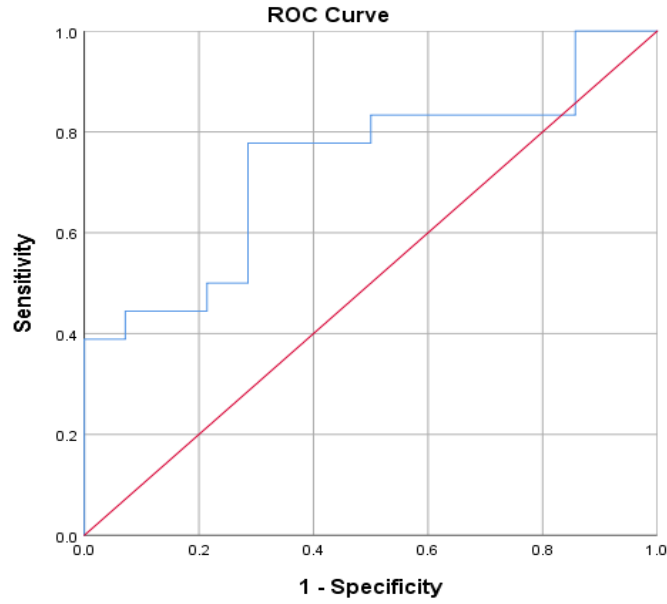
	RDS olmayan (n=14)		RDS olan (n=18)		p
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	239,18 ( $\pm$ 190,55) (59,44 - 622,18)	166,10 (110,14 -247,60)	965,41 ( $\pm$ 1952,38) (70,70 - 8046,01)	295,90 (117,37 - 832,39)	0.131

<b>IP-10</b>	226,55 ( $\pm$ 119,82) (77,88 - 478,08)	176,66 (142,65 - 311,04)	243,82 ( $\pm$ 269,45) (38,32 - 1064,49)	141,34 (102,62 - 256,72)	0.251
<b>Eotaksin</b>	171,40 ( $\pm$ 119,49) (32,11 - 489,06)	134,41 (83,35 - 239,03)	276,42 ( $\pm$ 423,37) (43,43 - 1901,61)	141,73 (88,72 - 321,91)	0.694
<b>TARC</b>	265,65 ( $\pm$ 203,94) (48,03 - 730,92)	225,70 (129,32 - 297,18)	394,54 ( $\pm$ 403,61) (34,02 - 1762,15)	328,43 (128,20 - 525,47)	0.489
<b>MCP-1</b>	981,71 ( $\pm$ 1814,42) (79,60 - 7113,45)	443,43 (197,98 - 804,08)	513,15 ( $\pm$ 351,89) (73,74 - 1198,38)	451,36 (182,37 - 800,98)	0.951
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	78,80 ( $\pm$ 55,89) (11,90 - 203,29)	70,77 (47,58 - 87,04)	114,71 ( $\pm$ 92,93) (26,12 - 330,33)	108,50 (33,89 - 193,03)	0.643
<b>MIG</b>	1117,987( $\pm$ 1724,843) (226,041 - 6634,602)	444,850 (405,727 - 741,514)	1126,939 ( $\pm$ 1553,000) (55,650 - 5316,422)	311,245 (163,392 - 1357,253)	0.226
<b>ENA-78</b>	212,219 ( $\pm$ 220,953) (12,619 - 922,811)	176,358 (89,624 - 235,725)	344,175 ( $\pm$ 280,739) (49,957 - 954,817)	221,661 (111,604 - 578,416)	0.235
<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	269,845 ( $\pm$ 335,729) (15,232 - 1237,698)	129,801 (75,605 - 306,237)	710,216 ( $\pm$ 941,484) (13,046 - 3208,902)	208,082 (88,840 - 1158,066)	0.355
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	477,574 ( $\pm$ 912,998) (16,374-3226,154)	134,065 (69,269 - 256,624)	265,293 ( $\pm$ 205,811) (25,386 - 713,083)	224,602 (90,450 - 370,835)	0.473
<b>I-TAC</b>	<b>57,708</b> ( $\pm$ 40,571) (12,514 -143,155)	47,371 (28,291 - 83,767)	<b>114,145</b> ( $\pm$ 78,797) (13,686 - 278,050)	82,095 (57,253 - 179,861)	<b>0.014</b>
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	26,105 ( $\pm$ 18,775) (5,054 - 71,134)	21,450 (15,697 - 32,054)	39,375 ( $\pm$ 45,847) (6,094 - 202,245)	23,191 (11,649 - 60,051)	0.639

I-TAC normal dağılım gösterdiği için t testi yapıldı ve grup ortalamalarına göre RDS tanısı alan ve olmayanlar arasındaki fark anlamlıydı ( $p=0.014$ ) (Tablo 4.2, 4.3). Yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.734 (%95 CI 0,558-0,910) olarak saptandı ve eşik değer ise %77,8 duyarlılık ve %71,4 seçicilik ile 55,709 olarak tespit edildi (Şekil 4.1).

**Tablo 4.3.** I-TAC düzeyinin RDS olan ve olmayan gruplarda ortalaması

	Ortalama (std deviasyon)	Ortalama fark
RDS olmayan	57,70 ( $\pm$ 40,57)	-56,436
RDS olan	114,14 ( $\pm$ 78,79)	



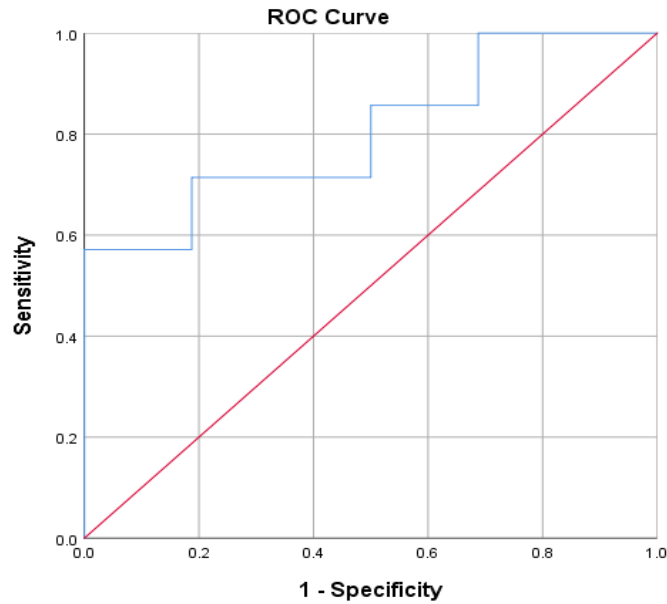
**Şekil 4.1.** I-TAC düzeyi ile RDS tanısının ROC eğrisi

**4.2. BPD:** BPD olan prematüre bebekler ile olmayanlar arasındaki ilişki araştırıldı. IP-10 ( $p=0,521$ ), eotaksin ( $p=0,121$ ), TARC ( $p=0,099$ ), MIP-1 $\alpha$  ( $p=0,494$ ) normalliği sağladığı için t-testi ile değerlendirildi ve gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. IL-8 ( $p=0,022$ ), MCP-1 ( $p=0,901$ ), MIG ( $p=0,671$ ), ENA-78 ( $p=1,00$ ), MIP-3 $\alpha$  ( $p=0,209$ ), GRO $\alpha$  ( $p=0,951$ ), I-TAC ( $0,534$ ), MIP-1 $\beta$  ( $p=0,234$ ) Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve IL-8 hariç fark saptanmadı (Tablo 4.4). IL-8 düzeylerinin ortancaları BPD olan ve olmayan grupta farklıydı. IL-8 düzeyleri ile BPD arasındaki ilişkiyi gösteren ROC analizinde AUC 0,804 (seçicilik %100, duyarlılık %57,1) olarak saptandı (Şekil 4.2). Duyarlılık istatistiksel olarak düşük olduğu için eşik değer tespit edilmedi.

**Tablo 4.4.** BPD olan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

	BPD olmayan (n=17)		BPD olan (n=7)		p
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	197,21 ( $\pm 157,13$ ) (59,44 - 615,97)	<b>145,95</b> (85,75 - 231,36)	<b>676,29</b> ( $\pm 637,78$ ) (104,34 - 1941,70)	622,18 (148,25 - 866,36)	<b>0,022</b>
<b>IP-10</b>	182,46 ( $\pm 108,41$ ) (38,32 - 418,31)	143,43 (125,05 - 238,66)	216,23 ( $\pm 131,84$ ) (75,05 - 478,08)	182,08 (130,41 - 256,72)	0,521
<b>Eotaksin</b>	190,27 ( $\pm 125,74$ ) (32,11 - 489,06)	186,79 (89,20 - 245,02)	131,42 ( $\pm 53,03$ ) (77,01 - 236,30)	131,36 (88,72 - 150,26)	0,121

<b>TARC</b>	339,88 ( $\pm 229,01$ ) (48,03 - 730,92)	268,32 (124,33 - 527,76)	212,22 ( $\pm 122,62$ ) (56,75 - 405,93)	203,82 (107,54 - 330,73)	0,099
<b>MCP-1</b>	905,22 ( $\pm 1663,58$ ) (73,74 - 7113,45)	444,22 (138,66 - 946,37)	503,27 ( $\pm 253,97$ ) (148,77 - 878,67)	434,76 (383,72 - 804,08)	0,901
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	76,06 ( $\pm 55,59$ ) (11,90 - 203,29)	59,42 (36,78 - 105,83)	96,68 ( $\pm 58,89$ ) (33,83 - 193,48)	98,51 (39,22 - 116,52)	0,494
<b>MIG</b>	888,317 ( $\pm 1594,341$ ) (72,255 - 6634,602)	421,074 (279,247 - 611,671)	965,835 ( $\pm 1007,572$ ) (55,650 - 2902,935)	656,208 (226,041 - 1627,437)	0,671
<b>ENA-78</b>	228,317 ( $\pm 173,367$ ) (12,619 - 739,972)	189,852 (123,215 - 292,483)	313,637 ( $\pm 318,317$ ) (90,997 - 922,811)	156,722 (111,604 - 588,437)	1,0
<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	237,604 ( $\pm 315,779$ ) (13,046 - 1237,698)	123,042 (75,605 - 236,255)	1082,886 ( $\pm 1277,397$ ) (25,895 - 3208,902)	306,237 (49,215 - 2193,221)	0,209
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	289,742 ( $\pm 415,401$ ) (16,374 - 1813,268)	221,348 (85,980 - 256,624)	643,582 ( $\pm 1162,256$ ) (34,646 - 3226,154)	171,147 (69,269 - 713,083)	0,951
<b>I-TAC</b>	73,356 ( $\pm 58,488$ ) (12,514 - 196,753)	54,165 (28,291 - 99,561)	82,033 ( $\pm 50,459$ ) (19,380 - 169,429)	69,397 (44,685 - 125,587)	0,534
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	24,330 ( $\pm 18,982$ ) (5,054 - 71,134)	18,019 (11,649 - 32,054)	34,802 ( $\pm 20,092$ ) (8,898 - 60,051)	23,987 (21,122 - 56,860)	0,234



Şekil 4.2. IL-8 düzeyi ile BPD tanısının tahmin edilmesini gösteren ROC eğrisi

**4.3. PDA:** IL-8 ( $p=0,357$ ), IP-10 ( $p=0,696$ ), eotaksin ( $p=0.658$ ), TARC ( $p=0.495$ ), MCP-1 ( $p=0.572$ ), MIG ( $p=0.935$ ), ENA-78 ( $p=0.696$ ), MIP-3 $\alpha$  ( $p=0.135$ ), GRO $\alpha$  ( $p=0.534$ ), I-TAC

( $p=0.084$ ), MIP-1 $\beta$  ( $p=0.549$ ) için grup ortancaları arasında, MIP-1 $\alpha$  ( $p=0.437$ ) için de grup ortalamaları arasında fark saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Tedavi gerektiren PDA saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

	PDA olmayan (n=19)		PDA olan (n=8)		p
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	259,07 ( $\pm 233,37$ ) (59,44 - 866,36)	166,10 (104,34 - 322,26)	535,41 ( $\pm 667,79$ ) (85,01 - 1941,70)	252,78 (110,14 - 798,42)	0,357
<b>IP-10</b>	202,75 ( $\pm 121,97$ ) (38,32 - 478,08)	152,19 (127,16 - 311,04)	258,67 ( $\pm 234,65$ ) (75,05 - 813,69)	205,41 (124,71 - 260,21)	0,696
<b>Eotaksin</b>	182,66 ( $\pm 121,15$ ) (32,11 - 489,06)	136,90 (77,01 - 245,02)	148,38 ( $\pm 90,03$ ) (83,35 - 331,88)	104,31 (88,31 - 193,28)	0,658
<b>TARC</b>	297,23 ( $\pm 223,19$ ) (48,03 - 730,92)	226,46 (119,34 - 505,39)	472,89 ( $\pm 539,46$ ) (107,54 - 1762,15)	323,96 (167,08 - 465,70)	0,495
<b>MCP-1</b>	890,89 ( $\pm 1565,96$ ) (73,74 - 7113,45)	467,95 (197,98 - 946,37)	419,64 ( $\pm 249,43$ ) (138,66 - 878,67)	434,76 (148,77 - 510,25)	0,572
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	80,25 ( $\pm 50,91$ ) (11,90 - 203,29)	78,31 (43,40 - 108,50)	123,01 ( $\pm 120,45$ ) (30,00 - 330,33)	75,21 (33,83 - 193,48)	0,437
<b>MIG</b>	936,746 ( $\pm 1506,623$ ) (72,255 - 6634,602)	438,794 (298,938 - 981,928)	1320,396 ( $\pm 1852,145$ ) (55,650 - 5316,422)	524,477 (248,848 - 1822,225)	0,935
<b>ENA-78</b>	256,045 ( $\pm 232,077$ ) (12,619 - 922,811)	186,305 (90,997 - 297,314)	331,825 ( $\pm 309,014$ ) (56,647 - 954,817)	183,548 (128,224 - 509,797)	0,696
<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	309,554 ( $\pm 445,739$ ) (13,046 - 1666,701)	123,042 (74,064 - 306,237)	966,566 ( $\pm 1234,878$ ) (25,895 - 3208,902)	471,092 (130,030 - 2193,221)	0,135
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	421,285 ( $\pm 787,643$ ) (16,374 - 3226,154)	187,900 (68,354 - 332,059)	299,510 ( $\pm 251,916$ ) (73,649 - 713,083)	217,125 (79,626 - 590,668)	0,534
<b>I-TAC</b>	72,333 ( $\pm 58,241$ ) (12,514 - 196,753)	50,354 (21,960 - 125,587)	120,509 ( $\pm 85,352$ ) (38,423 - 278,050)	74,566 (64,198 - 185,034)	0,084
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	26,558 ( $\pm 19,169$ )	23,736	49,551 ( $\pm 64,191$ )	21,884	0,549

	(5,054 - 71,134)	(11,649 - 34,653)	(8,898 - 202,245)	(16,244 - 54,506)	
--	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--

**4.4. NEK:** IL-8 (p=0.354), IP-10 (p=0,197), eotaksin (p=0.918), TARC (p=0.803), MCP-1 (p=0.783), MIG (p=0.154), ENA-78 (p=0.864), MIP-3 $\alpha$ (p=0.058), GRO $\alpha$ (p=0.906), I-TAC (p=0.252), MIP-1 $\beta$  (p=0.560) için grup ortancaları arasında, MIP-1 $\alpha$  (p=0.313) için de grup ortalamaları arasında fark saptanmadı (Tablo 4.6). Hastaların ikisi evre 1, ikisi evre 3 NEK olarak değerlendirildi.

**Tablo 4.6.** NEK saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

	NEK olmayan (n=22)		NEK olan (n=4)		p
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	331,03 ( $\pm$ 428,76) (59,44 - 1941,70)	179,59 (104,34 - 322,26)	449,75 ( $\pm$ 331,22) (139,29 - 798,42)	411,55 (139,29 - 798,42)	0,354
<b>IP-10</b>	191,64 ( $\pm$ 117,79) (38,32 - 478,08)	149,50 (125,05 - 244,47)	360,45 ( $\pm$ 306,03) (142,65 - 813,69)	242,73 (185,70 - 535,21)	0,197
<b>Eotaksin</b>	175,61 ( $\pm$ 115,87) (32,11 - 489,06)	134,41 (88,72 - 239,03)	177,73 ( $\pm$ 111,51) (87,89 - 331,88)	145,57 (96,12 - 259,34)	0,918
<b>TARC</b>	307,79 ( $\pm$ 215,05) (48,03 - 730,92)	227,22 (119,34 - 505,39)	588,13 ( $\pm$ 788,39) (129,32 - 1762,15)	230,53 (129,83 - 1046,44)	0,803
<b>MCP-1</b>	817,82 ( $\pm$ 1467,61) (73,74 - 7113,45)	424,57 (148,77 - 878,67)	476,62 ( $\pm$ 38,41) (434,76 - 510,25)	484,86 (434,76 - 510,25)	0,783
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	84,04 ( $\pm$ 58,42) (11,90 - 203,29)	78,31 (36,78 - 111,17)	131,11 ( $\pm$ 137,96) (30,00 - 330,33)	82,05 (38,79 - 223,43)	0,313
<b>MIG</b>	839,515 ( $\pm$ 1413,391) (55,650 - 6634,602)	405,727 (259,556 - 656,208)	2263,318 ( $\pm$ 2348,746) (392,745 - 5316,422)	1672,052 (416,957 - 4109,679)	0,154
<b>ENA-78</b>	267,808 ( $\pm$ 225,504) (12,619 - 922,811)	188,079 (138,296 - 297,314)	392,760 ( $\pm$ 407,587) (73,462 - 954,817)	271,381 (92,533 - 692,987)	0,864
<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	371,557 ( $\pm$ 584,077) (13,046 - 2193,221)	126,536	1334,045 ( $\pm$ 1631,567)	556,917	0,058

		(74,064 - 306,237)	(236,317 - 3208,902)	(236,317 - 3208,902)	
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	421,412 ( $\pm$ 732,665) (16,374 - 3226,154)	219,237 (69,269 - 332,059)	250,099 ( $\pm$ 295,006) (73,649 - 590,668)	85,980 (73,649 - 590,668)	0,906
<b>I-TAC</b>	78,499 ( $\pm$ 56,850) (12,514 - 196,753)	59,815 (41,926 - 125,587)	143,250 ( $\pm$ 116,397) (28,291 - 278,050)	133,330 (47,156 - 239,345)	0,252
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	26,914 ( $\pm$ 18,465) (5,637 - 71,134)	22,429 (13,575 - 34,653)	72,499 ( $\pm$ 89,486) (5,054 - 202,245)	41,348 (13,850 - 131,148)	0,560

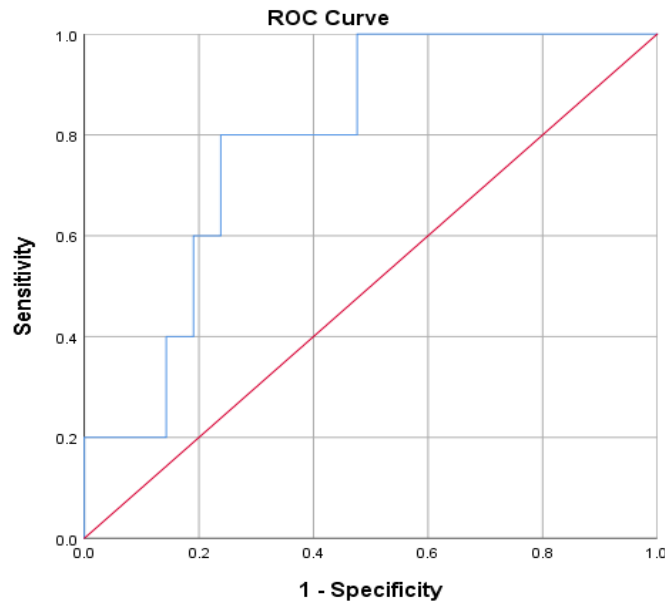
**4.5. İVK:** IL-8 (p=0,242), eotaksin (p=1,0), TARC (p=0,978), MCP-1 (p=1,0), MIP-1 $\alpha$  (p=0,877), MIG (p=0,198), ENA-78 (p=0,272), MIP-3 $\alpha$ (p=0,049), GRO $\alpha$  (p=1,0), I-TAC (p=0,113), MIP-1 $\beta$  (p=0,249) için grup ortancaları arasında anlamlı fark gözlenmezken IP-10 (p=0,031) için anlamlı fark mevcuttu (Tablo 4.7). Hastalarının 4'ü evre 4, 3'ü evre 1 İVK olarak değerlendirildi.

**Tablo 4.7.** İVK saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

	İVK olmayan (n=22)		İVK olan (n=7)		p
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	341,92 ( $\pm$ 436,87) (59,44 - 1941,70)	183,68 (96,13 - 403,87)	1629,68 ( $\pm$ 3153,27) (104,34 - 8046,01)	340,54 (148,25 - 798,42)	0,24 2
<b>IP-10</b>	176,12 ( $\pm$ 101,63) 38,32 - 418,31)	<b>143,43</b> (125,05 - 238,66)	447,70 ( $\pm$ 361,54) (110,07 - 1064,49)	<b>256,72</b> (182,08 - 813,69)	<b>0,03</b> <b>1</b>
<b>Eotaksin</b>	179,45 ( $\pm$ 118,15) (32,11 - 489,06)	136,90 (88,72 - 239,03)	392,97 ( $\pm$ 671,52) (43,43 - 1901,61)	131,36 (87,89 - 331,88)	1,0
<b>TARC</b>	298,06 ( $\pm$ 222,25) (48,03 - 730,92)	223,64 (113,44 - 515,43)	431,01 ( $\pm$ 600,62) (34,02 - 1762,15)	225,70 (128,20 - 405,93)	0,97 8
<b>MCP-1</b>	818,73 ( $\pm$ 1502,80) (73,74 - 7113,45)	444,22 (148,77 - 804,08)	471,08 ( $\pm$ 270,14) (126,79 - 878,67)	434,76 (404,91 - 510,25)	1,0
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	88,55 ( $\pm$ 58,38) (11,90 - 203,29)	85,85 (47,58 - 111,17)	115,31 ( $\pm$ 120,63) (26,12 - 330,33)	39,22 (30,00 - 231,13)	0,87 7
<b>MIG</b>	806,645 ( $\pm$ 1436,187) (55,650 - 6634,602)	421,074 (242,799 - 634,270)	2067,007 ( $\pm$ 1997,806) (144,828 - 5316,422)	1627,437 (310,645 - 3774,034)	0,19 8
<b>ENA-78</b>	247,465 ( $\pm$ 222,089) (12,619 - 922,811)	186,305 (123,215 - 292,483)	441,294 ( $\pm$ 347,757) (49,957 - 954,817)	431,157 (111,604 - 773,043)	0,27 2

<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	379,729 ( $\pm$ 596,588) (13,046 - 2193,221)	123,042 (74,064 - 236,317)	1035,521 ( $\pm$ 1255,788) (130,030 - 3208,902)	556,917 (306,237 - 975,517)	0,04 9
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	408,319 ( $\pm$ 747,415) (16,374 - 3226,154)	217,125 (85,980 - 256,624)	300,846 ( $\pm$ 323,408) (57,560 - 713,083)	73,649 (69,269 - 590,668)	1,0
<b>I-TAC</b>	73,388 ( $\pm$ 54,969) (12,514 - 196,753)	57,253 (28,291 - 99,561)	141,096 ( $\pm$ 98,197) (18,516 - 278,050)	169,429 (44,685 - 210,336)	0,11 3
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	26,288 ( $\pm$ 19,478) (5,054 - 71,134)	18,379 (11,649 - 34,653)	57,202 ( $\pm$ 67,462) (6,094 - 202,245)	23,987 (21,122 - 64,273)	0,24 9

IP-10 için ROC analizi ile tespit edilen AUC 0.790 (%95 CI 0.0602-0.979) (şekil 4.3); İVK tahmini için %80 duyarlılık ve %76.2 seçicilik ile saptanan eşik değeri ise 271 pg/ml'dir.



Şekil 4.3. IP-10 düzeyi ile İVK'nın tahmin edilmesini gösteren ROC eğrisi

**4.6. PVL:** IL-8 (p=0,310), IP-10 (p=0,389), eotaksin (p=0,607), TARC (p=0,642), MCP-1 (p=0,723), MIG (p=0,262), ENA-78 (p=0,973), MIP-3 $\alpha$ (p=0,446), GRO $\alpha$  (p=0,497), I-TAC (p=1,0), MIP-1 $\beta$  (p=0,223) için grup ortancaları arasında anlamlı fark gözlenmezken MIP-1 $\alpha$  (p=0,039) da fark mevcuttu (Tablo 4.8). ROC analizinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

**Tablo 4.8.** PVL saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

	PVL olmayan (n=23)		PVL olan (n=4)		P
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	311,89 (±410,23) (59,44 - 1941,70)	179,59 (105,76 - 322,26)	583,76 (±431,98) (86,49 - 866,36)	798,42 (86,49 - 866,36)	0,310
<b>IP-10</b>	194,54 (±114,57) (38,32 - 478,08)	149,50 (127,16 - 238,66)	344,49 (±325,09) (63,06 - 813,69)	250,60 (153,77 - 535,21)	0,389
<b>Eotaksin</b>	179,20 (±111,61) (32,11 - 489,06)	143,58 (89,20 - 239,03)	157,93 (±136,83) (77,01 - 362,49)	96,12 (82,45 - 233,42)	0,607
<b>TAR C</b>	371,09 (±379,85) (48,03 - 1762,15)	227,22 (129,32 - 525,47)	255,80 (±202,71) (56,75 - 505,39)	230,53 (93,54 - 418,06)	0,642
<b>MCP-1</b>	808,90 (±1468,79) (73,74 - 7113,45)	424,57 (148,77 - 878,67)	542,00 (±157,87) (434,76 - 723,28)	467,95 (434,76 - 723,28)	0,723
<b>MIP-1α</b>	76,20 (±57,91) (11,90 - 203,29)	48,06 (33,89 - 105,83)	186,01 (±125,02) (111,17 - 330,33)	116,52 (111,17 - 330,33)	<b>0,039</b>
<b>MIG</b>	829,026 (±1408,909) (55,650 - 6634,602)	405,727 (298,938 - 612,331)	2318,385 (±2321,001) (72,255 - 5316,422)	1942,432 (527,092 - 4109,679)	0,262
<b>ENA-78</b>	276,020 (±228,701) (12,619 - 922,811)	188,079 (138,296 - 407,978)	347,591 (±409,633) (90,997 - 954,817)	172,276 (101,301 - 593,882)	0,973
<b>MIP-3α</b>	331,261 (±505,920) (15,232 - 2193,221)	133,295 (75,605 - 306,237)	1629,550 (±1598,252) (13,046 - 3208,902)	1666,701 (13,046 - 3208,902)	0,446
<b>GRO α</b>	434,733 (±732,093) (16,374 - 3226,154)	219,237 (85,980 - 332,059)	152,408 (±171,306) (34,646 - 348,929)	73,649 (34,646 - 348,929)	0,497
<b>I-TAC</b>	88,940 (±70,328) (12,514 - 278,050)	65,887 (41,926 - 137,907)	85,823 (±79,174) (19,380 - 200,639)	61,637 (38,317 - 133,330)	1,0
<b>MIP-1β</b>	26,364 (±18,926) (5,054 - 71,134)	21,884 (11,649 - 34,653)	75,526 (±86,630) (16,071 - 202,245)	41,894 (19,904 - 131,148)	0,223

**4.7. ROP:** ROP tedavisi gerektiren hastaların kord kanındaki kemokin düzeyleri incelendi. Bu grupta sadece 4 hasta vardı. IL-8 (p=0,056), IP-10 (p=0,295), eotaksin (p=0,096), TARC (p=0,852), MCP-1 (p=0,803), MIP-1α (p=0,785), MIG (p=0,210), ENA-78 (p=0,803),

GRO $\alpha$  (p=0,496), I-TAC (p=0,858), MIP-1 $\beta$  (p=0,369) için grup ortancaları arasında anlamlı fark gözlenmezken MIP-3 $\alpha$ 'da (p=0,031) fark mevcuttu (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Tedavi gereken ROP saptanan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

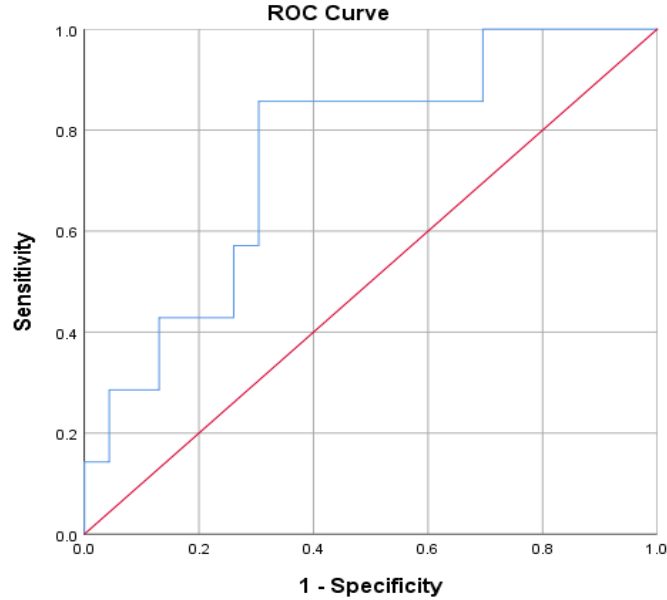
	ROP olmayan (n=21)		ROP tedavisi alan (n=4)		p
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	293,60 ( $\pm$ 416,16) (59,44 - 1941,70)	166,10 (95,42 - 287,52)	607,25 ( $\pm$ 323,75) (148,25 - 866,36)	707,20 (382,11 - 832,39)	0,056
<b>IP-10</b>	190,89 ( $\pm$ 120,56) (38,32 - 478,08)	143,43 (125,05 - 238,66)	208,87 ( $\pm$ 49,96) (152,19 - 256,72)	213,28 (167,14 - 250,60)	0,295
<b>Eotaksin</b>	196,32 ( $\pm$ 115,44) (44,13 - 489,06)	186,79 (104,28 - 245,02)	90,93 ( $\pm$ 49,51) (32,11 - 150,26)	90,68 (54,56 - 127,30)	0,096
<b>TARC</b>	379,76 ( $\pm$ 390,38) (48,03 - 1762,15)	226,46 (124,33 - 527,76)	272,65 ( $\pm$ 150,94) (56,75 - 405,93)	313,96 (176,97 - 368,33)	0,852
<b>MCP-1</b>	836,23 ( $\pm$ 1495,98) (73,74 - 7113,45)	444,22 (197,98 - 804,08)	465,25 ( $\pm$ 326,89) (79,60 - 878,67)	451,36 (257,18 - 673,31)	0,803
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	81,63 ( $\pm$ 60,54) (11,90 - 203,29)	70,77 (36,78 - 105,83)	77,40 ( $\pm$ 42,54) (33,83 - 116,52)	79,62 (40,95 - 113,85)	0,785
<b>MIG</b>	827,941 ( $\pm$ 1450,181) (55,650 - 6634,602)	399,236 (242,799 - 633,610)	1201,960 ( $\pm$ 1166,738) (310,645 - 2902,935)	797,130 (461,488 - 1942,432)	0,210
<b>ENA-78</b>	263,196 ( $\pm$ 222,684) (12,619 - 922,811)	186,305 (138,296 - 297,314)	245,223 ( $\pm$ 232,738) (90,997 - 588,437)	150,728 (101,301 - 389,145)	0,803
<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	308,287 ( $\pm$ 514,352) (13,046 - 2193,221)	123,042 (74,064 - 236,317)	1425,591 ( $\pm$ 1347,596) (130,030 - 3208,902)	1181,716 (413,381 - 2437,802)	<b>0,031</b>
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	432,120 ( $\pm$ 744,622) (16,374 - 3226,154)	221,348 (85,980 - 332,059)	236,708 ( $\pm$ 319,754) (34,646 - 713,083)	99,551 (54,148 - 419,268)	0,496
<b>I-TAC</b>	85,450 ( $\pm$ 69,507) (12,514 - 278,050)	62,376 (41,926 - 125,587)	76,221 ( $\pm$ 65,083) (19,380 - 169,429)	58,038 (34,718 - 117,725)	0,858
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	26,088 ( $\pm$ 19,492) (5,054 - 71,134)	18,379 (11,649 - 34,653)	33,004 ( $\pm$ 18,197) (21,122 - 60,051)	25,422 (22,429 - 43,580)	0,369

**4.8. Mortalite:** Çalışma sırasında sekiz hasta eksitus oldu. MIP-1 $\alpha$  (p=0,271) normal dağıldığı için t-testi ile incelendi ve fark saptanmadı. Varyansların homojenliği Levene testi ile de incelendi. IP-10 (p=0,454), eotaksin (p=0,685), TARC (p=0,912), MCP-1 (p=0,860), MIG (p=0,580), ENA-78 (p=0,749), MIP-3 $\alpha$  (p=0,273), GRO $\alpha$  (p=0,781), I-TAC (p=0,188), MIP-1 $\beta$  (p=0,454) için grup ortancaları arasında anlamlı fark gözlenmezken IL-8 (p=0,048) için fark mevcuttu. IL-8 için yapılan ROC analizinde AUC 0,752 (%95CI 0,553-0,950) olarak tespit edildi (Şekil 4.8). Eşik değeri 257,96 olarak (%95,7 duyarlılık ve %69,6 seçicilik ile) belirlendi.

**Tablo 4.10.** Eksitus olan ve olmayan hastaların kord kanı kemokin düzeyleri

	Taburcu olan (n=24)		Eksitus olan (n=8)		p
	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	Ortalama (SD) (min - max)	Ortanca (IQR 25-75)	
<b>IL-8</b>	343,02 ( $\pm$ 422,58) (59,44 - 1941,70)	179,59 (104,34 - 485,47)	1557,94 ( $\pm$ 2879,15) (110,14 - 8046,01)	411,55 (263,14 - 1036,93)	<b>0,048</b>
<b>IP-10</b>	192,31 ( $\pm$ 113,82) (38,32 - 478,08)	149,50 (126,11 - 250,60)	368,11 ( $\pm$ 366,41) (71,45 - 1064,49)	246,22 (113,85 - 544,40)	0,454
<b>Eotaksin</b>	173,10 ( $\pm$ 111,71) (32,11 - 489,06)	134,41 (88,96 - 237,67)	402,58 ( $\pm$ 622,96) (43,43 - 1901,61)	148,82 (85,62 - 403,37)	0,685
<b>TARC</b>	301,03 ( $\pm$ 208,49) (48,03 - 730,92)	227,22 (119,34 - 505,39)	453,95 ( $\pm$ 573,06) (34,02 - 1762,15)	248,46 (129,27 - 540,00)	0,912
<b>MCP-1</b>	787,98 ( $\pm$ 1406,01) (73,74 - 7113,45)	439,49 (173,38 - 841,38)	507,14 ( $\pm$ 299,29) (126,79 - 1008,43)	476,45 (325,75 - 628,95)	0,860
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	83,79 ( $\pm$ 55,83) (11,90 - 203,29)	78,31 (38,00 - 113,34)	139,21 ( $\pm$ 117,35) (26,12 - 330,33)	123,56 (30,00 - 231,13)	0,271
<b>MIG</b>	911,909 ( $\pm$ 1418,214) (55,650 - 6634,602)	436,420 (259,556 - 981,928)	1730,601 ( $\pm$ 2016,885) (144,828 - 5316,422)	567,130 (230,425 - 3394,223)	0,580
<b>ENA-78</b>	253,202 ( $\pm$ 221,158) (12,619 - 922,811)	183,174 (117,410 - 294,899)	386,172 ( $\pm$ 354,681) (49,957 - 954,817)	308,714 (57,859 - 675,730)	0,749
<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	484,145 ( $\pm$ 805,650) (13,046 - 3208,902)	133,295 (74,835 - 421,967)	586,970 ( $\pm$ 495,934) (78,732 - 1340,614)	514,005 (98,948 - 975,517)	<b>0,031</b>
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	392,945 ( $\pm$ 706,699) (16,374 - 3226,154)	202,513 (71,459 - 294,342)	250,004 ( $\pm$ 211,357) (57,560 - 590,668)	189,716 (79,626 - 392,740)	0,781

<b>I-TAC</b>	75,887 ( $\pm 55,319$ ) (12,514 - 196,753)	59,815 (35,109 - 112,574)	130,154 ( $\pm 95,604$ ) (18,516 - 278,050)	123,476 (43,369 - 205,488)	0,188
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	27,384 ( $\pm 19,484$ ) (5,054 - 71,134)	22,429 (12,612 - 36,752)	52,126 ( $\pm 64,696$ ) (6,094 - 202,245)	24,739 (14,831 - 64,764)	0,454



**Şekil 4.4.** Mortalitenin IL-8 düzeyine göre tahmin edilmesini gösteren ROC eğrisi

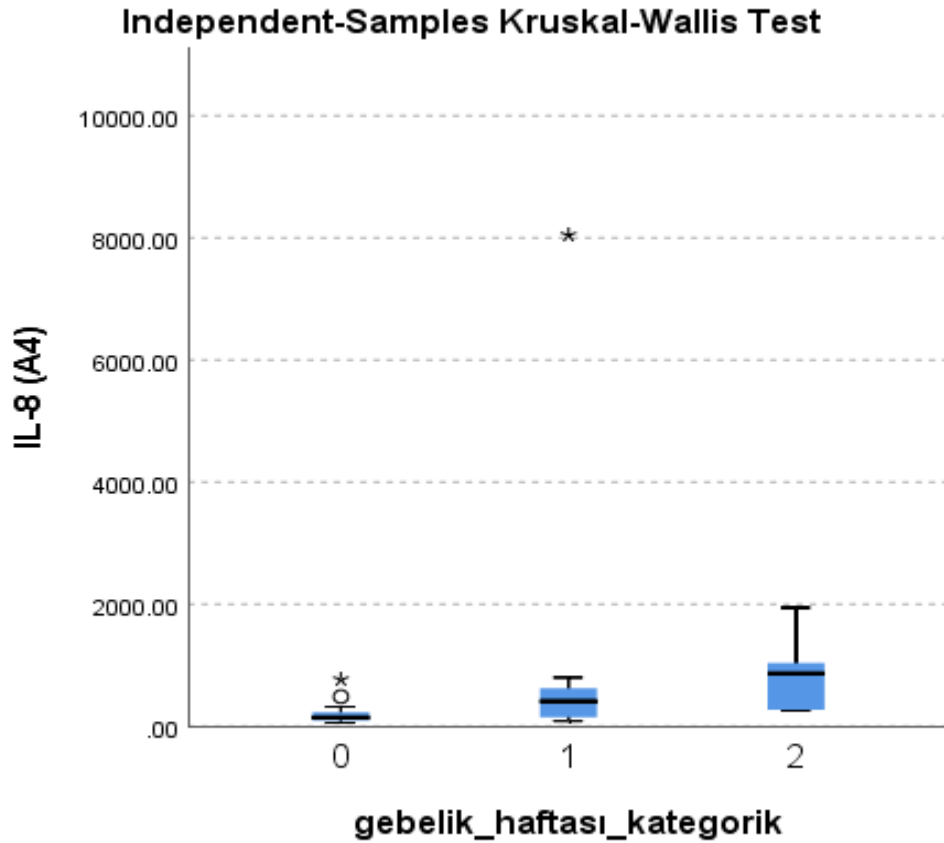
#### 4.9. Gebelik Haftalarına Göre Kemokin Düzeyleri:

Kemokin düzey analizi yapılan hastaların gebelik haftası 25 ve altında olan 6 hasta, gebelik haftası 26 ila 28 olan 9 hasta ve gebelik haftası 29 ve üzeri olan 17 hasta olacak şekilde hastalar gebelik haftasına göre üç kategoriye ayrıldı. Gebelik haftası kategorilerine göre kemokin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4.9.1). IP-10 ( $p=0.891$ ), eotaksin ( $p=0.168$ ), TARC ( $p=0.084$ ), MCP-1 ( $p=0.948$ ), MIP-1 $\alpha$  ( $p=0.617$ ), MIG ( $p=0.625$ ), ENA-78 ( $p=0.317$ ), MIP-3 $\alpha$  ( $p=0.078$ ), GRO $\alpha$  ( $p=0.247$ ), I-TAC ( $p=0.352$ ), MIP-1 $\beta$  ( $p=0.236$ ) için fark saptanmazken IL-8 ( $p=0.008$ ) anlamlı olarak farklıydı (Şekil 4.9).

**Tablo 4.11.** Gebelik haftası kategorilerine göre kemokin düzeyleri

	$\geq 29$ gebelik haftası	26-28 gebelik haftası	$\leq 25$ gebelik haftası	p
<b>IL-8</b>	<b>145,95</b> (94,68 - 231,36)	<b>411,55</b> (148,25 - 622,18)	<b>866,36</b> (269,53 - 1036,93)	0,008
<b>IP-10</b>	143,43 (125,05 - 311,04)	182,08 (130,41 - 256,72)	195,64 (117,63 - 275,10)	0,891
<b>Eotaksin</b>	186,79 (104,28 - 245,02)	150,26 (104,34 - 331,88)	88,31 (77,01 - 133,19)	0,168

<b>TARC</b>	233,34 (124,33 - 568,91)	317,18 (203,82 - 405,93)	118,94 (56,75 - 179,73)	0,084
<b>MCP-1</b>	404,91 (197,98 - 946,37)	476,45 (409,24 - 763,68)	467,95 (148,77 - 628,95)	0,948
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	70,77 (36,78 - 115,50)	66,96 (33,83 - 116,52)	117,37 (40,27 - 193,48)	0,617
<b>MIG</b>	421,074 (279,247 - 984,132)	392,745 (226,041 - 741,514)	819,068 (297,457-3014,412)	0,625
<b>ENA-78</b>	186,305 (123,215 - 297,314)	232,947 (156,722 - 588,437)	117,920 (59,071 - 186,270)	0,317
<b>MIP-3<math>\alpha</math></b>	123,042 (82,318 - 236,255)	300,561 (37,555 - 626,824)	1340,614 (975,517-1666,701)	0,078
<b>GRO<math>\alpha</math></b>	221,348 (69,269 - 256,624)	283,027 (102,540 - 651,876)	107,251 (57,560 - 171,147)	0,247
<b>I-TAC</b>	54,165 (28,291 - 137,907)	69,397 (57,253 - 169,429)	64,024 (19,380 - 84,456)	0,352
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	18,019 (10,748 - 32,054)	22,645 (18,913 - 56,860)	37,897 (23,736 - 65,255)	0,236



**Şekil 4.5.** IL-8 düzeyinin gebelik haftası kategorilerine göre dağılımı

## 5. TARTIŞMA:

IVK, PVL, ROP, NEK, BPD, RDS gibi prematürite hastalıkları multifaktöriyel olarak gelişmekle beraber hem antenatal hem postnatal bir çok faktör patogenezerinde rol oynamaktadır. Antenatal dönemde başlayan oksidatif stresin prematürelige ve prematüre sorunlarına neden olabildiği düşünülmektedir. Bu çalışmada antenatal oksidatif stres ve inflamasyonu belirlemek üzere kord kanından ölçülen kemokin düzeyleri kullanılmıştır. Kemokin düzeyleri ve prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda IL-8 düzeyleri gebelik haftasına göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Otsubo ve arkadaşlarının (7) intrauterin inflamasyon ve neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmasında küçük prematüre bebeklerde, termlere göre IL-8 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise enfeksiyonu olan prematüre bebeklerin kord kanındaki IL-8 düzeyleri, gebelik yaşı aynı olan fakat enfeksiyonu olmayan yaşlıtlarının düzeyleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanması, küçük gebelik haftalarında tespit edilmiş olan yüksek IL-8 düzeylerinde enfeksiyonun etkisinin de olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekliliğini göstermektedir (32). Nitekim Dembenski ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir araştırmada enfekte olmayan 99 hasta çalışmaya alınmış (prematüre olan 28 hasta vardır) ve gebelik yaşı ile IL-8 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada prematüre bebeklerde kord kanı konsantrasyonlarının ortanca değerini 106 pg/ml olarak saptarken term bebeklerde 176 pg/ml olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda taburcu edilmiş olan hastaların düzeylerinin 179 pg/ml ile Dembinski ve arkadaşlarının enfekte olmayan bebeklerde tespit ettikleri konsantrasyonlara yakinken, eksitus olanlarda bu değer 411 pg/ml kadar yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum eksitus olanların tespit edilemeyen bir enfeksiyona sahip olabileceğini düşündürmekle beraber, hastalar arasında kesin koryoamniyonit tanısı olan sadece iki hasta bulunmaktadır. Enfeksiyon dışında veya sessiz enfeksiyon varlığında ortaya çıkmış olan inflamasyon ve oksidatif stres nedeni ile de IL-8 düzeylerinin yükselebildiği bilinmektedir. Kord kanındaki IL-8 düzeylerinin eksitus olanlarda bu kadar yüksek olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki mortalitelerin antenatal dönemde başlamış olan inflamasyon ile ne kadar ilişkili olduğunu göstermektedir.

IL-8 proinflamatuvar CC kemokin sınıfına aittir ve ağırlıklı olarak monositler tarafından sentezlenir. Aktif formu, nötrofil granülositlerini etkili bir şekilde aktive ederek miyeloperoksidazın kemotaksisinin ve sentezinin devamlılığını sağlamaktadır (33). Yenidoğan döneminde bakteriyel enfeksiyonların erken bir göstergesi olarak kullanılabileceği, amniyotik sıvıdaki IL-8 düzeyleri ise intraamniyotik inflamasyonun bir belirteci olabileceği düşünülmüştür (34-36).

IL-8 düzeyleri ve prematüre hastalıkları arasındaki ilişkileri incelediğimizde aslında bütün morbiditeler için IL-8'in kord kanındaki düzeylerinin daha yüksek olduğu dikkat çekicidir. Fakat istatistiksel olarak sadece BPD'li hastalarda fark saptanmıştır. Munshi ve arkadaşlarının (37) yaptığı bir çalışmada 32 hafta altında olan 56 bebeğin trakeal aspiratlarından 1, 3, 5 ve 7. günlerde IL-8 düzeyleri ölçülmüş, 1 ve 3. günlerdeki IL-8 düzeyi BPD olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu sitokinin akciğerlerde akut inflamatuvar kaskatta rol aldığı ve erken bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamız da IL-8 düzeyinin BPD ile ilişkisini desteklemekte ve hatta kord kanındaki yüksekliğin bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bunu destekleyen bir başka çalışma Rocha ve arkadaşları (38) tarafından yapılmış, gebelik haftası 30 hafta ve altında olan prematüre bebeklerin kord kanından IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri ölçülmüş ve IL-8 düzeylerinin yükseliğinin orta ve ağır BPD veya mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

NEK düzeyleri ve IL-8 arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiş ve NEK olan hastalarda 60 günlük mortalite oranları ile IL-8 düzeyleri korele olarak bulunmuştur (39). Her ne kadar bizim çalışmamızda da grup ortanca değerleri NEK olan hastalarda yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni NEK olan hasta sayısının az olması ve evre 3 NEK olan sadece iki hasta bulunmasından kaynaklanabildiği düşünülmektedir.

IL-8 düzeylerinin aynı zamanda prematüre bebeklerde beyaz cevher gelişimini de etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Sullivan ve arkadaşları IL-8 düzeylerini kord kanında ve postanatal 5.günde ölçmüş ve daha sonra hastaları postmenstrual 38 ile 44.haftalarda değerlendirmişlerdir. İncelemelerinde beyaz cevher iskeleti boyunca değişen nöronal yoğunluk indeksi ile IL-8 arasında ilişki saptamışlardır. IL-8, G-proteinine bağlı reseptörler CXCR1 ve CXCR2 yoluyla hedef hücrelere bağlanır ve bu reseptörler SSS boyunca eksprese edilir ve hücre göçü, çoğalması ve farklılaşması, oligodendrosit olgunlaşması, aksonal büyüme ve sinaptik plastisite dahil olmak üzere önemli nörogelişimsel süreçlerle ilişkilidir. Bu nedenle inflamasyon sonrası yükselen IL-8 düzeylerinin beyaz cevher dismatürasyonuna neden olabildiği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda, IL-8 düzeylerinin beyaz cevher üzerine etkisi sadece USG ile tespit edilmiş PVL olan ve olmayanlar arasındaki fark araştırılarak yapılmıştır. İki grup farklı görünmekle birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Fakat her hastanın kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarının bulunmaması beyaz cevherdeki dismatürasyonun bazı hastalarda tespit edilemediğini de düşündürebilmektedir.

IP-10 düzeyleri ile prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, IP-10 yüksekliği İVK için anlamlı olarak farklı bulunmuştur. IP-10, CXC kemokin süper ailesine ait bir kemokindir (41, 42). Bu kemokin ailesinin üyelerinin bir özelliği, proinflamatuvar özelliklere

sahip olmaları ve yara iyileşmesi, iskemi ve neoplazi gibi durumlarda anjiyogenezin modülatörleri olarak görev yapmalarıdır. IP-10, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , virüsler ve mikrobiyal ürünler gibi proinflamatuvar uyarılar tarafından indüklenebilir. Aynı zamanda IP-10'un in vitro ve in vivo olarak güçlü anti-anjiyogenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (42). İVK'da artış saptanmasının nedeni de IP-10'nun bu güçlü anti-anjiyogenik etkisi ile açıklanabilir. Bilindiği gibi intravasküler kanama prematüre bebeklerde özellikle germinal matriksteki damarların destek dokularının immatür olması nedeni ile sık görülmektedir. İnflamasyonun IP-10 seviyelerinde artışa neden olarak vasküler yapıların matürasyonun gecikmesine neden olabileceği ve bu durumun da İVK'yı kolaylaştırabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda ise İVK tahmini için saptanan eşik değer ise 271 pg/mL'dir. Daha önceden geç başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında belirteç olarak araştırıldığı ve IP-10 eşik değeri (%93 duyarlılık, %89 özgüllük ile) 1250 pg/mL olarak bulunduğu bilinmektedir (43).

Çalışmamızda eotaksin düzeyleri ile BPD veya diğer morbiditeler ile anlamlı bir fark bulunmamıştır. Eotaksin eozinofillere spesifik olan güçlü bir kemokindir (44). Eozinofili ve eozinofil aktivasyonunun BPD'nin ciddiyeti ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir (45). Hayatın ilk gününde ölçülen Eotaksin-1'in de benzer şekilde BPD/ölüm riski taşıyan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin belirlenmesinde anlamlı olarak bulunduğu çalışmalar vardır (46). Bunun nedeninin, Eotaksin-1'in gelişmekte olan akciğerde hava yolu epitel proliferasyonunu ve akut inflamatuvar akciğer hasarını düzenlemesindeki rolü olarak düşünülmüştür. Diğer taraftan Nascimento ve arkadaşlarının (45) yaptığı bir çalışmada yaşamın 36-48.saatleri arasında alınan kan örneklerinden bakılan eotaksin düzeyleri BPD olmayan grupta daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. Bizim çalışmamızda bir ilişki gösterilememiştir.

Prematüre doğum ile kemokin profili arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada prematüre doğum yapan, prematüre doğum tehlikesi olan ve zamanında doğum yapan gebelerden kan serum TARC düzeyleri ölçülmüş ve prematüre doğum yapanlarda diğer iki gruba göre yüksek tespit edilmiştir (47). Bu sonuç nedeni ile TARC'ın inflamatuvar sürece dahil olabileceği ve hamilelik sırasında sessiz inflamasyonun potansiyel belirteçleri olabileceği düşünülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda TARC düzeyleri ile morbiditeler arasındaki herhangi bir fark tespit edilmemiştir. TARC timusta eksprese edilir ve dendritik hücreler, endotel hücreleri, keratinositler ve fibroblastlar tarafından üretilir (48). TARC'ın atopik dermatit ve bronşiyal astım gibi alerjik hastalıklarda önemli bir rolü vardır. Atopik dermatitli hastalarda yüksek serum TARC konsantrasyonları gözlenir ve konsantrasyonu hastalık aktivitesiyle yakından ilişkilidir. Serum TARC konsantrasyonlarının ölçümü, atopik dermatitin hastalık aktivitesini yansıtan yararlı bir belirteç olarak klinik olarak gösterilmiştir (49).

Otsubo ve arkadaşlarının (7) intrauterin inflamasyon ve neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada küçük prematüre bebeklerde, termlere göre MCP-1 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda MCP-1 düzeyleri ile gebelik haftaları arasında veya morbiditeler ile ilişkili herhangi bir fark saptanmamıştır. MCP-1, CC kemokin ailesinin bir üyesidir ve inflamasyon bölgelerinde spesifik inflamatuvar hücre tiplerinin birikimini düzenler. MCP-1 uterus kontraktilesini artırarak, hücre dışı matriks yıkımını artırarak veya desidua/membranları aktive ederek doğum sırasında da rol oynayabilir (50). Hem term hem de preterm doğumun başlamasından önce makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin serviks ve miyometriuma geldiği bilinmektedir. MCP-1, lökosit-endotelyal hücre adezyonunu indükleyerek ve transendotelyal göçü teşvik ederek monositleri/makrofajların yanı sıra eozinofilleri, bazofilleri ve mast hücrelerini inflamasyon alanlarına çekme kapasitesine sahiptir. MCP-1'in doğumdaki rolü muhtemelen bu işlevi ile bağlantılıdır. MCP-1 aynı zamanda makrofaj aktivasyonu için gereken uyarının oluşturulmasında rol oynar. Aktive edilmiş makrofajlar uterusun kontraktilesini artıran ve hücre dışı matriksin bozulmasına katılan prostaglandinleri (PGE2 dahil) üretmektedir. Otsubo ve arkadaşlarının (7) PDA'sı olan bebeklerde de MCP-1 düzeylerini yüksek bulması belki de prostoglandin yapımına olan katkısı olabilir. Fakat bizim çalışmamızda bunu destekleyen bir bulgu yoktur. Makrofajlar ayrıca MCP-1'in uyarısına yanıt olarak matriks metalloproteinazlar (MMP) üretir ve salgılar. Son kanıtlar, MMP-1 ve MMP-9 gibi MMP'lerin artan seviyelerini doğum öncesi ve EMR ile ilişkilendirmiştir. MCP-1 tarafından eozinofillerin, bazofillerin ve mast hücrelerinin aktivasyonu aynı zamanda kendi başına doğrudan uterotonik etki yaratan histamin salınımına da yol açmaktadır. İntraamniyotik enfeksiyon olsa da olmasa da erken doğum yapan kadınların amniyotik sıvısında MCP-1 arttığı gösterilmiştir (50). Bu bulguyu destekleyen bir çalışma da Çin'de yapılmıştır (51). MCP-1 polimorfizminin (MCP-1G-2518A) spontan prematüre doğum ile ilişkisi saptanmıştır. Fakat daha sonra yapılan prospektif bir çalışmada mid-trimesterde amniyosentez yapılan gebelerde MCP-1 düzeyleri çalışılmış ve prematüre doğum ile ilişkisi araştırılmış fakat fark saptanmamıştır (52).

Bizim çalışmamızda RDS veya BPD olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında MIP-1 $\alpha$  düzeyleri yüksek görünmekle beraber herhangi bir istatistiksel fark mevcut değildir. Murch ve arkadaşlarının (53) yaptığı bir çalışmada RDS olan 30 hastada bronkoalveoler lavaj yapılarak, MIP-1 $\alpha$  konsantrasyonları ölçülmüş ve BPD geliştirenlerde daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Bunu destekleyen bir başka çalışmada da MIP-1 $\alpha$  üretimi gösterilen akut akciğer hasarı olan sıçan modellerinde, anti-MIP-1 $\alpha$  tedavisinin hem doku hasarını hem de lokal TNF- $\alpha$  üretimini belirgin şekilde azalttığı tespit edilmiştir (54). MIP-1 $\alpha$ , enfeksiyon veya inflamasyon

sırasında hücreler tarafından üretilen inflamatuvar bir kemokindir (55). Güçlü kemotaktik özellikler sergileyen CC kemokin ailesine aittir. Otsubo ve arkadaşlarının (7) çalışmasında küçük prematüre bebeklerde, termlere göre MIP-1 $\alpha$  seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda prematüre bebekler kendi içinde karşılaştırılmış ve fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada PDA, BPD ve RDS için anlamlı farklılık saptanırken bizim çalışmamızda bu gruplar arasında MIP-1 $\alpha$  seviyelerinde fark mevcut değildir.

Çalışmamızda MIP-1 $\alpha$  düzeylerinde PVL olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu fark literatürde daha önce gösterilmemiştir. Antenatal inflamasyonun bunda etkili olduğu düşünülmektedir. Boven ve arkadaşları (56), monosit ve lenfositlerin beyin parankimine infiltrasyonu, oligodendrositlerin yıkımı ve miyelin kaybıyla karakterize demiyelinizan bir hastalık olan multipl sklerozu olan hastaları dahil ettikleri çalışmalarında, hastalığın patogeneğinde kemokinler, monositlerin ve T hücrelerinin göçünde önemli bir rol oynadığından, ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu tekniklerini kullanarak beyin dokusunda CC kemokinleri MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  ve RANTES'in ekspresyonlarını araştırmışlardır. Multipl sklerozlu hastalarının beyin dokusunda hem MIP-1 $\beta$ 'nin hem de RANTES'in anlamlı derecede yüksek olduğu bulmuşlardır. Ayrıca MIP-1 $\alpha$ 'da da anlamlı olmasa da artış görmüşlerdir. İmmünohistokimya analizlerinde MIP-1 $\alpha$  ve MIP-1 $\beta$  immünoaktivitesinin ağırlıklı olarak miyelin bozunma ürünlerini içeren perivasküler ve parankimal makrofajlarda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Beyin dokusundaki MIP-1 $\alpha$ 'nın oligodendrositlerin yıkımını göstermesi, PVL varlığında da benzer sebepler ile MIP-1 $\alpha$ 'da artış görülebildiğini açıklayabileceğini düşünmüştür.

Çalışmamızda MIG konsantrasyonları ile BPD arasında ilişki tespit edilememiştir. Kaneko ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada (57) prematüre bebeklerde serum sitokin konsantrasyonları değerlendirilmiş ve koryoamniyotit ilişkili BPD'si olanlarda 0. gün MIG konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda böyle bir fark yoktur. MIG, CXC alt ailesinin bir üyesi olan, aktive edilmiş T hücrelerinin enfeksiyon bölgelerine toplanmasında önemli olan inflamatuvar bir kemokindir (58). MIG, Th1 ve Th2 polarizasyonunu artırır, Th1 hücrelerini çeker ve Th2 göçünü engellemektedir.

ENA-78 düzeyleri ile morbiditeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ENA-78, CXC kemokinlerinin bir üyesidir ve güçlü bir kemokin ve nötrofil fonksiyonunun aktivatörü olarak görev yapar (59). Fetal inflamatuvar cevap sendromunun artmış neonatal morbidite ve mortaliteye neden olması nedeni ile Zaharie ve arkadaşları (60) hastaneye yatırılan 80 yenidoğanın ilk ve üçüncü gün ENA-78, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerine bakmışlar. ENA-78 çalışma grubunda daha yüksek bulunmuş (P=0,037) ve yaşamın ilk 3 gününde azaldığı

gözlenmiş. En yüksek ENA-78 değerleri ise İVK'sı olan yenidoğanlarda tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da İVK varlığında ENA-78 düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda tedavi gerektiren ROP'u olan hastaların kord kanında MIP-3 $\alpha$  düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. MIP-3 $\alpha$  düzeyleri ile prematürite morbiditeleri ile ilişkisi daha önce literatürde bildirilmemiştir. MIP-3 $\alpha$ , olgunlaşmamış dendritik hücrenin, T ve B hücresi kemotaksisinde görev alır ve amniyotik sıvının yapısında bulunur (61). Bu kemokinin seviyeleri terme yakın ve spontan doğum sırasında (term ve preterm) artar; bu da CCL20'nin doğum ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İntra-amniyotik enfeksiyonu olan hastalarda da bu kemokin miktarında dramatik artışlar görülmüştür (62). Prematüre doğum yapanlarda da serum konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (47).

Hayvan deneylerinde MIP-3 $\alpha$ 'nın sıçan astrositlerindeki proinflamatuvar sitokinler tarafından üretildiği, ancak hipotermi ile baskılandığı bulunmuştur (63). Ayrıca, sıçanlara anti-MIP-3 $\alpha$  antikorumun intraserebroventriküler uygulanması ile orta serebral arter tıkanıklığı uygulanan sıçan modellerinde, sıçan beyinlerindeki enfarktüsü önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, MIP-3 $\alpha$ 'nın iskemik beyindeki inflamatuvar basamaklarda önemli bir rol oynadığını ve hatta serebral iskemi için yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka çalışmada da yaş ilişkili makuler dejenerasyonun patofizyolojisinde yer alan sitokin ekspresyonunu tetikleyen durumlar araştırılırken, intravitreal amiloid-beta enjekte edilenlerde sitokin yapımı ve inflamatuvar yolağın arttığı gözlenmiştir (64). Enjeksiyon sonrası en fazla artış ise MIP-3 $\alpha$ 'da saptanmıştır. Hayvan deneylerindeki maküler inflamasyon sonucu intravitreal alanda artan, serebral hipoksi sonucunda serebral artışı gösteren MIP-3 $\alpha$ 'nın, göz patolojilerinde inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği bizim bulgularımız ile de desteklenmektedir.

Çalışmalarda enfekte olmayan preterm bebeklerde GRO $\alpha$  konsantrasyonlarının term sağlıklı yenidoğanlara göre daha yüksek olduğu ve sepsisli pretermdeki konsantrasyonlarının da pnömonisi olan veya enfekte olmayan prematürelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65). Bu bulgular inflamasyon ile ilişkili prematüre morbiditeler ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle beraber literatürde herhangi bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda da GRO $\alpha$  ile prematüre morbiditeleri arasında ilişki bulunmamıştır. GRO $\alpha$ , kemokin süper ailesi CXC(alfa)'nın bir üyesidir ve makrofajlar, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler ve keratinositler dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir (66). Bu kemokin kemoatraktan aktiviteye sahiptir ve intrauterin enfeksiyon sırasında nötrofil toplanmasına ve

aktivasyonuna katılabilir. GRO $\alpha$ , amniyotik sıvının ve kordon kanının fizyolojik bir bileşenidir. Amniyotik sıvıdaki GRO $\alpha$  konsantrasyonları gebelik yaşıyla birlikte artar. Hem preterm hem de term bebeklerde intrauterin enfeksiyonlarda, amniyotik sıvının GRO $\alpha$  konsantrasyonlarında artış görülmektedir. Bu durum GRO $\alpha$ 'nın, nötrofillerin amniyotik kaviteye toplanmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda I-TAC düzeyleri RDS olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde bu sonucu destekleyen bir bilgi bulunmamaktadır. Bose ve arkadaşları (67) tarafından BPD gelişimini tahmin etmek için kan konsantrasyonları incelenmiş fakat ilişki saptanmamıştır. I-TAC lökosit migrasyonunun bir faktörü olarak inflamasyon yerindeki aktif lenfositleri çeker (47). Amniyotik sıvıdaki I-TAC konsantrasyonunun, erken doğumun gelişmesinden önceki dönemde gebeliğin ikinci trimesterinde arttığı bulunmuştur. I-TAC ve MCP-4 konsantrasyonunun arttığı, erken doğum, membran rüptürü, plasental abrasyon ve servikal yetmezlik sonrası doğan çocuklarda gösterilmiştir. Bu komplikasyonların fetal inflamatuvar yanıt ile görülmesi muhtemel bir durumdur. Laudanski ve arkadaşları da (47) çalışmaları ile erken doğumu öngörmeye I-TAC'in rol oynayabileceğini doğrulamıştır.

Bizim çalışmamızda MIP-1 $\beta$  düzeyleri arasında prematüre morbiditeleri arasında fark saptanmamıştır. MIP-1 $\beta$  aktive edilmiş lökositler ve makrofajlar tarafından salgılanmaktadır. İn vitro çalışmalar ile MIP-1 $\beta$ 'nin, PI3K-Rac1 basamakları yoluyla oksidatif stres yoluyla monositler ve endotel hücreleri arasındaki hücre yapışma reaksiyonunu uyardığı gösterilmiştir (68). Bu bulgular MIP-1 $\beta$ 'nin, proinflamatuvar yanıt ve reaktif oksijen türlerinin uyarılması yoluyla prematüre komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini düşünülmüştür. Servikal yetmezliği olan ve amniyosentez yapılmış olan gebelerin amniyotik sıvıda bakılan MIP-1 $\beta$  konsantrasyonları 34 haftada önce spontan preterm doğum yapanlarda daha yüksek bulunmuştur (69). Bu durumun, MIP-1 $\beta$ 'nin inflamasyon göstergesi olmasında ve enfeksiyon ve/veya inflamasyonun, erken doğum riski, erken doğum veya erken membran rüptürü gibi sonuçlara neden olabileceği için gerçekleştirildiği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayısı az olması nedeni ile bazı alt grup analizler yapılamamıştır. Bir diğer faktör ise hastaların uzun dönem izlemlerinin olmayışı nörogelişimsel sonuçlarla ilişki kurulmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ileri çalışmalarla gözlem sayısının artırılması uygun olacaktır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmaya toplam 32 hasta dahil edildi. Ortalama doğum haftası 28,5 hafta ( $\pm 2,9$ ), ortalama doğum ağırlığı 1206 gram ( $\pm 78,2$ ) olarak saptandı.
- Kemokin düzey analizi yapılan hastaların gebelik haftası 25 ve altında olan, gebelik haftası 26 ila 28 olan ve gebelik haftası 29 ve üzeri olan hastaların kord kanındaki kemokin düzeylerinde IL-8 ( $p=0.008$ ) anlamlı olarak farklıydı.
- RDS olan ve olmayanlarda I-TAC düzeylerinin grup ortalamaları arasındaki fark anlamlıydı ( $p=0.014$ ). Yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.734 (%95 CI 0,558-0,910) olarak saptandı ve eşik değer ise %77,8 duyarlılık ve %71,4 seçicilik ile 55,709 olarak tespit edildi.
- IL-8 düzeylerinin ortancaları BPD olan ve olmayan grupta farklıydı ( $p=0,022$ ). IL-8 düzeyleri ile BPD arasındaki ilişkiyi gösteren ROC analizinde AUC 0,804 (seçicilik %100, duyarlılık %57,1) olarak saptandı. Bu bulgu, kord kanından IL-8 düzeylerinin ölçülerek BPD açısından riskli grup belirlenmesini ve böylece erken önlemlerin alınmasını sağlayabilecektir.
- İVK'sı olan ve olmayanlar arasında IP-10 ( $p=0,031$ ) düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu. IP-10 için ROC analizi ile tespit edilen AUC 0.790 (%95 CI 0.0602-0.979) (şekil 3); İVK tahmini için saptanan eşik değer (%80 duyarlı ve %76.2 seçicilik ile) 271 pg/ml'di. Bu bulgu, kord kanından IP-10 düzeylerinin ölçülerek İVK açısından riskli grup belirlenmesini ve böylece erken önlemlerin alınmasını sağlayabilecektir.
- PVL'si olan ve olmayanlar arasında MIP-1 $\alpha$  ( $p=0.039$ ) düzeyleri arasında fark mevcuttu.
- ROP olan ve olmayanlar arasında MIP-3 $\alpha$  ( $p=0.031$ ) düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı.
- Mortalitesi olanlarda IL-8 ( $p=0.048$ ) için anlamlı olarak daha yüksekti. Yapılan ROC analizinde AUC 0,752 (%95CI 0,553-0,950) olarak tespit edildi. Eşik değer 257,96 olarak (%95,7 duyarlılık ve %69,6 seçicilik ile) belirlendi. Bu bulgu kord kanından IL-8 düzeylerinin ölçülerek riskli grubun hemen belirlenebilmesini sağlayacaktır.
- NEK ve PDA'ya yönelik olarak kord kanından ölçülebilen herhangi bir belirteç tespit edilmemiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Falsaperla R, Lombardo F, Filasco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, ve ark. Oxidative stress in preterm infants: overview of current evidence and future prospects. *Pharmaceuticals*. 2020;13:145.
2. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ, ve ark. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*. 2014;2014:358375.
3. Bianchi M, Fantuzzi G, Bertini R, Perin L, Salmona M, Ghezzi P. The pneumotoxicant paraquat induces IL-8 mRNA in human mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Cytokine*; 1993;5:525–530.
4. DeForge LE, Preston AM, Takeuchi E, Kenney J, Boxer LA, Remick DG. Regulation of interleukin 8 gene expression by oxidant stress. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268:25568–25576.
5. Sato M, Miyazaki T, Nagaya T, Murata Y, Ida N, Maeda K, ve ark. Antioxidants inhibit tumor necrosis factor-alpha mediated stimulation of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, and collagenase expression in cultured human synovial cells. *J of Rheumatol*. 1996;23:432–438.
6. Sozzani S, Bosisio D, Mantovani A, Ghezzi P. Linking stress, oxidation and the chemokine system. *Euro J of Immunol*. 2005;35,:3095-3098.
7. Otsubo Y, Hashimoto K, Kanbe T, Sumi M, Moriuchi H. Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation. *PLoS ONE*. 2017;12:e0175082.
8. Seo YM, Lin YK, Im SA, Sung IK, Youn YA. Interleukin 8 may predict surgical necrotizing enterocolitis in infants born less than 1500 g. *Cytokine*. 2021;137:155343.
9. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta*. 2015;26:53–58.
10. Negi R, Pande D, Karki K, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chemico-Biological Interactions*. 2014;208:77–83.
11. Lanoix D, Guerin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: New insights into the role of this hormone in pregnancy. *Journal of Pineal Research*. 2012;53: 417–425.
12. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidativs stress in preterm newborns. *Antioxidants*. 2021;10:1672.
13. Panfoli I, Candiano G, Malova M, De Angelis L, Cardiello V, Buonocore G, ve ark. Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:369.
14. Romantsik O, Agyemang AA, Sveinsdóttir S, Rutardóttir S, Holmqvist B, Cinthio M, ve ark. The heme and radical scavenger 1-microglobulin (A1M) confers early protection of the immature brain following preterm intraventricular hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16:122.
15. Lee SM, Park KH, Jung EY, Cho SH, Ryu A. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2016;42:776–783.
16. Bas AY, Demirel N, Koc E, on behalf of the TR-ROP Study Group, ve ark. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective,

- multicentre study in 69 neonatal intensive care units". *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102:1711-1716.
17. Graziosi A, Perrotta M, Russo D, Gasparroni G, D'Egidio C, Marinelli B, ve ark. Oxidative stress markers and the retinopathy of prematurity. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9:2711.
  18. Aukrust P, Berge RK, Ueland T, Aaser E, Damas JK, Wikeby L, ve ark. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *Journal of American College of Cardiology*. 2001;37:486-491.
  19. Rollins BJ, Walz A, Baggiolini M. Recombinant human MCP-1/JE induces chemotaxis, calcium flux, and the respiratory burst in human monocytes. *Blood*. 1991;78:1112– 1116.
  20. Saccani A, Saccani S, Orlando S, Sironi M, Bernasconi S, Ghezzi P, ve ark. Redox regulation of chemokine receptor expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97:2761–2766.
  21. Shah D, Wancu A, Bhatnagar A. Interaction between oxidative stress and chemokines: Possible pathogenic role in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Immunobiology*. 2011;216:1010-1017.
  22. Li S, Zhu G, Yang Y, Guo S, Dai W, Wang G, ve ark. Oxidative stress-induced chemokine production mediates CD8<sup>+</sup> T cell skin trafficking in vitiligo. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium*. 2015;17:32-33.
  23. Matoba N, Yu Y, Mestan K, Pearson C, Ortiz K, Porta N, ve ark. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics*. 2009;123:1320-1328.
  24. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, ve ark. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1997;177:825-830.
  25. Takahashi N, Uehara R, Kobayashi M, Yada Y, Koike Y, Kawamata R, ve ark. Cytokine profiles of seventeen cytokines, growth factors and chemokines in cord blood and its relation to perinatal clinical findings. *Cytokine*. 2010;49: 331-337.
  26. Shah TA, Hillman NH, Nitsos I, Polglase GR, Pillow JJ, Newnham JP, ve ark. Pulmonary and systemic expression of monocyte chemotactic proteins in preterm sheep fetuses exposed to lipopolysaccharide induced chorioamnionitis. *Pediatric Research*. 2010;68:210-215.
  27. Anderson J, Thang CM, Thanh LQ, Dai VTT, Phan VT, Nhu BTH, ve ark. Immune profiling of cord blood from preterm and term infants reveals distinct differences in pro-inflammatory responses. *Frontiers in Immunology*. 2021;12,777927.
  28. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2001;163:1723-1729.
  29. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, ve ark. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of Pediatrics*. 2018;197:300–308.
  30. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, ve ark. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200:751–759.
  31. Çizmeçi MN, Akın MA, Özek E. Türk Neonatoloji Derneği Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetimi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği, Ankara. Erişim tarihi: 12.12.2023. [https://neonatology.org.tr/uploads/content/tanı-tedavi/8\\_min\\_min.pdf](https://neonatology.org.tr/uploads/content/tanı-tedavi/8_min_min.pdf)
  32. Reuschel E, Toelge M, Haeusler S, Deml L, Seelbach-Goebel B, Solano M. E. Perinatal Gram-Positive Bacteria Exposure Elicits Distinct Cytokine Responses In Vitro. *International journal of molecular sciences*. 2020;22:332.
  33. Dembinski J, Behrendt D, Heep A, Dorn C, Reinsberg J, Bartmann P. Cell-associated interleukin-8 in cord blood of term and preterm infants. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002;9:320–323.

34. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18:666–671.
35. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics*. 1999;104:447–453.
36. Kacerovsky M, Drahosova M, Hornychova H, Pliskova L, Bolehovska R, Forstl M, ve ark. Value of amniotic fluid interleukin-8 for the prediction of histological chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *Neuro endocrinology letters*. 2009;30:733–738.
37. 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. *Pediatric pulmonology*. 1997;24:331–336.
38. Rocha G, Proença E, Guedes A, Carvalho C, Areias A, Ramos JP, ve ark. 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*. 2012;33:51–60.
39. Benkoe T, Reck C, Pones M, Weninger M, Gleiss A, ve ark. Interleukin-8 predicts 60-day mortality in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49:385–389.
40. Sullivan G, Galdi P, Cabez MB, Borbye-Lorenzen N, Stoye DQ, Lamb GJ, ve ark. Interleukin-8 dysregulation is implicated in brain dysmaturation following preterm birth. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;90:311–318.
41. Neville LF, Mathiak G, Bagasra O. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine & growth factor reviews*. 1997;8:207–219.
42. Gotsch F, Romero R, Friel L, Kusanovic JP, Espinoza J, Erez O, ve ark. CXCL10/IP-10: a missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2007;20:777–92.
43. Ng PC, Li K, Chui KM, Leung TF, Wong RP, Chu WC, ve ark. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatric research*. 2007;61:93–98.
44. Gelfand EW. Eosinophils in Human Diseases. Lee JJ, Rosenberg HF, editors. The 1st edition *Eosinophils in Health and Disease*. Oxford: Elsevier Inc; 2013.
45. Nascimento CP, Maia LP, Alves PT, Paula AT, Cunha Junior JP, Abdallah VOS, ve ark. Invasive mechanical ventilation and biomarkers as predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Jornal de pediatria*. 2021;97:280–286.
46. Kandasamy J, Roane C, Szalai A, Ambalavanan N. Serum eotaxin-1 is increased in extremely-low-birth-weight infants with bronchopulmonary dysplasia or death. *Pediatric research*. 2015;78:498–504.
47. Laudanski P, Lemancewicz A, Kuc P, Charkiewicz K, Ramotowska B, Kretowska M, ve ark. Chemokines profiling of patients with preterm birth. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:185758.
48. Saeki H, Tamaki K. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *Journal of Dermatological Science*. 2006;43:75–84.
49. Umeda M, Origuchi T, Kawashiri SY, Koga T, Ichinose K, Furukawa K, ve ark. Thymus and Activation-regulated Chemokine as a Biomarker for IgG4-related Disease. *Scientific reports*. 2020;10:6010.
50. Esplin MS, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim YM, Edwin S, Gomez R, ve ark. Monocyte chemotactic protein-1 is increased in the amniotic fluid of women who deliver preterm in the presence or absence of intra-amniotic infection. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the*

- Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2005;176:365–373.
51. Wang Y, Zhang XA, Yang X, Wu ZH, Feng ZC. A MCP-1 promoter polymorphism at G-2518A is associated with spontaneous preterm birth. *Molecular genetics and genomics : MGG*. 2015;2901:289–296.
  52. Bogavac MA, Čelić DD, Perić TM. A Prospective Study of Mid-Trimester MCP-1 Levels as a Predictor of Preterm Delivery. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2022;10:7.
  53. Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, MacDonald TT. Early production of macrophage inflammatory protein-1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatric research*. 1996;40: 490–497.
  54. Shanley TP, Schmal H, Friedl HP, Jones ML, Ward PA. Role of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha) in acute lung injury in rats. *Journal of immunology*. 1995;154:4793–4802.
  55. Bhavsar I, Miller CS, Al-Sabbagh M. Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha (MIP-1 alpha)/CCL3: As a Biomarker. *General Methods in Biomarker Research and their Applications*. 2015;1:223–49.
  56. Boven LA, Montagne L, Nottet HS, De Groot CJ. Macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha), MIP-1beta, and RANTES mRNA semiquantification and protein expression in active demyelinating multiple sclerosis (MS) lesions. *Clinical and Experimental Immunology*. 2000;122:257-63.
  57. Kaneko M, Sato M, Ogasawara K, Imamura T, Hashimoto K, Momoi N. Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2017;10:147–155.
  58. Berthoud TK, Dunachie SJ, Todryk S, Hill AV, Fletcher HA. MIG (CXCL9) is a more sensitive measure than IFN-gamma of vaccine induced T-cell responses in volunteers receiving investigated malaria vaccines. *Journal of Immunological Methods*. 2009;340:33-41.
  59. Walz A, Schmutz P, Mueller C, Schnyder-Candrian S. Regulation and function of the CXC chemokine ENA-78 in monocytes and its role in disease. *Journal of leukocyte biology*. 1997;62:604–611.
  60. Zaharie GC, Drugan T, Crivii C, Muresan D, Zaharie A, Hășmășanu MG, ve ark. Postpartum assessment of fetal inflammatory response syndrome in a preterm population with premature rupture of membranes: A Romanian study. *Experimental and therapeutic medicine*. 2021;22:1427.
  61. Gomez-Lopez N, Laresgoiti-Servitje E, Olson DM, Estrada-Gutiérrez G, Vadillo-Ortega F. The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: a review. *Biology of reproduction*. 2010;82:809–814.
  62. Hamill N, Romero R, Gotsch F, Kusanovic JP, Edwin S, Erez O, ve ark. Exodus-1 (CCL20): evidence for the participation of this chemokine in spontaneous labor at term, preterm labor, and intrauterine infection. *Journal of perinatal medicine*. 2008;36:217–227.
  63. Terao Y, Ohta H, Oda A, Nakagaito Y, Kiyota Y, Shintani Y. Macrophage inflammatory protein-3alpha plays a key role in the inflammatory cascade in rat focal cerebral ischemia. *Neuroscience research*. 2009;64:75–82.
  64. Liu RT, Gao J, Cao S, Sandhu N, Cui JZ, Chou CL, ve ark. Inflammatory mediators induced by amyloid-beta in the retina and RPE in vivo: implications for inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54:2225-37.
  65. Królak-Olejnik B, Beck B, Olejnik I. Umbilical serum concentrations of chemokines (RANTES and MGSA/GRO-alpha) in preterm and term neonates. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2006;48:586–590.
  66. Cohen J, Ghezzi F, Romero R, Ghidini A, Mazor M, Tolosa JE, ve ark. GRO alpha in the

- fetomaternal and amniotic fluid compartments during pregnancy and parturition. *American journal of reproductive immunology*. 1996;35:23–29.
67. Bose C, Laughon M, Allred EN, Van Marter LJ, O'Shea TM, Ehrenkranz RA, ve ark. Blood protein concentrations in the first two postnatal weeks that predict bronchopulmonary dysplasia among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatric research*. 2011;69:347–353.
  68. Tatara Y, Ohishi M, Yamamoto K, Shiota A, Hayashi N, Iwamoto Y, ve ark. Macrophage inflammatory protein-1beta induced cell adhesion with increased intracellular reactive oxygen species. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2009;47:104–111.
  69. Lee SH, Choi CW. The protective effect of CXC chemokine receptor 2 antagonist on experimental bronchopulmonary dysplasia induced by postnatal systemic inflammation. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2021;64:37-43.



## 8. EKLER

## EK-1: Etik kurul belgesi

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kord kanındaki kemokin düzeylerinin prematüre bebeklerdeki oksidatif stres kaynaklı morbiditeler ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR KURULU 06100 Altındag / ANKARA
	TELEFON	0312 305 34 98
	FAKS	0312 310 05 80
	E-POSTA	kliniketik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Şule YİĞİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Neonatoloji Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.07.2021	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.07.2021	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
OLGU RAPOR FORMU	26.07.2021	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kord kanındaki kemokin düzeylerinin prematüre bebeklerdeki oksidatif stres kaynaklı morbiditeler ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	27.07.2021 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/19-10 (KA-21103)	Toplantı Tarihi:20.08.2021	
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr Şule YİĞİT'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Gözdem KAYKI'nın yüksek lisans tezi olan (KA-21103) kayıt numaralı ve "Kord kanındaki kemokin düzeylerinin prematüre bebeklerdeki oksidatif stres kaynaklı morbiditeler ile ilişkisi" başlıklı proje önerisine ait yukarıda bilgileri verilen belge ve dokümanlar; araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. <b>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.</b>		

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mutlu HAYRAN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım*	İmzası:
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan ELDEN Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Biyostatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK	Çocuk Sağl. ve Hst. (Neonatoloji)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEVECİ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet UĞUR	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp Fakültesi.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Ortopedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Diş Hekimliği F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer DİZDAR	Medikal Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali DÜZÖVA	Çocuk Sağl. ve Hst. (Nefroloji)	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuket ÖRNEK BÜKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Pınar GÜNER	Halk Sağlığı/Anestezi ve Reanimasyon	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Tuğba YILMAZ	Sivil Üye	Hacettepe Üniversitesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mutlu HAYRAN**Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.**

## EK-2: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

### EBEVEYN BİLGİLENDİRME FORMU

Prematüre bebeklerde özellikle 32 ve altı gebelik haftasına sahip bebeklerde görülme riski yüksek olan solunum sistemi, mide ve bağırsak sistemi, santral sinir sistemi ile ilişkili hastalıklar ile kord kanında bakılacak olan ve bu hastalıkların oluşumunda rol oynayabileceği düşünülen kemokin denilen maddeler ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Kord kanındaki kemokin düzeylerinin prematüre bebeklerdeki oksidatif stres kaynaklı morbiditeler ile ilişkisi”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, uzun dönem akciğer hastalıkları (bronkopulmoner displazi), kafa içi kanama, beyin beyaz cevher hasarı, prematüreye bağlı gözde retinopati veya barsaklarda oluşabilen nekrotizan enterokolit gibi prematüriteye bağlı hastalıkların gelişiminde kord kanında kemokin denen maddelere bakarak aralarındaki ilişkiyi araştırmaktır. İlişki saptandığı takdirde kord kanından bakılacak olan bu belirteçler ile en erken dönemde (bebek doğduğunda) hangi hastalıklara karşı risk altında olduğu tayin edilebilecek ve ona göre tedavinin şekillenebilmesi sağlanabilecektir.

Bunu araştırabilmek için bebeğiniz doğarken alınan kord kanından kemokin olarak isimlendirilen maddelerinin düzeyine bakacağız. Kord kanından bakılacağı için bebeğinize ağırlı acılı bir işlem yapılmayacaktır. Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının Neonatoloji Bilim Dalı ve Ordu Eğitim Araştırma Hastanesi’nde gerçekleştirilecektir ve bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Toplam 25 hasta alınması planlanmaktadır. Hastaların 3 ay sonra mevcut hastane formları incelenerek uzun dönem akciğer hastalıkları (bronkopulmoner displazi), kafa içi kanama, beyin beyaz cevher hasarı, prematüreye bağlı gözde retinopati veya barsaklarda oluşabilen nekrotizan enterokolit gibi prematüriteye bağlı hastalıkların varlığı kayıt edilecektir. Çalışmaya katılım 3 ay devam edecektir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Şule Yiğit veya Uz. Dr. Gözdem Kaykı tarafından değerlendirilecek ve uygun görülürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için bebeğinizin doğumu sırasında kord kanından toplam yaklaşık bir çay kaşığı kadar kan alınacaktır. Alınan kanda kemokin düzeyleri ölçülecektir. Kord kanı alınırken bilinen bir komplikasyon yoktur. Normal şartlarda da prematüre doğan bebeklerde kord kanı rutin olarak alınmaktadır. Bu nedenle bu çalışma amacı ile ek bir girişim uygulanmayacaktır. Alınan kan Hacettepe Üniversitesi Translasyonel Tıp Laboratuvarları, Çocuk Romatoloji Birimi’ne götürülecek ve orada çalışılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Prof. Dr. Şule Yiğit tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında ve Uz. Dr. Gözdem Kaykı tarafından ve Ordu Eğitim Araştırma

Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Şule Yiğit'i (cep) no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. İstedğim zaman gerekçeli ya da gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Anne:**

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

**Baba:**

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim:**

Adı,soyadı:

İmza:

Tarih:

**EK-3: Olgu rapor formu**

Hasta numarası	
Gebelik haftası	
Doğum Ağırlığı	
Solunum desteği	
Almakta olduğu tedaviler	
Anneye ait faktörler:	
Yaş	
Sistemik hastalık:	
Diabet	
Hipertansiyon	
İnflamatuvar hastalık	
Kullanılan ilaçlar (steroid, tokolitik, antibiyotik)	
in vitro fertilizasyon yöntemi kullanılıp kullanmadığı	
Gebelik hastalıkları	
Koryoamniyonit bulgusu:	
Erken membran rüptürü	
Preeklampsi	
Hellp sendromu	
Üriner enfeksiyon	
Lökosit sayısı	
Doğumun şekli (normal spontan vajinal yol veya C/S)	
Yenidoğanın özellikleri	
Cinsiyet	
Gebelik haftası	
Doğum ağırlığı	
RDS	
Sürfaktan kullanımı	
1 ve 5. dakika APGAR skorları	
BPD	
ROP	
NEK	
IVK	
PVL	
PDA	
Sepsis bulguları	
Mekanik ventilatör desteği (invaziv, noninvaziv, serbest oksijen) ve süresi	
Yenidoğan döneminde kullanılan tedaviler	
Postnatal steroid	
İbuprofen	
Parasetamol	
Kafein	
<b>Kemokin düzeyleri</b>	
CXCL8 (IL-8)	
CXCL10 (IP-10)	
CCL11 (eotaxin)	
CCL17 (TARC)	
CCL2 (MCP-1)	
CCL5 (RANTES)	
CCL3 (MIP-1 $\alpha$ )	
CXCL9 (MIG)	
CXCL5 (ENA-78)	
CCL20 (MIP-3 $\alpha$ )	
CXCL1 (GRO $\alpha$ )	
CXCL11(I-TAC)	
CCL4 (MIP-1 $\beta$ )	

## EK-4: Yüksek lisans tez çalışması orjinallik raporu



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Gözdem Kaykı  
Ödev başlığı: KORD KANINDAKİ KEMOKİN DÜZEYLERİNİN PREMATÜRE BE...  
Gönderi Başlığı: KORD KANINDAKİ KEMOKİN DÜZEYLERİNİN PREMATÜRE BE...  
Dosya adı: turnitin.docx  
Dosya boyutu: 166.56K  
Sayfa sayısı: 36  
Kelime sayısı: 8,913  
Karakter sayısı: 59,721  
Gönderim Tarihi: 27-Ara-2023 02:22ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2265079604



# KORD KANINDAKİ KEMOKİN DÜZEYLERİNİN PREMATÜRE BEBEKLERDEKİ OKSİDATİF STRES KAYNAKLI MORBİDİTELER İLE İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%3

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Ragnhild Habberstad, Nina Aass, Tom Eirik Mollnes, Jan Kristian Damås et al. "Inflammatory markers and radiotherapy response in patients with painful bone metastases", Journal of Pain and Symptom Management, 2022 Yayın	%1
2	9lib.net İnternet Kaynağı	%1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
5	"Abstracts 2007", Diabetologia, 2007 Yayın	<%1
6	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

acikerisim.baskent.edu.tr

7	İnternet Kaynağı	<% 1
8	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
9	meteo.edu.vn İnternet Kaynağı	<% 1
10	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	link.springer.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.jove.com İnternet Kaynağı	<% 1

Alıntılarını ıkart Kapat

Bibliyografyayı ıkart Kapat

Eşleşmeleri ıkar Kapat

## 9. ÖZGEÇMİŞ



