



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

PRETERM YENİDOĞANLARDA İMMÜNOGLOBULİN DÜZEYLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa Nalbant

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emine Asuman Çoban

İSTANBUL

2022



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

PRETERM YENİDOĞANLARDA İMMÜNOGLOBULİN DÜZEYLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa Nalbant

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emine Asuman Çoban

İSTANBUL
2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde bana yol gösterici olan, yoğun temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, çalışkanlığı, disiplini ve en önemlisi mütevazılığı ile kendime rol model aldığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr Emine Asuman Çoban'a,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zaman arkamda olan canım annem, babam ve ablama,

Tanıdığım ilk günden beri hayran olduğum, her zaman yol göstericim ve dert ortağım olan canım eşim Aslı'ya,

Fakülteye başladığım ilk günden beri en büyük sevincim ve gurur kaynağım olan başta tez arkadaşım, DKDA ikizim Aslı Dudaklı olmak üzere Meryem, Yasemin, Simge, Selin, Safi, Serkan, Nergis ve Kemale'ye,

Asistanlık eğitimimin en başından en sonuna kadar bana sayısız iyiliği dokunan, bilgisinden ve hayat tecrübesinden faydalandığım Uzm. Dr. Ahmet Sert'e,

Tez sürecinde dosyalar için sayısız kez kapısını çaldığım, en yoğun olduğu anlarında bile bana yardımcı olan arşiv görevlimiz Harun Abime,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, desteğe ihtiyacım olan zamanlarda demledikleri bir sade kahve ile neşemi yerine getiren, bende kırk yıldan fazla hatırı olan Nuray ve Nevin hemşire ablalarım,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sevgili uzmanlarıma,

En içten dileklerimle teşekkür ediyorum.

Dr. Mustafa Nalbant

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	VI
KISALTMALAR	IX
ÖZET.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. PRETERM YENİDOĞANLAR.....	7
2.2. PRETERM BEBEKLERDE SORUNLAR	7
2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)	7
2.2.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD).....	8
2.2.3. Prematüre Retinopatisi (ROP).....	9
2.2.4. Patent Duktus Arteriyozus (PDA).....	10
2.2.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	12
2.2.6. Germinal Matriks Kanaması ve İntraventriküler Kanama (GMK-İVK)	13
2.2.7. Yenidoğan Konvülziyonları	15
2.2.8. Sepsis.....	16
2.3. YENİDOĞANLARDA BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN GELİŞİMİ VE DEĞİŞİMİ.....	19
2.3.1. Doğal Bağışıklık Sistemi ve Elemanları	20
2.3.2. Edinsel Bağışıklık Sistemi ve Elemanları	22
2.3.3. B Lenfosit Gelişimi, Farklılaşması ve İmmünoglobulinler.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Anneye ait bilgilerin değerlendirilmesi	30

3.2.	Bebeğe ait bilgilerin değerlendirilmesi.....	30
3.3.	Verilerin İstatiksel İncelenmesi	33
3.4.	Etik kurul Onayı	33
4.	BULGULAR	34
4.1.	Vakalara yönelik genel özellikler	34
4.2.	Vakaların gestasyon yaşına göre serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	36
4.2.1.	Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	36
4.2.2.	Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	37
4.2.3.	Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	38
4.2.4.	Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	39
4.2.5.	Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi.....	40
4.3.	Vakaların doğum ağırlığına göre serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	43
4.3.1.	Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	43
4.3.2.	Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin	

düzeylerinin incelenmesi.....	44
4.3.3. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	45
4.3.4. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	46
4.3.5. Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi.....	47
4.4. Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi	50
4.5. Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	53
4.6. Cinsiyete göre serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi	55
4.7. Annelerin gebelik sayısı, doğum sayısı ve doğum şekli ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	56
4.8. İntrauterin büyüme durumu ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkisinin incelenmesi	59
4.9. Hastaların invaziv ve non-invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelenmesi	60
4.9.1. Non-invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelenmesi	60
4.9.2. İnvaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelenmesi	61
4.10. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	62
4.11. Hastaların sağkalım durumu ile serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	63

4.12. Annelerin ek hastalıkları ile ilk bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi.....	64
4.13. Hastaların annede koriyoamniyonit durumu ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	66
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	73
7. KAYNAKLAR.....	77
8. EKLER.....	81



TABLolar ve ŞEKİLLER

Tablolar

Tablo 1	Prematürelerde plazma immünoglobulin konsantrasyonları	27
Tablo 2	Yenidoğanlarda gestasyon yaşına göre IgG ve IgM düzeyleri	27
Tablo 3	Prematürelerde kord kanında serum IgG konsantrasyonları	28
Tablo 4	Prematürelerde kord kanında serum immünoglobulin seviyeleri	28
Tablo 5	Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik verileri	35
Tablo 6	Çalışmaya alınan annelerin sosyodemografik verileri	35
Tablo 7	Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 8	Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 9	Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 10	Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 11	Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların serum immünoglobulin seyri	40
Tablo 12	Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal ilk bakılan(0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 13	Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 14	Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 15	Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 16	Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların serum immünoglobulin seyri	47
Tablo 17	Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi	50
Tablo 18	28 hafta altında doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi	53

Tablo 19 28 hafta üzerinde doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonları arasındaki ilişki	54
Tablo 20 Benzer haftalar arasındaki vakaların cinsiyet açısından ilk alınan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 21 Annelerin gebelik sayısı ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	57
Tablo 22 Annelerin doğum sayısı ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	58
Tablo 23 Doğum şekli ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	59
Tablo 24 Benzer haftalar arasındaki bebeklerin intrauterin büyüme açısından ilk alınan serum immünoglobulin seviyelerini kıyaslanması	60
Tablo 25 Hastaların non-invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması	61
Tablo 26 Hastaların invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması	62
Tablo 27 Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması	63
Tablo 28 Hastaların sağkalım durumu ile serum immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması	64
Tablo 29 Gestasyon yaşı 28 hafta altında doğan hastaların annede ek hastalık durumuna göre serum immünoglobulin düzeyleri	65
Tablo 30 Gestasyon yaşı 28 hafta üzerinde doğan hastaların annede ek hastalık durumuna göre serum immünoglobulin düzeyleri	66
Tablo 31 Hastaların gestasyon yaşına göre koriyoamniyonit durumu ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	67

Şekiller

Şekil 1: İncelenen hastaların dışlama kriterlerine göre değerlendirilmesi	30
Şekil 2 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgG seyirleri	41
Şekil 3 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgA seyirleri	41
Şekil 4 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgM seyirleri	42
Şekil 5 Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgG seyirleri	48
Şekil 6 Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgA seyirleri	49
Şekil 7 Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgM seyirleri	49
Şekil 8 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların IgG seyirleri	51
Şekil 9 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların IgA seyirleri	51
Şekil 10 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların IgM seyirleri	52

KISALTMALAR

AGA	: “Appropriate for gestational age”
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: “Continue positive airway pressure”
EEG	: Elektroensefalografi
DA	: Duktus arteriozus
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GMK	: Germinal matriks kanaması
HIV	: “Human immunodeficiency virüs”
HSV	: Herpes simpleks virüsü
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz immünoglobulin
İVK	: İntraventriküler kanama
LGA	: Large for gestational age
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NK	: “Natural Killer”
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PIP	: “Peak inspiratory pressure”
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
ROP	: Prematüre retinopatisi
SGA	: “Small for Gestational Age”
US	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

PRETERM YENİDOĞANLARDA İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİ

ÖZET

Giriş ve amaç: Yenidoğan döneminde enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin en sık nedenini oluşturmaktadır. Özellikle preterm yenidoğan bebeklerde term yenidoğanlara göre risk daha fazladır. Bu yüksek riskin nedeni ise henüz olgunlaşmamış bir bağışıklık sistemi ve düşük immünoglobulin düzeyi ile ilişkilidir. Bu çalışmada gestasyon yaşı 32. hafta ve altında doğan preterm yenidoğanlarda immünoglobulinlerin düzeylerini ve seyrini belirlemek, bunun sonucunda preterm yenidoğanların gestasyon yaşına göre normal immünoglobulin (Ig) G-A-M serum düzeylerini saptamak, ayrıca ikincil amaç olarak başta sepsis olmak üzere diğer neonatal mortalite ve morbidite nedenleri ile ilişkilerini incelenmek amaçlanmıştır.

Materyal yöntem: Çalışmamızda birimimizde izlenen gestasyon yaşı 32. hafta ve altında doğan preterm bebeklerin verileri geriye dönük olarak incelendi. Major konjenital anomali veya kromozom anomalisi varlığı dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Gestasyon yaşı 32. hafta ve altında doğan preterm yenidoğanların postnatal ilk 7 gün içerisinde alınan IgG-A-M serum düzeyleri incelendi. Ayrıca izlemlerinde rutin alınan immünoglobulin düzeyleri ile immünoglobulin destek tedavileri öncesi ve sonrası verileri incelendi. Birincil çıkarım olarak gestasyon yaşına göre preterm yenidoğanlarda normal serum IgG-A-M düzeyleri ve izlemlerindeki değişimler araştırıldı. İkincil çıkarım olarak bebeklerde postnatal adaptasyon süreçleri, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus, prematüre retinopatisi, intraventriküler kanama, nöbet, sepsis, sarılık, yoğun bakım yatış süresi, ölüm gibi klinik verilerin hastada saptanan immünoglobulin düzeyleri ile aralarındaki ilişki incelendi. Gestasyon yaşı farkını en aza indirmek için hastalar <28 hafta altı ve 28-32+6/7 hafta arası şeklinde iki alt gruba ayrıldı.

Bulgular: Gestasyon yaşı 28 hafta ve üzerinde olan bebeklerin IgG düzeyleri ortalaması, 28 hafta altı doğan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,001).

Hastalar doğum ağırlıklarına göre 1000 gram altı, 100-1500 gram arası ve 1500 gram üzeri olarak kıyaslandığında postnatal alınan ilk IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001).

Gestasyon yaşı 28 hafta altında doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma

ile İVK ve PDA arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.014$), ($p=0.039$). Gestasyon yaşı 28 hafta ve üzerinde doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma ile RDS, BPD, NEK, İVK, ROP, PDA, Nöbet ve Kanıtlanmış sepsis arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$), ($p=0.001$), ($p=0.001$), ($p=0.005$), ($p=0.001$), ($p=0.001$), ($p=0.001$), ($p=0.001$).

Gestasyon yaşı 28 hafta ve üzeri hastaların non-invaziv ve invaziv destek süresi ile serum IgG düzeyleri arasında zayıf düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-.289$, $p=0.001$), ($r=-.244$, $p=0.001$).

Her iki gruptaki bebekler arasında yaşayan bebeklerin eksitus olan bebeklere göre postnatal ilk alınan serum IgG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.002$), ($p=0.001$).

Gestasyon yaşı 28 hafta altında doğan, annesinde preeklampsi ve oligohidroamniyos olan bebeklerin postnatal alınan ilk IgG düzeyleri annesinde preeklampsi ve oligohidroamniyos olmayan bebeklerin IgG düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.007$), ($p=0.027$).

Gestasyon yaşı 28 hafta üzerinde doğan, annesinde hipertansiyon ve preeklampsi olan bebeklerin postnatal alınan ilk IgG düzeyleri ortalaması annesinde hipertansiyon ve preeklampsi olmayan bebeklerin IgG düzeyleri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.040$), ($p=0.017$).

Sonuçlar: Hastaların gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı büyük doğan bebeklerin serum IgG seviyelerinin yüksek olduğu ancak her iki grupta da postnatal dönemde hızla azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi.

Serum IgG düzeyi daha yüksek hastaların daha az solunum desteği aldığı, daha az yoğun bakım yatış süresi olduğu ve sağkalımın daha yüksek olduğu saptandı.

İmmünoglobulin tedavilerine gereksinimi olan hastaların neonatal komplikasyonları daha sık yaşadığı görüldü.

Annede preeklampsi, hipertansiyon, oligohidroamniyos gibi fetal inflamasyonu uyaran durumlarda diğer bebeklere göre daha yüksek serum IgG düzeyi görüldü.

Anahtar kelimeler: immünoglobulin; neonatal; preterm; yenidoğan; prematürite komplikasyonları

ABSTRACT

Introduction and Aim: Sepsis is one of the leading cause of mortality and morbidity in newborns. The risk is higher in preterm newborns. Premature immune system and low levels of serum immunoglobulins (Ig) may be associated with higher risk of mortality in preterm newborns. In this study we aim to find out the serum immunoglobulin levels of preterm babies who are ≤ 32 weeks of, define normal range of serum immunoglobulin (G, A, M) levels for each gestational age and establish any associations between serum Ig levels and neonatal mortality/morbidity causes.

Material and Method: The data of preterm newborns retrospectively collected from the file records. Babies with major congenital anomalies and chromosomal anomalies were excluded. The serum Ig G, A, M levels were examined in the first 7 days postnatally. The serum Ig levels of babies were recorded before and after intravenous immunoglobulin (IVIG) and IgM-enriched immunoglobulin (Pentaglobin®) replacement therapy. The newborns are divided into two groups as <28 and $28-32+6/7$ weeks of gestational age to minimize the difference between gestational ages. The associations between primary adaptation, sepsis, respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, intraventricular hemorrhage, seizures and gestational age are investigated.

Results: The mean serum Ig G levels of the babies whose gestational ages are 28 weeks and above were resulted higher than the babies with the gestational age below 28 weeks and this difference found to be statistically significant ($p=0,001$).

When the patients were classified according to their birthweight as under 1000 g, between 1000-1500 g and above 1500 g, a statistically significant difference was found between the first postnatal IgG levels ($p=0,001$).

There was statistically significant difference between being treated with supportive immunoglobulins and IVH and PDA in patients whose gestational weeks are below 28 weeks (p values respectively, $p=0,014$, $p=0,039$).

There was a statistically significant relationship between being treated with supportive immunoglobulins and RDS, BPD, NEC, IVH, ROP, PDA, seizures and proven sepsis in patients whose gestational ages are 28 weeks and above ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$ respectively).

There was a weak, significant negative correlation between noninvasive and

invasive ventilation period and serum IgG levels in patients with ≥ 28 weeks of gestation ($r = -.289$, $p = 0,001$), ($r = -.244$, $p = 0,001$).

When living and dead patients we are compared, serum IgG levels were found to be higher in surviving patients on the postnatal first day in both groups and this result was found to be statistically significant ($p = 0,002$, $p = 0,001$ respectively).

Postnatal first day IgG levels of babies born below 28 weeks of gestation and whose mothers had preeclampsia and oligohydroamnios were found to be statistically significantly higher than the IgG levels of babies whose mothers did not have preeclampsia and oligohydroamnios (p values respectively, $p = 0,007$, $p = 0,027$).

Postnatal first day IgG levels of babies born 28 weeks and above gestational age and whose mothers had hypertension and preeclampsia were found to be statistically significantly higher than the IgG levels of babies whose mothers did not have hypertension and preeclampsia (p values respectively, $p = 0,04$, $p = 0,017$).

Conclusions: It was observed that IgG levels were increased as the gestational age and birthweight of the patients increased, but IgG levels tend to decrease rapidly in the postnatal period in both groups.

It was shown that patients whose serum IgG levels higher needed less ventilatory support, had less amount of NICU admission period and higher survival rate.

It was observed that patients who needed supportive immunoglobulins treatment had more frequent complications.

Serum IgG levels were found higher in babies whose mother had situations that stimulates fetal inflammation such as preeclampsia, hypertension and oligohydroamnios.

Key Words: *Immunoglobulins, neonatal, preterm, newborn, complications of prematurity*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlar en sık görülen morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Fetal hayatta enfeksiyon sıklığı yaklaşık %2, yenidoğanlarda ilk ay içerisinde ise %10'dur. Özellikle preterm yenidoğan bebeklerde term yenidoğanlara göre risk daha fazla artmaktadır. Bu riskin artma nedeni ise henüz olgunlaşmamış bir bağışıklık sistemi ve düşük immünoglobulin düzeyi ile ilişkilidir (1).

Yenidoğanlarda enfeksiyonlar sık görülür. Etken olan patojenlere karşı korunmada transplasental geçiş gösteren IgG yapısındaki maternal antikorların önemi çok büyüktür. Ancak daha yeni veriler yenidoğan bebeklerde bağışıklık sisteminin olgunluğuna göre antijen maruziyeti sonrası diğer immünoglobulin serilerinin de üretilebildiğini göstermiştir (1-3). Çalışmalarda IgG antikorunun 20. gestasyon yaşından itibaren transplasental geçiş gösterdiği saptanmıştır (4). IgM fetal dönemde 8. gestasyon yaşından itibaren üretilebilirken, IgA antikorunun ise 30. gestasyon yaşından itibaren üretiminin başladığı ancak hem IgA hem IgM yapısındaki antikorların transplasental geçişleri olmadığı için pretermelerde son derece düşük serum düzeylerde olduğu gösterilmiştir. İntrauterin enfeksiyon öyküsü olan preterm yenidoğanlarda IgA ve IgM düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (2, 4, 5).

Özellikle preterm yenidoğanlarda immünoglobulin düzeyleri ile ilgili çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır ve çok eski yıllara aittir. Bu nedenle preterm yenidoğanlarda immünoglobulin düzeylerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (6-19).

Bu çalışmada gestasyon yaşı 32. hafta ve altında doğan preterm yenidoğanlarda immünoglobulinlerin düzeyleri ile seyrini belirlemek, bunun sonucunda preterm yenidoğanların gestasyon yaşına göre normal IgG-A-M serum düzeylerini saptamak, ayrıca ikincil amaç olarak başta sepsis olmak üzere diğer neonatal mortalite ve morbidite nedenleri ile ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRETERM YENİDOĞANLAR

Gestasyon yaşı son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen ve hafta olarak ifade edilen süredir. Normal süre ‘9 ay 10 gün’ yani 280 gün veya 40 haftadır. Buna göre gestasyon süresi 37- 41+ 6/7 hafta arası olan yenidoğanlar ‘miadında veya term’, gestasyon süresi <37 hafta olan yenidoğanlar ‘preterm’, gestasyon süresi ≥42 hafta olan yenidoğanlar ‘postterm’ olarak ifade edilir .

Preterm yenidoğanlar özel bakım gereksiniminde yol gösterici olma açısından gestasyon yaşına göre aşırı derecede preterm (<28 hafta), ileri derecede preterm (28 0/7- 31 6/7), orta derece preterm (32 0/7- 33 6/7) ve geç preterm (34 0/7- 36 6/7) olma üzere toplam 4 gruba ayrılır (20).

2.2. PRETERM BEBEKLERDE SORUNLAR

Preterm bebeklerde olgunlaşmamış organ işlevleri yanında erken doğuma yol açan olaylar ve uygulanan tedavilerin komplikasyonları mortalite ve morbidite üzerinde etkili olur. Bunlar başlıca respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama (GMK-İVK), nöbet ve sepsis gibi durumlardır (21).

2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar distres sendromu genellikle pretermelerde görülen, dispne (interkostal çekilme, substernal retraksiyon), taşipne (solunum hızı >60/dk) ve ekspiratuar inleme ile postnatal ortaya çıkan akut bir klinik tablodur. Fizyopatolojik olarak RDS, esnek olmayan (non-kompliyant) sert ve normalden daha az sürfaktan içeren atelektazik akciğerlerle karakterizedir. RDS etiyolojisinde rol oynayan faktörler prematürelilik, erkek cinsiyet, sezeryan doğum, asfiksi, maternal diyabet, hipotiroidi, ailesel yatkınlık gibi sürfaktan eksikliği ile ilişkili durumlardır. RDS tedavisi ve önlenmesinde doğum salonunda etkin neonatal resüsitasyon sonrası hipoksi ve hiperoksiden kaçınılarak minimum oksijen konsantrasyonunun kullanılması, erken dönem CPAP (continue positive airway pressure) uygulaması, antenatal steroid ve postnatal sürfaktan uygulaması önerilen başlıca yöntemlerdir (22).

2.2.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi, son 30-40 yıla kadar yenidoğanda kronik akciğer hastalığı ya da mekanik ventilasyon ve oksijen uygulanan bebeklerde oluşan, akciğer hasarı sonucu ortaya çıkan bir patoloji olarak tanımlanırdı. Klasik BPD'nin klinik, radyolojik ve akciğer histolojisi 1967 yılında Northway tarafından tanımlanmış. Ancak aradan geçen yıllar içinde tanı kriterleri değişmiştir. BPD sıklığı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Bu nedenle çok küçük pretermelerin de bulunduğu hasta gruplarında daha sıktır. Gestasyon yaşının yanı sıra erkek cinsiyet, doğum odasında entübasyon, maternal sigara kullanımı, annede hipertansiyon varlığı, intrauterin büyüme kısıtlılığı BPD ile ilişkili bulunmuştur. Patogenez multifaktöriyel olup hem akciğer, hem de kalp ile ilişkilidir. Birçok faktör BPD gelişim riskini artırabilir. Bunların başında prematürite, atelettotravma, volüt travma, barotravma, oksijen toksisitesi, hipervolemi, hava kaçakları ve A vitamini eksikliği gibi nedenler gelir. BPD'de klinik gidişte RDS'nin doğal seyrine uygun olarak 3. veya 4. günde düzelme beklerken oksijen gereksiniminde ve ventilatör desteğinde artış görülür. Solunum güçlüğü devam eder veya kötüleşir; hipoksi, hiperkapni, oksijen bağımlılığı ve bazı vakalarda sağ kalp yetersizliği gelişir. Akciğer grafisinde pulmoner intertisyel amfizem, atelettazi ile aynı zamanda hiperinflasyon alanları ve kistik malformasyon görülebilir. BPD'de ventilasyonun eşit olmayan, orantısız dağılımı söz konusudur. İleri evre BPD'si olup ölen bebeklerin patolojik incelemelerinde kalpte büyüme, akciğerde ise fokal amfizem alanları ile peribronşial düz kaslarda hipertrofi, perimukozal fibroz, bazal membranlarda kalınlaşma ve kapillerlerin alveol epiteliyal hücrelerden ayrıştığı görülmüştür. BPD tanımı genellikle çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde, ilk günlerde RDS veya diğer solunum yetersizliği nedenlerinin olup olmamasından bağımsız olarak hafif, orta, ağır olarak tanımlanmakla birlikte mutlaka bebeklerin postnatal 28.günde $>21\%$ oksijen almış olmaları ön koşuldur. BPD'nin önlenmesinde antenatal steroid uygulaması, postnatal etkin ve doğru neonatal resüsitasyon uygulamaları, erken n-CPAP uygulaması ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda uygun olan en düşük PIP (peak inspiratory pressure) ve FiO_2 (fraction of inspired oxygen) kullanımı önemlidir. BPD'nin önlenmesinde aslında en etkin yöntem bebeklerin hiç ventile edilmemesidir ancak edilecekse de akciğer hasarını önlemek için senkronize, tidal hacim hedefli ventilasyon yöntemleri tercih edilmelidir. Ventilasyon

süresi kısa tutulmalı, ayrıldıktan sonra invazif olmayan solunum desteği sağlanmalıdır. BPD gelişmiş hastalarda medikal tedaviler arasında kortikosteroidler, gerekli düzeyde oksijen, uygun sıvı-elektrolit dengesi, metilksantinler, diüretikler, bronkodilatatör ajanlar ve A vitamini tedavisi gelmektedir. Gelecekte ise kök hücre tedavisi BPD'yi önleme ve tedavi konusunda etkin bir yöntem olarak görülmektedir (23).

2.2.3. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi ilk kez 1940'lı yıllarda retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır. Bu yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı preterm bebeklerde sağkalımı artırmış ancak retinopatiye bağlı körlük olguları da hızla artmıştır. Daha sonra 1960'lı yıllarda monitörizasyon yöntemlerinin gelişmeye başlamasıyla oksijenin kontrollü kullanımı mümkün olmuş ve yenidoğan yoğun bakımında da ilerlemeler kaydedilmiştir. ROP, preterm doğan bebekte retinanın normal vasküler gelişiminde duraklama ile başlar. Faz 1 olarak adlandırılan dönemde vasküler büyümeyi duraklatan en önemli neden eritropoietin ve vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) baskılayan bir 'hiperoksi' durumudur. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yokluğu ve postnatal büyüme geriliği de vasküler gelişimin durmasında etkilidir. Bu dönemi izleyen Faz 2'de metabolik olarak aktif ancak vaskülarizasyonu gelişmemiş olan retina, oksijen gereksinimi karşılanamadığından hipoksik kalır. Hipoksinin tetiklemesiyle artan VEGF, eritropoietin ve IGF-1 gibi büyüme faktörleri neovaskülarizasyonu başlatır. Yeni oluşan damarlar retinanın vasküler ve avasküler sınırında çoğalarak vitreusa doğru ilerler ve bu durum fibröz ve glial dokuda artma, kanama, traksiyon ve retina dekolmanı ile sonuçlanır. ROP gelişiminde en önemli risk faktörü gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının düşük olmasıdır. Bunun dışında oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu, postnatal büyüme hızının düşük olması, hipoksi/hiperoksi, hipokarbi/hiperkarbi, hipotermi, metabolik asidoz, bir haftadan uzun süreli mekanik ventilatör tedavisi, bronkopulmoner displazi, enfeksiyon, intrakraniyal kanama, kan transfüzyonu, eritropoietin kullanımı, hiperglisemi/insülin kullanımı ve çoğul gebelikler risk faktörleridir. Türk Neonatoloji Derneği, uluslararası kılavuzları ülkemiz koşullarına ve ulusal verilere göre değerlendirerek ulusal bir tarama programı önermiştir. Buna göre gestasyon yaşı ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan tüm preterm bebekler ile gestasyon yaşı >32 hafta veya doğum ağırlığı

>1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış ya da bebeği izleyen hekimin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin taranması gerekmektedir. İlk göz muayenesi gestasyon yaşı 27 haftadan küçük bebeklerde postkonsepsiyonel 31.haftada, 27 hafta ve üzerinde olan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılması önerilmektedir. ROP gelişen bebeklerde standart tedavi lazer fotokoagülasyondur. Son yıllarda anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu bir başka tedavi seçeneği olarak uygulanmaya başlamıştır. Retina dekolmanına bağlı görme kusurları dışında, gerileyen ROP olgularında da miyopi, strabismus, ambliyopi, nistagmus gibi sekeller gelişebilir. Hastalığın tanı ve tedavisinde koruyucu önlemlerin önemi büyüktür. Prematüre retinopatisinden korunmak için yenidoğana oksijen uygularken, hiperoksi ve hipoksiyi önlemek üzere oksijen satürasyonu önerilen aralıklarda (%90-94) tutulması uygundur. Retinopati sıklığı, preterm bebeklerin bakımının, tedavisinin ve izlenmesinin deneyimli bir ekip (doktor, hemşire) tarafından yapılması ve deneyimli bir göz hekimi tarafından zamanında kontrolü ile azaltılabilir (24).

2.2.4. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Preterm bebeklerin bir diğer önemli sorunu ise patent duktus arteriyozus'dur. Term bebeklerde doğum sonrası pulmoner ve sistemik dolaşımların birbirinden ayrılması sonucu duktus arteriyozusta(DA) önce vazokonstriksiyon sonra da anatomik obliterasyon meydana gelir. Doğum sonrası ilk saatlerde arteriyel oksijen basıncının artması ve dolaşımdaki prostaglandinlerin azalması, DA düz kaslarında konstriksiyona neden olur. Bu konstriksiyon vasa vasorumlarda tıkanmaya ve DA iç duvarının iskemik ve hipoksik kalmasına yol açarak vasküler endotelial büyüme faktörü ve diğer büyüme faktörlerinin salgılanmasını, bu da duktus arteriozusun kontraktıl olmayan bir ligament şekline dönüşmesini sağlar. Pretermelerde ise doğum sonrası konstriksiyon genellikle olmaz, olanlarda da anatomik obliterasyon gelişmez. Sonuçta duktus arteriozusun açık kalması ile hemodinamik etkiler ortaya çıkar. Soldan sağa şantın giderek artması akciğer kan akımında ve sol ventrikül hacim yükünde artışa, atriyal ve ventriküler genişlemeye ve miyokard işlev bozukluğuna yol açar. Hem sol ventrikül disfonksiyonu, hem de aortik akımın akciğerlere yönelmesi sonucu sistemik kan akımında azalma ve uç organ iskemisi gelişir. PDA mevcut olan bebeklerde bu dolaşım değişikliklerinin mortalite, intraventriküler kanama, periventriküler

lökomalazi, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve prematüre retinopatisi sıklığında artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Gestasyon yaşı azaldıkça PDA sıklığı artar ve spontan olarak kapanma yaşı gecikir. Doğum ağırlığı <1500 g olan preterm bebeklerin ortalama üçte birinde, <1000 g ve <28 hafta olanların ise %65'inde yaşamın üçüncü gününde DA açıktır. Gestasyona göre düşük ağırlıklı bebeklerde, sepsis olanlarda ve aşırı sıvı verilenlerde klinik olarak semptomatik PDA görülme riski daha yüksektir. Klinik belirtiler ise postnatal 5-10.günlerde başlar, ancak bazen ilk günlerde de görülebilir. Tipik olarak RDS olan ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme olmayan ya da kötüye giden, mekanik ventilasyon desteğinden ayrılamayan, nabızları sıçrayıcı, prekordiyumu hiperaktif ve sternumun sol kenarında sistolik üfürüm duyulan bebeklerde hemodinamik anlamlı duktustan kuşku duyulur. Çok geniş PDA varlığında üfürüm duyulamayabileceği akılda tutulmalıdır. Birincil tanı yöntemi ise renkli Doppler ekokardiyografi ile PDA boyutu ve hemodinamik olarak anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesidir. PDA tedavisinde destek tedavi, medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 yöntem sıralanabilir. Destek tedavide hipovolemi ve hipervolemiden kaçınılması, doku oksijenizasyonunu uygun düzeyde tutulması, mekanik ventilasyon tedavisinde uygun PEEP ("positive end expiratory pressure") uygulanması ve anemi varsa tedavi edilmesidir. Medikal tedaviler ise COX("siklooksijenaz") inhibitörleri olan indometazin ve ibuprofen ile peroksidaz inhibitörü olan parasetamol'dür. COX inhibitörlerinin önemli yan etkileri oligüri, gastrointestinal hasar, trombosit agregasyonunda azalma ve sarılıktır. COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu durumlar gastrointestinal ve renal anomali, intrakraniyal kanama, NEK, oligüri, kreatinin yüksekliği, aktif kanama, pıhtılaşma bozukluğu veya trombosit sayısının <50.000/mm³ olmasıdır. COX inhibitörlerine alternatif olarak kullanılan parasetamol'ün PDA kapanmasında benzer etkileri olduğu gösterilmiştir ve COX inhibitörlerine göre daha güvenli bulunmuştur, ancak aşırı preterm bebeklerde ilk seçenek olarak kullanılabilmesi için daha fazla deneyime gerek vardır. Cerrahi ligasyon ise hemodinamik anlamlı, medikal tedavinin yanıtsız ya da kontrendike olduğu, mekanik ventilatörden ayrılamayan hastalarda yatak başında veya ameliyathanede yapılabilir. Cerrahi komplikasyonlar arasında kanama, vokal kord paralizi, şilotoraks, pnömotoraks ve enfeksiyon gibi durumlardır (25).

2.2.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki pretermilerin morbidite ve mortalitesinin en önemli gastrointestinal nedenidir. Bu durum çoğu kez doğum doğum ağırlığı <1500 g ve < 32 hafta olan bebeklerde görülür. NEK sıklığı merkezlere göre farklı olmakla beraber %7-10 arasında değişmektedir. İmmatürite en önemli hazırlayıcı neden olduğundan term bebeklerde görülmesi nadirdir. Hastalığı başlatan etkenin ne olduğu kesin olmamakla birlikte bağırsak iskemisi, bakteriyel kolonizasyon ve enteral beslenmenin primer ya da sekonder rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle perinatal asfiksi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, umbilikal kateterizasyon, hipoksi ve şok, hipotermi, duktus arteriyozus'un açık kalması, hipertonic içerikli formül sütlerle beslenme, besin miktarının hızlı artırılması, polisitemi, kan değişimi ve siyanotik konjenital kalp hastalığı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Herhangi bir mikroorganizmayla nekrotizan enterokolit gelişimi açısından ilişki gösterilememiştir. Ancak kan kültüründe en sık üretilen etkenler E.coli, Klebsiella, Enterobakter ve koagülaz negatif stafilokoklardır. NEK epidemilerinde bunlara ek olarak klostridyum türleri ve rotavirus izole edilmiştir. NEK tüm gastrointestinal bölgeyi tutabilmekle birlikte en sık terminal ileum, çekum ve çıkan kolon tutulumu görülür. Transmural bir hastalık olan NEK'te, bağırsak duvarında submukozal ve subserozal gaz varlığı (pnömatozis) tipiktir. Histolojik olarak en erken bulgu mukozada koagülasyon nekrozudur. Buna ülserasyon, ödem ve kanama eşlik edebilir. Daha ileri evrede hemorajik nekroz ve perforasyon gelişir. Başlangıç yaşı genellikle postnatal ilk 2 haftadır. Ancak çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde bu süre 3 aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Hastalık letarji, ısı düzensizliği, apne, bradikardi gibi özgül olmayan belirtilerle başlayıp, solukluk, sarılık, dolaşım bozukluğu ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi ağır sepsis bulgularına ilerleyebilir. Beslenme intoleransı, batın distansiyonu, safralı kusma ve kanlı dışkılama en tipik intestinal bulgulardır. Fizik muayenede batında hassasiyet, karın duvarında ödem, bağırsak seslerinde azalma veya kaybolma saptanabilir. Perforasyon gelişirse karında kitle, deride kızarıklık ve sertlik görülebilir. Direkt batın grafisinde bağırsak segmentlerinde genişleme, bağırsak duvarında ödem görülebilir. Patognomonik bulgu bağırsak duvarlarında gaz varlığına işaret eden 'pneumatosis intestinalis'tir. Ayrıca perforasyon sonucu batında serbest hava ve asit de görülebilir.

Portal vende gaz görülmesi, hastalığın hızla ilerlediğini gösterir. Bu bulgu ise tama yakın bağırsak nekrozu, cerrahi girişim gereksiniminde artış ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu kabul edilir. Laboratuvar incelemelerinde lökopeni veya lökositoz, trombositopeni, elektrolit imbalansı, hiperglisemi veya hipoglisemi ve asidoz saptanabilir. Ayırıcı tanıda sistemik enfeksiyonlar, malrotasyon ve volvulus düşünülmelidir. Özgül bir tedavisi olmamakla birlikte hem NEK şüphesi hem de kesin NEK vakalarında yoğun destek tedavi gerekir. Beslenme kesilir, nazogastrik dekompresyon yapılır, peritonit nedeniyle artan sıvı gereksinimleri göz önüne alınarak intravenöz sıvı tedavisi planlanır. Anemi ve trombositopeni düzeltilir. Hasta solunum durumu, kanama diyatezi, hipotansiyon, asit-baz ve elektrolit dengesi açısından yakın izlenir. Varsa umbilikal kataterler çıkartılır. Kültür için örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır. Kesin NEK'te total parenteral beslenme mutlaka gerekir ve en az 7-10 gün süreyle enteral beslenme yapılmaz. NEK kuşkusunda ise tanı dışlanırsa 48-72 saat sonra enteral beslenmeye tekrar başlanabilir. NEK vakaları başından itibaren cerrahi ile birlikte izlenmelidir. Cerrahi girişim endikasyonlarının başında perforasyon gelir. Perforasyon öncesinin güvenilir bir göstergesi olmamakla birlikte tıbbi tedaviye yanıtızlık, tek ve sabit bir genişlemiş bağırsak ansının varlığı, karın duvarında eritem ve batında palpe edilen kitle cerrahi girişimin diğer olası endikasyonlarıdır. En sık uygulanan cerrahi girişim, laparotomi, nekrotik bağırsak rezeksiyonu ve eksternal ostomidir. NEK mortalitesi %15-30 arasında değişir, cerrahi gerektirenlerde bu oran daha da artabilmektedir. Yaşayanlarda striktür gelişimi görülebilir. Kısa bağırsak sendromu, uzun süreli total parenteral beslenemeye bağlı sepsis, tromboz ve kolestatik sarılık diğer komplikasyonlarıdır. NEK gelişimine karşı koruyucu önlemler asfiksi, hipotermi, hipovolemi ve enfeksiyon gibi durumların engellenmesidir. Anne sütü ile besleme sağlanmalı ve verilen beslenme miktarı yavaş artırılmalıdır. Ayrıca trofik beslenmenin koruyucu etkisi olacağı düşünülmektedir (26).

2.2.6. Germinal Matriks Kanaması ve İntraventriküler Kanama (GMK-İVK)

Germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama preterm bebeklerde en sık görülen intrakraniyal kanamadır ve gestasyon yaşı küçüldükçe risk artar. Doğum tartısı <1500 g olan bebeklerin %20-25'inde görülür ve erkek bebeklerde daha sıktır. Kanamaların büyük çoğunluğu postnatal ilk hafta içinde, sıklıkla da ilk 48 saat içinde

gelişir. Subependimal germinal matriks, gebeliğin 24-34. haftalarında en belirgin olup terme ulaşıldığında hemen hemen tamamen gerileyip kaybolan bir dokudur. Germinal matriks, beyinin diğer bölgelerine henüz göç etmemiş olan nöroblast ve glioblast içerir. İçerisinde immatür bir vasküler ağ barındırır. Bu kırılgan özelliği nedeniyle kanamaya eğilimlidir. Doğum asfiksisi, hipotermi, hiperkarbi, asidoz, beyin kan akımında artış ya da azalmaya neden olan kan basıncı değişiklikleri, pıhtılaşma bozuklukları ve trombositopeni başlıca germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama riskini artıran durumlardır. Klinik bulgular sıklıkla asemptomatiktir. Hematokrit düzeyinde beklenmeyen düşme ilk bulgu olabilirken ağır formlarında stupor, koma, solunum düzensizlikleri, apne, jeneralize tonik konvülsiyonlar, desebre postür, ışık refleksinin kaybı ve flask kuadriparezidir. Tanıda en önemli yöntem kraniyal ultrasonografidir(US). GMK-İVK riskinin en yüksek olduğu 32 hafta ve altında doğan tüm bebeklerde ve 32. haftadan büyük ancak risk faktörü ya da klinik bulguların varlığında ultrasonografi ile inceleme yapılmalıdır. Kraniyal ultrasonografi doğumdan hemen sonra yapıldığında kanamanın antenatal veya postnatal olup olmadığını gösterir. Postnatal 4.gün yapıldığında kanamaların %90'dan fazlası saptanabilir. Ancak ilk tanı aldıktan sonra kanama ilerleyebileceğinden 3-5 gün sonra ikinci bir değerlendirme gerekir. Genellikle haftada 2-3 kez seri görüntüleme yapılarak vakaların yaklaşık %30'unda gelişen posthemorajik hidrosefali ve parankimal lezyon gelişimi saptanabilir. GMK-İVK önlenmesi ve tedavisi kapsamında perinatal ve postnatal koruyucu önlemler ve posthemorajik hidrosefalinin önlenmesi yer alır. Perinatal girişimler preterm doğumun önlenmesi, doğumun iyi yönetilmesi, göbek kordunun geç klemplenmesi, ısı düzensizliğinin önlenmesi ile etkin ve uygun neonatal resüsitasyondur. Antenatal steroid uygulaması ise farmakolojik girişimler arasında önleyici etkinliği gösterilmiş tek yöntemdir. Postnatal önlemler İVK gelişimini veya kanama olduysa ilerlemesinin engellenmesidir. Bunların başında serebral perfüzyondaki dalgalanmaları önlemek adına dikkatli kan basıncı kontrolü, uygun mekanik ventilasyon yönetimi, hiperkarbi, hipokarbi, hipoksemi, asidoz, hiperozmolar sıvılar ve hızlı volüm yüklenmesinin önlenmesi ile pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesidir. Prognoz kanama derecesi ile ilişkilidir. Uzun süreli nörolojik sekel sıklığı kanama derecesi arttıkça %15'den başlayarak %25, %50 ve %75 olarak artmaktadır. Daha önceleri erken evre kanamaların nörolojik gelişimi etkilemeyeceği

düşünülse de günümüzdeki veriler nörolojik bozukluk riskinin 2 kat artırdığını göstermektedir ve bu bulgu uzun süreli izlemin önemini vurgulamaktadır (27).

2.2.7. Yenidoğan Konvülziyonları

Yenidoğan döneminde görülen nörolojik hastalıkların en sık belirtisi olan konvülsiyonlar; etiyoloji, klinik ve elektroensefalografik(EEG) bulgular, tedavi ve prognoz bakımından diğer yaş gruplarından önemli farklılıklar gösterir. Klinik tanı zor olabildiği için yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde EEG monitörizasyonu önemli bir yer almıştır. Yenidoğan konvülsiyonlarının temel mekanizmaları çok iyi bilinmemektedir. Yenidoğan konvülsiyonlarının yaklaşık %75’inde saptanan ilk üç neden hipoksik-iskemik beyin hasarı, arteriyel inme ve intrakraniyal kanamalardır. Diğer daha nadir nedenler enfeksiyonlar, serebral anomaliler, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipernatremi, doğumsal metabolik hastalıklar, pridoksin metabolizması bozuklukları, glukoz transporter-1 (GLUT-1) eksikliği, epileptik sendromlar ve erken başlangıçlı epileptik ensefalopatilerdir. Konvülsiyon geçiren bir yenidoğanda ayrıntılı bir prenatal, natal ve postnatal öykü ile dikkatli bir muayene tanıya yönlendirebilir. Öykü ve muayene sonrası istenecek laboratuvar incelemeleri öncelikle tedavi edilebilir nedenlere yönelik olmalıdır. Bu amaçla tanı konduğunda hızla tedavi edilmesi mümkün olan iki konvülsiyon nedeni hipoglisemi ve bakterial menenjit olduğundan öncelikle kan şekeri bakılmalı ve klinik durum uygun olur olmaz lomber ponksiyon yapılmalıdır. Aynı zamanda kan gazı, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, düzeyleri ve tam kan sayımı için de örnekler gönderilmelidir. İlk basamak görüntüleme olarak kraniyal US ile yer kaplayıcı lezyonlar, kanamalar, arteriyovenöz malformasyonlar ve hidrosefali gösterilebilir. Ancak özellikle iskemik lezyonların değerlendirilmesinde US yetersiz kalabileceğinden uygun olan en kısa sürede Manyetik rezonans(MR) görüntüleme yapılması gereklidir. Ayrıcı tanıda yenidoğan döneminde görülen bazı non-epileptik hareketler bulunmaktadır. Bunların başında “jitteriness”, hiperekspleksi ve selim neonatal uyku miyoklonisi gelmektedir. Tedavide öncelikle solunum ve dolaşım sistemi değerlendirilerek devamlılığı sağlanmalıdır. Damar yolu açılarak kan şekeri ve diğer testler için örnekler alınarak hızla tedavi başlanmalıdır. Antikonvülsif ilaçların ventilasyonu bozma olasılığı nedeniyle entübasyon hazırlığı yapılmalıdır. Kullanılacak medikal ajanlar hipoglisemi varlığında dekstrozsolüsyonu olmalıdır. Hipoglisemi yoksa ve diğer elektrolit

düzeyleri o an için değerlendirilemiyorsa ilk tercih fenobarbitaldir. Fenobarbitale rağmen devam eden konvülsiyon durumunda ise olası hipokalsemi ve hipomagnezemi durumuna yönelik kalsiyum ve magnezyum replasmanları yapılmalıdır. Konvülsiyon devamı halinde fenitoin, levetirasetam, benzodiazepinler, lidokain ve pridoksin diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Konvülsiyon durduktan sonra etiyolojiye dair nedenler ayrıntılı olarak araştırılmalı ve uzun süren, sık tekrarlayan nöbet varlığında idame tedaviye geçilmelidir (28).

2.2.8. Sepsis

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlar en önde gelen morbidite ve mortalite nedenini oluşturur. Yenidoğanda sepsis yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulguları varlığında, bakteriyeminin eşlik ettiği, pozitif kan kültürü ile belirlenen klinik bir durumdur. Yenidoğanlar enfeksiyon ajanlarıyla intrapartum, peripartum ve postpartum dönemde karşılaşabilir. Özellikle preterm yenidoğanların immün sistemdeki yetersizliği nedeniyle bu enfeksiyon ajanlarına yanıt verme yeteneği düşüktür. Yine bu dönemde görülen enfeksiyon bulgularının yenidoğanlarda çok değişken ve silik olması, diğer ek hastalıklarla birlikte görülebilmesi tanı koyulmasını güçleştirebilir. Yenidoğanların enfeksiyonlara karşı savunma sistemi elemanları başlıca immünoglobulinler, kompleman sistemi, nötrofiller, monosit-makrofaj sistemi, doğal öldürücü hücreler ve sitokinler/enflamatuvar mediyatörlerdir. Başlıca enfeksiyon etkenleri intrapartum dönemde transplasental geçiş gösteren sifiliz, rubella, sitomegalovirus (CMV), parvovirus B19, varisella virüsü, *Listeria monocytogenes* ve toksoplazma'dır. Hepatit B ve C virüsü, herpes simpleks virüsü (HSV), "human immunodeficiency virüs" (HIV) ve tüberküloz basili transplasental geçiş ile bulaşabilse de bu ajanların en sık bulaşması, doğum sırasında enfekte doğum kanalından geçerken veya postpartum enfekte anne ve bakıcıdan olur. Annenin vajinasında veya alt gastrointestinal sisteminde bulunan herhangi bir mikroorganizma intrapartum veya postpartum enfeksiyona neden olabilir. En sık görülen bakteriler B grubu streptokok (BGS), *E. Coli* gibi enterik organizmalar; virüsler ise HSV, CMV ve HIV'dir. Hastane ortamı ilişkili (nazokomiyal) enfeksiyona neden olan organizmalar arasında da sık rastlananlar koagülaz-negatif stafilokoklar, gram-negatif basiller (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, Enterokoklar), *S. aureus* ve *Candida*'dır. Etken virüsler ise Enterovirüsler, CMV, Hepatit A, adenovirüsler, influenza, respiratuar

sinsisyal virüs (RSV), rinovirüs, HSV ve rotavirüstür. Gestasyon yaşı azaldıkça sepsis riski artar. Bu nedenle sıklıkla ilgili farklı veriler olabilir. Miadında yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 1-2 iken, geç pretermelerde 1000 canlı doğumda 4,4-6,3 arasında bildirilmektedir. Preterm bebeklerde neonatal sepsis antibiyotik kullanımından önce hemen daima ölümle sonuçlanan bir hastalıktı. Antimikrobiyal ajanların kullanılması ve neonatal bakımdaki gelişmelerle mortalite belirgin bir şekilde azalmıştır. Tüm yenidoğan ölümlerinin %15'i neonatal sepsis ve diğer enfeksiyonlar nedeniyledir. Genel olarak mortalite %10-50 arasında iken son yıllarda %5-10'lara inmiştir. Neonatal sepsis için risk faktörleri anneye bağlı nedenler, doğumla ilişkili nedenler ve bebeğe ya da çevresiyle ilişkili faktörler olarak sıralanabilir. Anne ilgili faktörler arasında annede malnütrisyon, siyah ırk, cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, koriyoamniyonit, 18 saatin üzerinde olan erken membran rüptürü, iyi tedavi edilmemiş genitoüriner sistem enfeksiyonları en önemli maternal risk faktörleridir. Ayrıca annede asemptomatik bakteriüri preterm doğuma, genital mikoplazma kolonizasyonu ise düşük doğum ağırlığına yol açarak enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Neonatal risk faktörleri prematürite, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme kısıtlılığıdır. Sepsis bulguları yenidoğanlarda belli belirsiz olabilir. Emmeme, hareketlerde azalma ya da “iyi görünmeme” enfeksiyon varlığının tek göstergesi olabilir. Daha belirgin bulgular solunum sıkıntısı, apne, letarji, ateş veya hipotermi, sarılık, kusma, ishal, peteşi ve sklerem gibi bulgulardır. Diğer nonspesifik bulgular ısı düzensizliği, hipotansiyon, solukluk ve deride alacalı görüntüyle giden perfüzyon bozukluğu, metabolik asidoz, apne, solunum güçlüğü, inleme, siyanoz, huzursuzluk, letarji, konvülziyonlar, beslenme intoleransı, abdominal gerginlik, sarılık, peteşi, purpura ve kanama olabilir. Sepsisin geç komplikasyonları solunum yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, kardiyak yetersizlik, şok, böbrek yetersizliği, karaciğer disfonksiyonu, serebral ödem veya tromboz, adrenal kanama ve/veya yetersizliği, kemik iliği disfonksiyonu ve yaygın damar içi kanamadır. Sepsis başlangıç zamanına göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis fulminan seyirli multisistem hastalığı olarak ilk günlerde görülür. Genellikle öyküde uzamış membran rüptürü, doğum eyleminin erken başlaması, koriyoamniyonit, peripartum ateş gibi bir ya da daha fazla obstetrik komplikasyon öyküsü vardır. Sorumlu mikroorganizma doğum kanalından edinilir ve mortalitesi yüksektir. Geç başlangıçlı sepsis genellikle birinci

haftadan sonra görülür. Etken sıklıkla insanlarla temas veya kontamine materyal ve aletlerden geçer. Mortalite erken başlangıçlı sepsise göre daha düşük düzeydedir. Erken başlangıçlı sepsiste başlıca B grubu streptokok, E. coli, L. monocytogenes sorumlu iken, geç başlangıçlı sepsiste sorumlu etkenler koagülaz negatif stafilokoklar, S. aureus, enterokoklar, Klebsiella cinsi mikroorganizmalar ve P. aeruginosa'dır (29). Ayrıca sepsis başlangıç zamanı dışında klinik ve biyokimyasal belirteçlere göre 3 sınıfa ayrılır. Kanıtlanmış sepsis klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin saptandığı hastalar olarak tanımlanırken, klinik sepsis klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin saptanamadığı hastalar için tanımlanır. Şüpheli sepsis ise bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren bulguların görülmesi durumu olarak tanımlanır. Laboratuvar incelemeleri tam kan sayımında total lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı; periferik yaymada immatür/total nötrofil oranı, C-reaktif protein, prokalsitonin, kan gazı ve kültürlerdir. Klinik ve laboratuvar incelemeleri tamamlanmış hastalarda şüpheli sepsis tablosu mevcut ise kültürlerde üreme olmaması durumunda antibiyotikler 48 saatte kesilebilir. Klinik sepsiste 7-10 gün antibiyotik tedavisine devam edilir. Kanıtlanmış sepsiste ise menenjit varlığında tedavi 14-21 güne kadar uzatılmalıdır. Yenidoğanlarda kültürde etkenin üretilmesi güç bir yöntem olduğu için sıklıkla ampirik antibiyotik başlanması gerekir. Erken sepsiste ampirik tedavide ampisilin/penisilin G ve gentamisin kullanılmalıdır. Ampirik tedavide direnç gelişimi nedeniyle sefalosporin kullanımından kaçınılmalıdır. Menenjit varlığı ya da olasılığında ampisilin ve sefotaksim tedavisi önerilir. Geç sepsiste toplum kökenli ise ampisilin ve gentamisin veya sefotaksimle 7-10 gün tedavi uygundur. Menenjit varsa ampisilin ve gentamisine sefotaksim eklenmesi önerilir Hastane kaynaklı geç yenidoğan sepsisinde ünite özellikleri dikkate alınmalıdır. Vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin) ya da gram negatif sepsis şüphesi var veya fulminant gidiş varsa vankomisin eşliğinde 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavi süresi geç yenidoğan sepsisinde 10-14 gündür. Yenidoğanda enfeksiyonların önlenmesi antepartum döneme dayanır. Annenin vajinal muayenesinde hijyene dikkat edilmesi ve eldiven giyilmesi, ayrıca annelerde grup B streptokok enfeksiyonları için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve gerekirse intrapartum antibiyotik başlanması başlıca önlemlerdir. Postpartum yenidoğan

bakımında ise bebeğe bakım veren her sağlık çalışanının bebeğe dokunmadan önce, dokunduktan sonra veya çevre çalışma alanına dokunulduktan sonra her seferinde ellerini yıkamalı ya da alkol bazlı dezenfektanlar kullanmalıdır. Her bebeğe ait bir stetoskop bulunmalıdır. Entübasyon, umbilikal kateterizasyon, periferik santral kateter yerleştirilmesi, intravenöz kanülasyon ve lomber ponksiyon gibi uygulamalarda aseptik cerrahi teknikler kullanılmalıdır. Enfekte bebek için izolasyon önlemleri gereklidir. Anne sütünün immünolojik özellikleri nedeniyle anne sütü kullanımı artırılmalıdır (30).

2.3. YENİDOĞANLARDA BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN GELİŞİMİ VE DEĞİŞİMİ

Hemopoetik sistem, kardiyak ve vasküler sistem ile birlikte fetal hayatta ilk gelişim gösteren sistemlerden biridir. Fetal hayat boyunca lenfoid sistemin gelişimi ve şekillenmesi devam etmektedir. Mezoderm kökenli ilk fetal kan hücreleri yolk sac’da izlenmiştir. Bu primitif hücreler hemopoetik kök hücreleri oluşturmak üzere embriyodaki ilkel çizgilenme (“primitive streak”) bölgesinin ön kısmına göç ederler (31). Daha sonra fetal karaciğer ve kemik iliğine yerleşen bu hemopoetik kök hücreler uzun dönemde hematopoezin devamlılığını sağlamaktadırlar. Bu kalıcı göç yaklaşık 20. gestasyon yaşına denk gelmektedir (32).

Fetal hayatta timus, üçüncü faringeal yarık ve keseden oluşmaya başlar. Yaklaşık 8. gestasyon yaşında hemopoetik kök hücrelerin göçü izlenir. Yaklaşık 16. gestasyon yaşında ise T lenfosit hücreleri olgunlaşmaya başlar ve periferik hücre havuzunu oluşturmak için göç etmeye başlarlar. Timusun organogenezinin tamamlanması yaklaşık 20. gestasyon yaşında olmaktadır (33).

Dalak, lenf nodları ve Peyer plakları gibi sekonder lenfoid organlar yaklaşık 12. gestasyon yaşında gelişmeye başlar. Lenfoid dokuların gelişiminde ise embriyogenez esnasında üretilen hemopoetik kök hücreler ile lenfoid stromal hücreler arasındaki etkileşim esas rol oynamaktadır. Bu iki hücre serileri arasındaki etkileşimler lenfoid dokuya daha fazla hemopoetik kök hücre çekilmesine ve yapışması için gerekli olan kemokinlerin artışına sebep olur. Lenfoid dokuda T lenfositleri yaklaşık 14. gestasyon yaşında izlenebilirken; B lenfositler yaklaşık 17. gestasyon yaşından itibaren primer foliküllerde, etrafı dendritik hücrelerle çevrili halde bulunur. Doğumdan sonra

antijenik uyarıların oluşmasıyla birlikte B ve T lenfositlerin yansıra monositlerin de lenfoid dokulara düzenli akışı görülür (34-36).

2.3.1. Doğal Bağışıklık Sistemi ve Elemanları

Doğal bağışıklık daha önce belirli bir patojene karşı duyarlanma gerektirmeyen, doğuştan kazanılan acil savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmada dışardan alınan patojenler tarafından yayılan biyolojik moleküller dokular tarafından tanınır. Daha sonra monosit/makrofaj ve dendritik hücreler başta olmak üzere doğal bağışıklık hücreleri tarafından fagositoz aracılığıyla ortadan kaldırılır. Ayrıca doğal bağışıklık hücreleri sitokinleri üreterek edinsel bağışıklık sisteminin uyarılmasını sağlar (37).

2.3.1.1. Polimorfonükleer nötrofiller

Polimorfonükleer nötrofiller, mikroorganizmaları öldüren veya onların toksinlerini farklı mekanizmalarla etkisiz hale getiren sitoplazmik granüller içeren beyaz kan hücreleridir (38). Nötrofillerin kemotaktik, fagositik ve mikrobisidal aktiviteleri hem term hem preterm bebeklerde sınırlıdır (39). Yenidoğanlardaki bu yetersizliğin en belirgin özelliği, kemik iliği havuzundaki yetersizliktir. Bu durum prematüre bebeklerde daha belirgindir. Bu nedenle bakteriyel sepsisi olan yenidoğanlarda nötropeni kötü prognoza işaret etmektedir. Granülosit-Koloni Stimulan Faktör (G-CSF) ve Granülosit Monosit-Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı ile nötrofil depo havuzunun arttığı, nötrofillerin uyarıldığı ve pek çok nötrofil fonksiyonunun arttığı gösterilmiştir (40). Bir meta-analizde, sepsisi olan yenidoğanlarda G-CSF uygulamasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (41). Ancak, güncel veriler ışığında, yenidoğan sepsisinde mortalite ve morbiditeyi azaltmak için bu büyüme faktörlerinin kullanımıyla ilgili net bir öneride bulunmak mümkün değildir.

2.3.1.2. Mononükleer fagositik sistem

Mononükleer fagositik sistem, kemik iliği monosit öncülleri, kanda dolaşan monositler ve dokuya geçmiş olgun makrofajlardan oluşurlar. Monositler etki alanındaki dokulara girerken farklılaşarak makrofajlara dönüşürler. Yenidoğanlarda, mononükleer fagositlerin inflamasyon alanına gidişi (kemotaksi) gecikmiş ve azalmıştır. Yenidoğan makrofajlarının, lipopolisakkarit gibi patojenlere ve interferon-gamma gibi uyarıcı mediyatörlere yanıtları yetersizdir (42, 43).

2.3.1.3. Doğal öldürücü (“Natural Killer”) sistem

Doğal öldürücü (NK) hücreler, aktivasyon ya da inhibisyonda rol alan, pek çok reseptör barındıran ancak antijene özgül reseptörleri olmayan lenfoid hücrelerdir. Virüs ile enfekte ya da malign hücrelere yanıtta önemli rol üstlenirler. NK hücrelerinin hedef hücrelere yönelik sitolitik etkisi yenidoğan döneminde daha azdır. Yenidoğan viral enfeksiyonlara duyarlılıktaki artışın NK hücrelerinin olgunlaşma yetersizliğine bağlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir (44).

2.3.1.4. Kompleman sistemi

Kompleman sistemi yabancı yüzeyleri tanıyan, mikropların üzerinde biriken, onların zar geçirgenliğini arttıran ve konak fagositleri tarafından alınmasını kolaylaştırmak için onları işaretleyen çözünür bir grup plazma proteinlerinden oluşur. Yenidoğan bebeklerde enfeksiyona eğilimin kompleman sistemindeki yetersizlikten kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz net olarak gösterilememiştir (45). Prematüre bebeklerde kompleman sistemi ve alternatif yolların yetersizliği, bu bebeklerin enfeksiyonlara yatkınlığında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kanıtlı yenidoğan sepsisinde Mannoza Bağlayıcı Lektin (MBL) ve fikolin düzeyleri düşük bulunmuştur (46).

2.3.1.5. Fibronektinler

Fibronektin, nötrofilin etki alanındaki endotele yapışmada ve bazı bakterilerin işaretlenmesinde görevli bir glikoproteindir. Dolaşımdaki fibronektin düzeyi, yenidoğan döneminde gestasyon yaşıyla orantılı düşüktür. Hatta hasta bebeklerde bu oran daha da düşüktür (47).

2.3.1.6. Sitokinler ve kemokinler

Sitokinler, enfeksiyona yanıtta rol alan, hücrelerin değişiminde ve hücreler arası haberleşmede önemli rol alan mediatörlerdir. Yenidoğanlarda sitokin üretiminin olgunlaşması gecikmiştir. Yenidoğanlarda IFN- γ (İnterferon-gama), TNF- α (Tümör Lizis Faktör-alfa), IL-12 (İnterlökin) düzeyleri erişkinlere göre düşük iken IL-6, IL-10 düzeyleri yüksektir. Reseptör yanıtları azalmış ve sitokin aktivitesinden sorumlu yollarla eksiklik mevcuttur. Kemokinler, inflamasyon alanına lökosit göçünü sağlayan proteinlerdir. Pretermelerde kemotaktik aktivite zayıftır (48). Yenidoğanlarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimi arasında dengenin sağlanması yetersiz olduğu için nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve hipoksik beyin hasarı gibi yenidoğan morbiditelerinin gelişiminde önemli bir rol oynar (39).

2.3.2. Edinsel Bağışıklık Sistemi ve Elemanları

Edinsel bağışıklık sistemi, doğal bağışıklığın aksine spesifik patojenleri yok etmeyi ve immunolojik hafıza oluşturmayı hedefler. Bu sistem çeşitli B ve T lenfositler aracılığıyla sağlanır. Gestasyon yaşı arttıkça B ve T lenfosit sayıları artma eğilimindedir ve doğum sonrası ilk haftalarda hızlı bir artış gösterir. T lenfosit hücre sayıları doğumda yüksektir ve ilk bir yılda artış gösterir. Daha sonra okul çocuklarında azalma göstererek erişkin seviyelerine ulaşır (49). Ancak yenidoğan döneminde üretilen T lenfosit sayısı yüksek olmasına rağmen IL-2 üretiminin zayıflığı nedeniyle T lenfositlerin işlevselliği zayıftır (50). T lenfositler enfekte olmuş hücreleri öldürme işlevi gören sitotoksik CD8+ T lenfositleri ve sitokin uyarısı sağlayarak diğer hücrelerin işlevine yardımcı olan CD4+ T lenfositleri olarak ayrılırlar. Hem CD8+ hem de CD4+ T lenfositleri, hafıza hücrelerine dönüşebilir. Bu hücreler bir enfeksiyondan sonra oluşur ve aynı patojene tekrar maruz kalınırsa hemen yanıt verme potansiyeline sahiptir. Bu tür hücreler yaşam boyu gelişir ve sağlıklı yenidoğanlarda çok düşük düzeylerde saptanır (49).

B hücreleri doğumda yüksek miktarda bulunur ve T hücrelerine benzer bir seyir izlerler. Doğum sonrası yüksek bir artış gözlenir. Daha sonraki yıllarda kademeli olarak yetişkin seviyelerine düşer (51). Yüksek düzeyde bulunan B lenfosit serilerinin ise büyük çoğunluğunu olgunlaşmamış B lenfosit serisi oluşturmaktadır ve yaşla birlikte gelişen antijenik uyarıda artış sonucu olgunlaşmamış B lenfosit serisi yerini bellek B hücrelerine bırakmaktadır. Bir kısım B lenfosit hücreleri ise plazma hücrelerine dönüşerek antikör üretiminde görev alırlar (49).

2.3.3. B Lenfosit Gelişimi, Farklılaşması ve İmmünoglobulinler

B lenfositler yaklaşık 7. gestasyon yaşında fetal karaciğerde bulunan CD 34 kök hücreler tarafından üretilmeye başlar. Yaklaşık 8. gestasyon yaşında klavikulada, 10. gestasyon yaşında ise uzun kemiklerde üretim devam eder. Bu ilk oluşan B lenfosit hücreleri pro-B lenfosit olarak adlandırılır. Daha sonra hücre yüzeyindeki bir takım reseptör değişimleri sonrası kemik iliğini terketmeden önce pre-B lenfosit formuna dönüşür. Bu olgunlaşmamış B lenfosit hücresi kemik iliğini terk eder ve sekonder lenfoid dokulara yerleşerek olgun B lenfosit formunu alır. Sekonder lenfoid organa yerleşen olgun B hücreleri antijen ile karşılaşmaları sonrası immünoglobulin

salgılayan hafıza B hücreleri ya da plasmoblasta dönüşür. Her iki hücre gelişiminde de T lenfositlerinin katkısı bulunur. İmmünoglobulinler birbirlerine disülfid bağlarla bağlanmış iki hafif ve iki ağır zincir olmak üzere toplam dört protein zincirinden oluşurlar. İmmünoglobulinler, ağır zincirlerin sabit ve antijen bağlanmasına katılmayan C-terminal bölgelerine göre farklılık gösterirler. İmmünoglobulinler, C-terminal bölgelerinin farklılığına göre IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olmak üzere 5 alt tipten oluşurlar. Kompleman bağlama özelliğine sahip IgG ve IgM kanda ve diğer vücut sıvılarında enfeksiyonlara karşı savunmada görev alır. IgM pentamerik ve büyük yapısı nedeniyle sadece kanda bulunurken, IgG tüm vücut sıvılarında yer almaktadır. IgA ise gastrointestinal, solunum yolu ve genitoüriner sistemin mukozal yüzeylerinde bulunur ve bu yüzeylerin esas koruyucusu olarak görev alır. Ancak dolaşımda da bulunur. IgE tüm vücut sıvılarında parazitlere karşı savunmada önemli bir rol alır. Ayrıca bazofil ve Mast hücreleri üzerine bulunan IgE reseptörleri sayesinde alerjik reaksiyonlarda yanıtın sorumludur. IgD'nin ise etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır (52-54).

2.3.3.1. *İmmünoglobulin G*

İmmünoglobulin G, tüm yaş gruplarında kanda en çok bulunan immünoglobulin alt tipidir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 21 gündür. IgG transplasental olarak 20. gestasyon yaşından itibaren anneden geçmeye başlar ve doğuma kadar artarak devam eder. Term yenidoğanın kordon IgG değeri maternal IgG düzeyiyle benzer düzeyde hatta üzerinde olabilir. IgG transplasental geçiş gösteren tek immünoglobulin alt tipidir (4). Maternal kaynaklı immünoglobulin doğum sonrası hızla düşme eğilimindedir. Yenidoğan tarafından üretilmeye başlanan IgG ile maternal geçiş gösteren IgG düzeyleri 2. ayda hemen hemen eşittir. Yaklaşık bir yaşına gelindiğinde neredeyse tamamı bebek tarafından sentezlenmiş olur ve bu düzey erişkindeki yaklaşık %60'ı kadardır. Bu süreçte yaklaşık üç ila dört aylık iken toplam IgG düzeyi 300-400 mg/dL ve altında izlenen bir dönem gözlenir. Bu döneme fizyolojik hipogammaglobulinemi denir (5, 55). Bu süreçte maternal kaynaklı IgG'nin bebeği enfeksiyonlara karşı korumada rolü büyüktür (5). Prematürelerde serum IgG düzeyi gestasyon yaşıyla doğrudan orantılıdır. Doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük pretermelerde ilk haftada belirgin hipogammaglobulinemi (ortalama IgG düzeyi 200-300 mg/dL) görülebilir. Kordon

kanındaki IgG antikorlarının özgülüğü annenin karşılaşmış olduğu antijenlere ve immünolojik yanıt yeteneğine bağlıdır (56). İmmüoglobulinler arasında en önemli biyolojik fonksiyonlara sahip immüoglobulin grubunu IgG oluşturmaktadır. Virüslerin nötralizasyonu, nötrofil ve makrofajların opsonizasyonu, kompleman sistemin aktivasyonu ve antikor aracılı hücrel sitotoksikite gelişimi başlıca önemli görevlerindendir (52). IgG yapısı içerisinde disülfid bağlarının uzunluğu, ağır ve hafif zincirlerin menteşe bölgesine göre IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olarak 4 alt sınıfa ayrılmaktadır. Tüm alt sınıfların biyolojik etkinlikleri birbirinden farklıdır. IgG1 plasentadan en çok geçiş gösteren alt tiptir ve toplam IgG düzeyinin %60-70 kısmını oluşturur. IgG'nin biyolojik fonksiyonların hepsine sahip grubu oluşturmaktadır. IgG2 makrofaj ve nötrofil opsonizasyonunda görev alırken, IgG3 ise kompleman sistemin aktivasyonunda önemli rol alır. IgG4'ün biyolojik fonksiyonları net olarak bilinmemekle birlikte paraziter enfeksiyonlara karşı immün yanıtta rol alabildiği düşünülmektedir. Ayrıca IgG4 yüksekliği ile giden atopik dermatit, membranöz nefropati, romatoid artrit, otoimmün pankreatit, otoimmün sklerozan kolanjit ve retroperitoneal fibrozis gibi IgG4 ilişkili hastalıklar adı altında incelenmektedir (57). Yapılan çalışmalarda elde edilen gestasyon yaşına göre IgG seviyeleri ile ilgili sonuçlar Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve tablo 4'de gösterilmiştir (2, 19, 58, 59).

2.3.3.2. İmmüoglobulin A

İmmüoglobulin A, vücut salgılarında bulunan temel antikor izotipidir. IgA anne sütü, kolostrum başta olmak üzere tükürük, gözyaşı ve solunum yolu, genitoüriner sistem ve prostat salgıları gibi çeşitli mukus salgılarında bulunur (60-62). IgA, IgG'den sonra dolaşımda en çok bulunan ikinci izotiptir (63). IgA plasentadan geçemediği için sıklıkla doğumda bulunmaz. Kordon kanındaki konsantrasyonu ortalama 0,1-5 mg/dL arasındadır ve anne düzeyinin yaklaşık %0,5'i kadardır (64). Doğumda saptanması ise intrauterin enfeksiyonların kanıtı olabilir. IgA düzeyleri yaşamın ilk yılı boyunca kademeli olarak artar ve bir yılda yetişkin düzeylerinin yaklaşık %30'una ulaşır. Erişkin IgA düzeylerine ergenlik döneminde ulaşılır (65). Normal serum seviyeleri erişkinde 61 ila 356 mg/dL arasında değişir (66). IgA vücutta monomerik ve polimerik olmak üzere iki şekilde bulunur. Monomerik IgA periferik kanda dolaşırken; polimerik form solunum, bağırsak ve genitoüriner sistemlerin mukozal

sekresyonlarında bulunur, bu nedenle "salgısal IgA" adı verilir (67, 68). Monomerik yapıda bulunan serum IgA'sının işlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte granülosit, monosit, bazı dentritik hücreler ve makrofajlar üzerinde bulunan IgA için spesifik Fc reseptörlerine bağlanarak fagositik sistemin aktivasyonunu başlatır ve yabancı antijenlerin dolaşımdan temizlenmesini sağlar (61, 68-70). Polimerik formdaki IgA, bir J zinciri ile birbirine bağlanan ve iki monomerik IgA molekülünden oluşan dimerik yapıda olan IgA'dır. Bu kompleks "salgısal IgA" olarak adlandırılır (71). Salgısal IgA ağız boşluğu, bağırsak yolu, solunum ve genital yollardaki patojen bakterilerin epiteliyal yapışmasını ve penetrasyonunu sınırlar. Böylece bakteriler ve mukozal yüzeyler arasında bir bariyer oluşturur (72). Ayrıca salgısal IgA, patojen ve flora bakterileri arasındaki bağırsak homeostazının merkezi gibi görünmektedir. Bu özelliği sayesinde başta gastrointestinal sistem olmak üzere tüm mukozal yüzeylerde bakteri topluluklarını düzenlemede, flora elemanlarını desteklemede ve aşırı patojen büyümesini önlemede kritik öneme sahiptir (60-62, 73). Salgısal IgA, insan anne sütündeki en önemli immünoglobulindir (74). Meme bezindeki maternal plazma hücreleri tarafından üretilir ve annenin mukozal yüzeylerinde karşılaşılan mikrobiyal yapılara yöneliktir (75). IgA konsantrasyonu kolostrumda en yüksek seviyede bulunur ve olgun sütte kademeli bir düşüşle yedi ila sekiz aylık olana kadar yüksek kalır (76). IgA konsantrasyonu, bebeğin ihtiyaçlarını karşılamak için özellikle prematüre annelerin sütünde yüksektir (77). Sütteki salgısal IgA antikorları, hem flora elemanları hem de patojen mikroorganizmaları ve diyet alerjenlerinin farklı türlerini tanıma kabiliyetleri nedeniyle geniş bir spektruma sahiptir. Salgısal IgA, bebeğin bağırsak lümenindeki bu antijenlere bağlanır, çeşitli enfeksiyonlardan korur ve ayrıca "kommensal" bağırsak mikrobiyotasının uzun vadeli oluşumunu modüle eder (72). Ek olarak sekretuar IgA diyet antijenlerine bağlanarak alerjenliği azaltabilir (74). IgA fraksiyonu ayrıca bağışıklık yanıtını artıran ve muhtemelen bebeğin tüm bağışıklık sisteminin gelişimini düzenleyen doğal otoantikorlar içermektedir (78). Yapılan çalışmalarda elde edilen gestasyon yaşına göre IgA seviyeleri ile ilgili sonuçlar Tablo 1 ve Tablo 4'de gösterilmiştir (2, 58).

2.3.3.3. *İmmünoglobulin M*

İmmünoglobulin M, serum immünoglobulinlerinin % 5-10'luk kısmını oluşturur. Büyük çoğunluğu kanda bulunur. Pentamerik yapıya sahip olan IgM, 950 kilodalton moleküler ağırlığına sahiptir. Kanda yarı ömrü 5 gündür (79). Yenidoğanlarda ortalama düzeyi 6-11 mg/dL arasında olup gestasyon yaşıyla artış göstermektedir. Sıklıkla düzeyi anne düzeyinin %8'i kadardır (64, 80). Postnatal ilk aydan itibaren term ya da preterm yenidoğanlarda hızlı bir artış gösterir ve bir yaşına gelindiğinde erişkin düzeyinin yaklaşık %60 kadarına ulaşmış olur (81). IgM pentamerik yapısı nedeniyle plasentadan geçme yeteneğine sahip değildir. Bu sebeple yüksek kordon IgM seviyesi (>20 mg/dL) olası intrauterin enfeksiyonlar ile ilişkilidir (82). Doğumda düşük düzeyde bulunan bu IgM antikorları doğal bağışıklık elemanıdır. Yani B hücrelerinin yabancı antijenlere karşı oluşturduğu spesifik antikorlar olmayan bu IgM antikorları enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklık yanıtında önemli görev alır. Bu süreç içerisinde antijen spesifik B hücre yanıtının başlamasına zaman kazandırırken aynı zamanda CD21 aracılığıyla B hücrelerinin eş zamanlı uyarılmasını sağlar (83). Yapılan çalışmalarda elde edilen gestasyon yaşına göre IgM seviyeleri ile ilgili sonuçlar Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 4'de gösterilmiştir (2, 19, 58).

2.3.3.4. *İmmünoglobulin D*

İmmünoglobulin D, bebeklerde kord kanında özel teknik çalışmalar ile saptanabilir (80). Doğumda ortalama serum seviyesi yaklaşık 0,05 mg/dL'dir (64). Yaşamın ilk yılı içerisinde artma eğilimindedir. Dolaşımda ve tükürükte bulunan IgD'nin rolü henüz bilinmemektedir ve hayvan deneyleri düzeyinde araştırılmaktadır (84).

2.3.3.5. *İmmünoglobulin E*

İmmünoglobulin E, fetal hayatta yaklaşık 11. haftada sentezlenmeye başlanır ancak kord kanındaki düzeyi tipik olarak düşüktür. Yaklaşık anne seviyesinin %0,5'i kadardır (64). Doğum sonrası artış oranı ise değişkenlik gösterir. Alerjik hastalığa yatkınlığı olan ve çevresel alerjenlere maruz kalanlarda değeri daha yüksek saptanır. Doğumda saptanan IgE konsantrasyonu ileride atopik dermatit gelişimi açısından sınırlı tahmin değeri taşımaktadır (85).

Tablo 1 Prematürelerde plazma immünoglobulin konsantrasyonları

Yaş (Gün)	25-28 gestasyon haftası			29-32 gestasyon haftası		
	IgG* (mg/dL)	IgM* (mg/dL)	IgA* (mg/dL)	IgG* (mg/dL)	IgM* (mg/dL)	IgA* (mg/dL)
7 (n=18)	251 (114-552) ⁺	7,6 (1,3-43,3)	1,2 (0,07-20,8)	368 (186-728) ⁺	9,1 (2,1-39,4)	0,6 (0,04-1)
15 (n=14)	202 (91-446)	14,1 (3,5-56,1)	3,1 (0,09-10,7)	275 (119-637)	13,9 (4,7-41)	0,9 (0,01-7,5)
30 (n=10)	158 (57-437)	12,7 (3,0-53,3)	4,5 (0,65-30,9)	209 (97-452)	14,4 (6,3-33)	1,9 (0,3-12)

*Geometrik ortalama , ⁺ Dağılım

Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res.* 1986;20(9):899-904.kaynağından alınmıştır (2).

Tablo 2 Yenidoğanlarda gestasyon yaşına göre IgG ve IgM düzeyleri

Gestasyon yaşı (Hafta)	IgG (mg/dL)		IgM (mg/dL)	
	Ortalama ± SD	Dağılım	Ortalama ± SD	Dağılım
≤28 (n=67)	371,3 ± 150	152-963	5,8 ± 3,4	4-17,3
29-31 (n=64)	543,1 ± 143	312-873	7,3 ± 3,0	4-24,6
32-37 (n=85)	671,8 ± 165,4	330-1100	9,2 ± 5,5	4-34,5
≥38 (n=84)	791,5 ± 234,9	406-2080	10,6 ± 6,7	4-39,3

Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Kose S, Ilhan O, Ozturk C, Sutcuoglu S. Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(6):972-976. kaynağından alınmıştır (19)

Tablo 3 Prematürelerde kord kanında serum IgG konsantrasyonları

Gestasyon yaşı (Hafta)	N	IgG Ortalama (mg/dL)	Dağılım
< 28	79	362,2	191 – 442
28-32	255	547,1	412-645

Sandberg K, Fasth A, Berger A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr.* 2000;137(5):623-628. kaynağından uyarlanmıştır (59).

Tablo 4 Prematürelerde kord kanında serum immünoglobulin seviyeleri

Gestasyon yaşı (Hafta)	n	IgG		IgA		IgM	
		Ortalama (mg/dL)	Dağılım	Ortalama (mg/dL)	Dağılım	Ortalama (mg/dL)	Dağılım
< 28	18	386,6	270-670	3,0	3-5	8,1	4-20
28-31	97	518,9	420-720	3,2	3-6	6,5	4-10

Sharma R, Mukhopadhyay K, Rawat A, Suri V, Singh S. Immunoglobulin profile and lymphocyte subsets in preterm neonates. *Indian Pediatr.* 2022;59(3):214-217. kaynağından uyarlanmıştır (58).

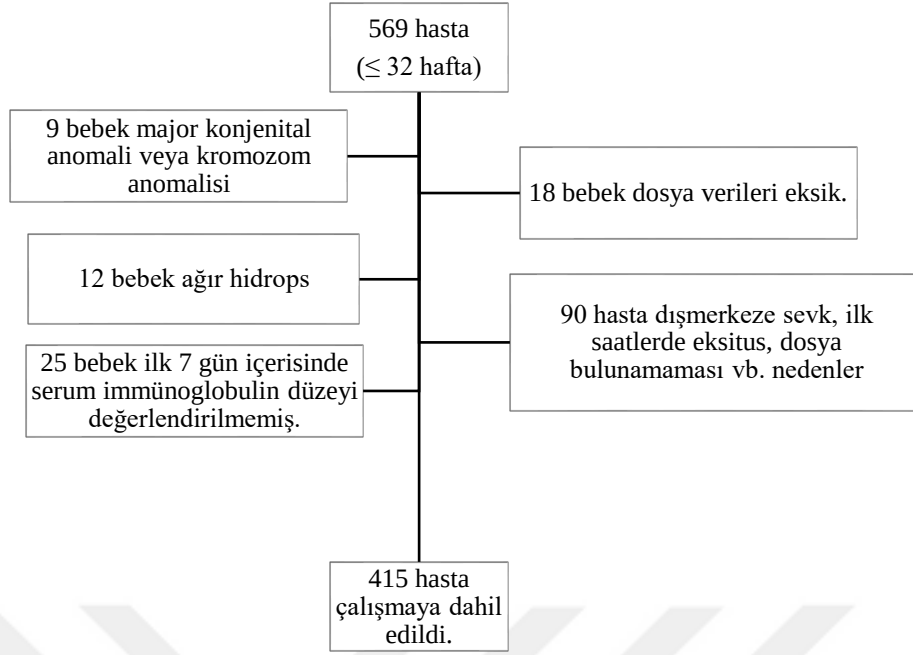
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2013-2021 yılları arasında doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebekler çalışmaya alındı. Bebeklere ve annelerine ait veriler hasta izlem dosyaları ve İstanbul Tıp Fakültesi hastane otomasyon sistemi üzerinden izlendi. Gestasyon yaşı 32 hafta ve altı olan bebekler çalışmaya alındı. Bu toplam 9 yıllık süreçte 32 hafta ve altında 569 bebek doğduğu kayıtlarda saptandı. Major konjenital anomali, kromozom anomalisi tanısı, ağır hidrops, doğum sonrası dış merkeze sevk ve ilk 7 gün içerisinde immünoglobulin seviyesi değerlendirilmemiş hastalar dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Bu kapsamda dışlama kriterleri sonrasında 415 hasta tez çalışması içerisinde incelendi. İncelenen hastaların dışlama kriterlerine göre değerlendirilmesi Şekil 1'de verilmiştir.

Gestasyon yaşı 32 hafta ve altı olan bu riskli grupta rutin olarak ilk 7 gün içerisinde alınan ve takiplerinde incelenmiş olan IgG-A-M düzeyleri kaydedildi. Ancak ilk 7 gün içerisinde alınan tetkikler incelendiğinde tüm düzeylerin ilk 3 gün içerisinde ait olduğu gözlemlendi. Bu nedenle 4-7 gün arasındaki değerlere dair sonuç belirtilmedi. Verilerin dengeli dağılımını sağlamak amacıyla 0-3 gün arası 1.değer (ortalama değer: 1,3.gün), 8-21 gün arası 2.değer (ortalama değer: 13,2 gün), 22-35 gün arası 3.değer (ortalama değer: 27,6.gün), 36-56 gün arası 4.değer (ortalama değer: 45,2 gün) olarak kaydedildi. Bu aralıklar içerisinde aynı hastaya ait birden fazla ölçüm yapılan değer varsa ortalamaya dahil edildi. Ancak hastalar takiplerinde immünoglobulin destek tedavisi almışlarsa tedavi sonrası değerleri normal dağılım grubuna dahil edilmedi.

Başta sepsis olmak üzerine neonatal mortalite ve morbidite nedenleri ile arasındaki ilişkilerin incelenmesi hedeflendi. Hastalar yapılan çalışmalardan elde edilen gestasyon yaşına göre normal serum immünoglobulin seviyelerinin altında ise İVİG tedavisi uygulandı (Tablo 1). Sepsis, septik şok ve benzeri ağır enfeksiyon durumlarında ise güçlü immün yanıt oluşumu amacıyla Pentaglobin® tedavisi uygulandı.

Bu bağlamda İVİG ve Pentaglobin® gibi immünoglobulin replasman tedavisi almış olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası immünoglobulin seyrinin incelenmesiyle beraber neonatal mortalite ve morbiditeyle ilişkisi araştırıldı.



Şekil 1: İncelenen hastaların dışlama kriterlerine göre değerlendirilmesi

3.1. Anneye ait bilgilerin değerlendirilmesi

Anneye ait bilgilere yenidoğan yoğun bakım ünitesi servis takip dosyasında bulunan anamnez verilerinden ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Anne yaşı, gebelik ve doğum sayısı, tekil veya çoğul gebelik durumu, doğum yöntemi, ek hastalık durumu, kullandığı ilaçlar, antepartum enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından bilgileri alındı.

3.2. Bebeğe ait bilgilerin değerlendirilmesi

Bebeğe ait bilgiler yenidoğan yoğun bakım ünitesi servis takip dosyasında bulunan verilerinden ve hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. Bebeğin gestasyon yaşı, annenin son adet tarihi veya son adet tarihi bilinmiyorsa bebeği izleyen yenidoğan ekibimiz tarafınca yapılmış olan Yeni Ballard Skorlaması ile belirlendi (86).

Bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi bilgileri ile bu verilerin Fenton'un büyüme eğrileri üzerindeki persantil aralıkları göre not edildi (87).

Bu persantil değerleri sonucunda gestasyon yaşına göre 10. persantil altında yer alan bebekler “SGA” (“Small for Gestational Age”- Gestasyon yaşına göre küçük), 10-90 persantil arasında kalan bebekler “AGA” (“Appropriate for Gestational Age”-

Gestasyon yaşına göre uygun ağırlıklı), 90. persantil üzerinde kalan bebekler ise “LGA” (“Large for Gestational Age”- Gestasyon yaşına göre büyük) olarak gruplandırıldı.

Bebeklerin solunum desteği ihtiyacı açısından invazif veya noninvazif mekanik ventilasyon desteği alıp almadığı, aldı ise solunum desteği süresi kaydedildi.

Bebegin yoğun bakım yatış süresi ve yenidoğan döneminde yaşadığı sepsis başta olmak üzere diğer neonatal komplikasyonlar (İVK-GMK, ROP, tedavi gerektiren PDA, RDS, BPD, nöbet vs.) gibi erken dönem sorunları incelendi.

Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin saptandığı hastalar kanıtlanmış sepsis olarak değerlendirilip kaydedildi (30).

Postnatal ilk saatlerde ortaya çıkan solunum sıkıntısı, inleme ve takipne ile görülen, oksijen ihtiyacında artış, solunum desteği ve sürfaktan kullanımı gerektiren tablo respiratuvar distres sendromu olarak tanımlandı (22).

Postnatal 28. gün ya da postkonsepsiyonel 36. haftayı tamamlayan bebekte devam eden oksijen desteği ihtiyacı varlığı bronkopulmoner displazi olarak ele alındı (23).

Duktus arteriyozus açıklığının medikal ya da cerrahi tedavi gerektirecek boyutta, klinik veya hemodinamik bozulmaya sebep olan bebeklerde anlamlı patent duktus arteriyozus olarak kaydedildi (25).

Takiplerinde belirgin olarak gastrik rezidü miktarında artış ve renginde koyulaşma, kusma, batın distansiyonu, defekasyonun olmaması veya kanlı defekasyon kliniği olan bebeklerde radyolojik bulguların eşlik ettiği tablo nekrotizan enterokolit olarak tanımlandı (26).

Kraniyal görüntülemelerde germinal matriks, intraventriküler kanama bulgusu veya periventriküler lökomalazi saptanmış olan bebekler intrakraniyal kanama geçirmiş bebekler olarak kaydedildi (27).

Takiplerinde tarama amaçlı yapılan göz muayenelerinde vazoproliferatif retinal bozukluk bulgusu saptanan bebekler prematüre retinopatisi gelişmiş olan yenidoğanlar olarak kaydedildi (24).

Konvülsiyon geçirdiği gözlenen veya patolojik EEG bulgusu kaydedilmesi nedeniyle anti epileptik tedavi alan hastalar nöbet geçirmiş bebekler olarak kaydedildi (28).

Ünitemizde gestasyon yaşı 32 hafta ve altında olan hastalarda ilk 7 gün içerisinde rutin olarak bakılmakta olan ve takiplerinde alınan serum immünoglobulin G-A-M

düzeyleri kaydedildi. Hastalar yapılan çalışmalardan elde edilen, gestasyon yaşına göre normal serum immünoglobulin seviyelerinin altında ise İVİG tedavisi uygulandı (Tablo 1). Sepsis, septik şok ve benzeri ağır enfeksiyon durumlarında ise Pentaglobin® tedavisi uygulandı. Hastaların İVİG ve Pentaglobin® gibi immünoglobulin replasman tedavileri öncesi ve sonrası değerlerinin seyri incelendi. Ayrıca bu tedavilerin neonatal mortalite ve morbidite ile olan ilişkisi araştırıldı.

Araştırma için gerekli olan serum immünoglobulin G-A-M değerlerinin ölçümü İstanbul Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarlarındaki cihazlarda nefelometrik ölçüm yöntemi ile yapıldı, birimi mg/dL olarak kaydedildi.

Hasta bilgilerin toplanmasıyla ilgili gerekli izinler İstanbul Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı sorumlu öğretim üyelerinden alındı.



3.3. Verilerin İstatiksel İncelenmesi

Elde edilen veriler SPSS 20.0 programı ve OpenEpi programında analiz edilmiştir. Tanımlayıcı verilerin sunulmasında normal dağılım gösteren verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen verilerde ortanca ve IQR (25.-75.) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Veri analizinde istatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama, standart sapma, en büyük, en küçük), parametrik testlerden Independent Samples T-Test (Student T-Test) ve One Way ANOVA, non parametrik testlerden Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testi ile Tekrarlı ölçümler, varyans analizi (Repeated measures ANOVA) uygulanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, ikişerli post-hoc karşılaştırmalar yapıldı. Sferisite varsayımının sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmıştır. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Etik kurul Onayı

Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (2021/582 dosya numarası). (Ek2)

4. BULGULAR

4.1. Vakalara yönelik genel özellikler

Ocak 2013 – Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesinde doğan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alınan gestasyon yaşı 32. hafta ve altında olan bebekler çalışmaya dahil edildi. Hastane otomasyon sistemi ve hasta takip dosyalarından alınan verilere göre bu yaklaşık 9 yıllık süreçte 32 hafta ve altı doğan toplam 569 hastadan 415 tanesi çalışmaya dahil edildi. Çalışmada majör konjenital anomali, kromozom anomalisi, ağır hidrops, doğum sonrası dış merkeze sevk ve ilk 7 gün içerisinde immünoglobulin seviyesi değerlendirilmemiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan toplam 415 hastanın sosyodemografik verileri incelendiğinde erkek bebek sayısı 204 (%49,2), kız bebek sayısı ise 211 (%50,8) olarak saptandı.

Hastaların ortalama anne yaşları ise 31 saptanmış olup 268 anne (%64,6) 20 ila 35 yaş arasında saptandı.

Annelerin toplam gebelik sayısı (gravida) ve doğum sayısı (parite) ortanca değerleri 2 olarak saptandı.

Toplam 46 hasta (%11,1) normal spontan vajinal doğum ile doğarken 369 hasta (%88,9) ise sezeryan ile doğmuştu.

Gestasyon yaşına göre incelendiğinde 28 hafta altı toplam 107 hasta (%25,8), 28 hafta üzeri ise toplam 308 hasta (%74,2) saptandı.

Doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde <1000 g olan toplam 160 bebek (%38,6), 1000-1499 g arası olan toplam 155 bebek (%37,3), ≥1500 g olan 100 bebek (%24,1) saptandı.

Gestasyon yaşına göre ağırlıkları incelendiğinde 119 hasta (%28,7) SGA, 278 hasta (%67) AGA, 18 hasta (%4,3) ise LGA olarak saptandı.

Sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise 54 bebek (%13) hayatını kaybederken, 361 bebek (%87) ise taburcu edildi.

Bu verilerle ilgili ayrıntılı bilgiler tablo 5 ve tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5 Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik verileri

Sosyodemografik Değişkenler		N	%
Cinsiyet	Erkek	204	49,2
	Kız	211	50,8
Gestasyon yaşı	<28 hafta	107	25,8
	≥28 hafta	308	74,2
Doğum ağırlıkları	<1000 g	160	38,6
	1000-1499 g	155	37,3
	≥1500 g	100	24,1
Doğum şekli	NSD	46	11,1
	C/S	369	88,9
Gestasyon yaşına göre büyüme	SGA	119	28,7
	AGA	278	67,0
	LGA	18	4,3
Sağkalım	Eksitus	54	13
	Taburcu	361	87
TOPLAM		415	100

Tablo 6 Çalışmaya alınan annelerin sosyodemografik verileri

	Ortalama	Dağılım
Anne yaşı	31,0	17 - 49
Gravida	2,0	1 - 11
Parite	2,0	1 - 7

4.2. Vakaların gestasyon yaşına göre serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

4.2.1. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 7 Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Gestasyon yaşı (Hafta)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	107	333,0 $\pm$ 123,2	0,000	91	9,0 $\pm$ 14,8	0,520	91	10,7 $\pm$ 11,7	0,145
$\geq$ 28	308	550,7 $\pm$ 174,1		266	7,9 $\pm$ 12,8		266	16,2 $\pm$ 35,2	
Toplam	415	494,6 $\pm$ 188,3		357	8,2 $\pm$ 13,3		357	14,8 $\pm$ 31,1	

*Independent Samples T-Test

Tablo 7’de görüldüğü gibi gestasyon yaşı ile postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. 28 hafta ve üzerinde doğan bebeklerin IgG düzeyleri ortalaması, 28 hafta altı doğan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,000).

28 hafta altı doğan bebekler ile 28 hafta ve üzerinde doğan bebekler arasında serum IgA ve IgM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,520), (p=0,145).

4.2.2. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 8 Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Gestasyon yaşı (Hafta)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	17	395,8 $\pm$ 185,5	0,150	10	7,0 $\pm$ 9,8	0,933	10	20,6 $\pm$ 13,6	0,878
$\geq$ 28	69	448,4 $\pm$ 140,4		48	12,9 $\pm$ 41,5		49	23,6 $\pm$ 16,3	
Toplam	86	438,0 $\pm$ 150,6		58	10,6 $\pm$ 38,9		59	23,1 $\pm$ 15,8	

*Independent Samples T-Test

** Her iki grup içerisinde postnatal 8-21 günlük süre içerisinde birden fazla ölçüm yapılan IgG için 17 hasta, IgA için 7 hasta ve IgM için 8 hastanın değerleri ortalamaya katılmıştır.

Tablo 8’de görüldüğü gibi gestasyon yaşı ile postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. 28 hafta ve üzerinde doğan bebeklerin IgG düzeyleri ortalaması, 28 hafta altında doğan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,150$).

28 hafta ve üzerinde doğan bebekler ile 28 hafta altında doğan bebeklerin serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,933$), ($p=0,878$).

4.2.3. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 9 Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Gestasyon yaşı (Hafta)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	16	248,9 $\pm$ 110,7	0,003	12	4,8 $\pm$ 5,1	0,260	12	27,1 $\pm$ 16,3	0,485
$\geq$ 28	65	315,3 $\pm$ 108,0		55	10,2 $\pm$ 11,3		54	35,5 $\pm$ 19,2	
Toplam	81	302,2 $\pm$ 111,0		67	9,2 $\pm$ 10,6		66	33,9 $\pm$ 18,8	

*Independent Samples T-Test

** Her iki grup içerisinde postnatal 22-35 günlük süre içerisinde birden fazla ölçüm yapılan IgG için 7 hasta, IgA için 7 hasta ve IgM için 7 hastanın değerleri ortalamaya katılmıştır.

Tablo 9’da görüldüğü gibi gestasyon yaşı ile postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. 28 hafta ve üzerinde doğan bebeklerin IgG düzeyleri ortalaması, 28 hafta altında doğan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,003)

28 hafta ve üzerinde doğan bebekler ile 28 hafta altında doğan bebeklerin serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,260), (p=0,485).

4.2.4. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların gestasyon yaşına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 10 Vakaların gestasyon yaşına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Gestasyon yaşı (Hafta)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	10	270,3 $\pm$ 230,9	0,934	7	9,5 $\pm$ 14,0	0,602	7	29,5 $\pm$ 8,9	0,585
$\geq$ 28	23	282,3 $\pm$ 190,5		18	14,1 $\pm$ 19,3		18	28,9 $\pm$ 17,0	
Toplam	33	278,6 $\pm$ 199,9		25	12,7 $\pm$ 17,7		25	29,1 $\pm$ 14,8	

* Independent Samples T-Test

** Her iki grup içerisinde postnatal 36-56 günlük süre içerisinde birden fazla ölçüm yapılan IgG için 7 hasta, IgA için 6 hasta ve IgM için 6 hastanın değerleri ortalamaya katılmıştır.

Tablo 10’da görüldüğü gibi gestasyon yaşı ile postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. 28 hafta ve üzerinde doğan bebeklerin IgG düzey ortalamaları, 28 hafta altında doğan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,934)

28 hafta ve üzerinde doğan bebekler ile 28 hafta altında doğan bebeklerin serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,602), (p=0,585)

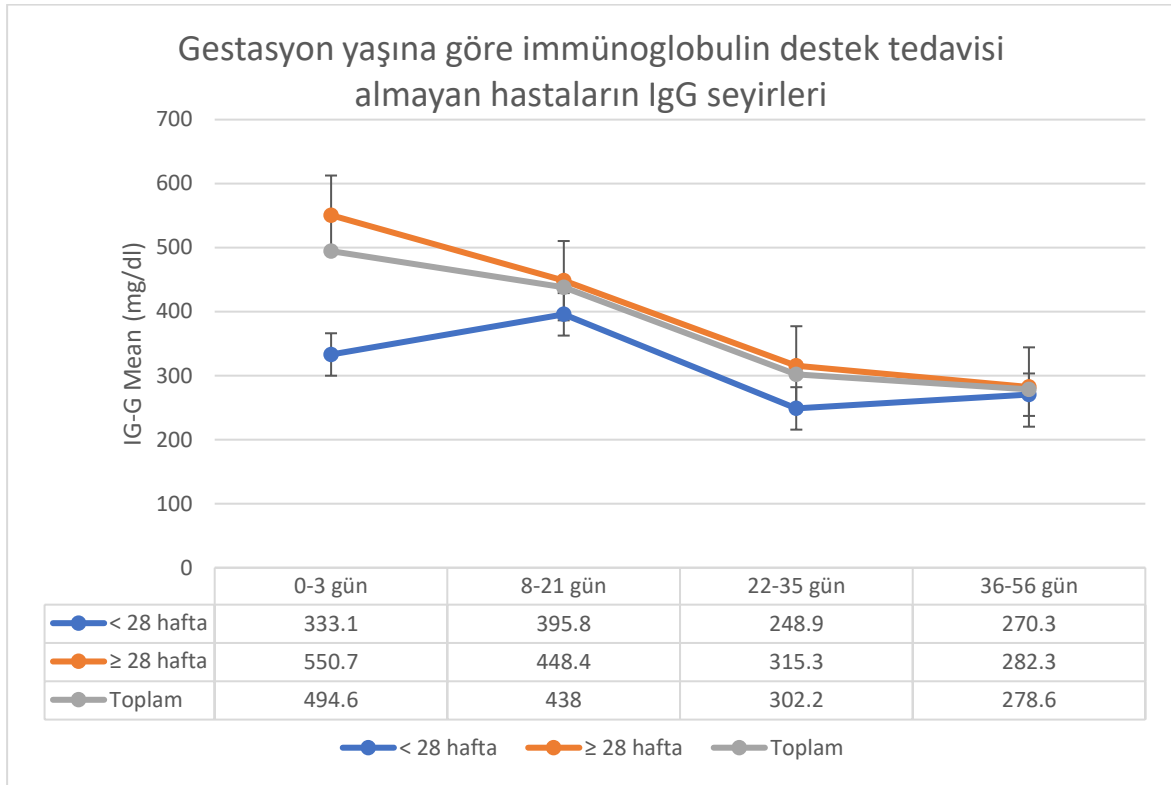
4.2.5. Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan

hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi

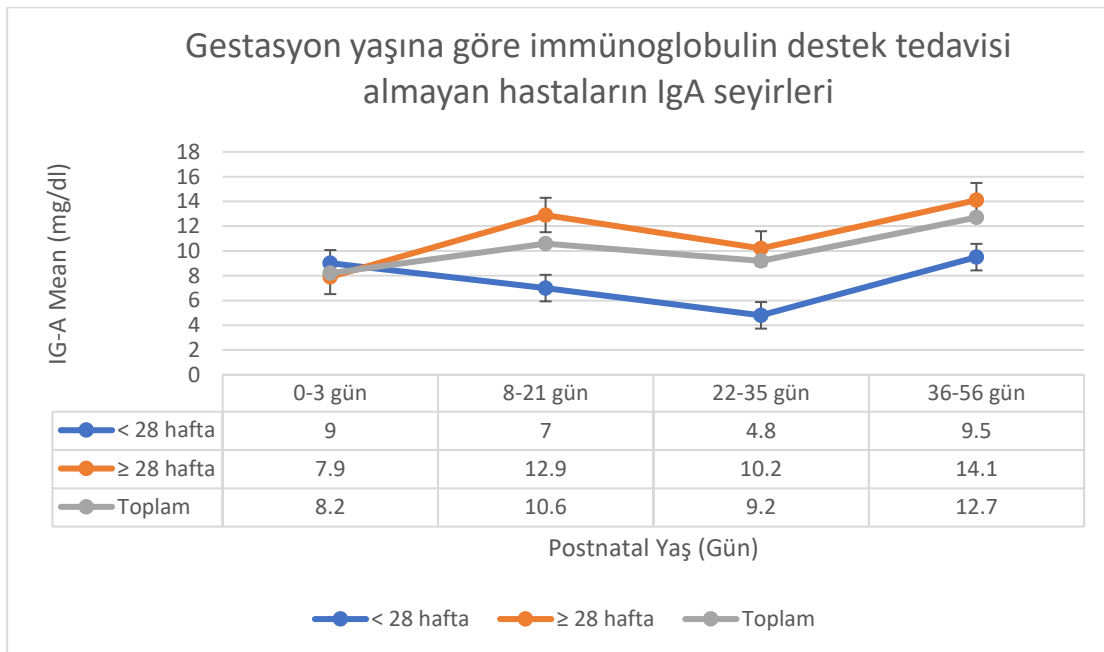
Tablo 11 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların serum immünoglobulin seyri

Gestasyon yaşı (Hafta)	Yaş (gün)	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım
< 28	0-3	107	333,1 $\pm$ 123,2	86 - 737	91	9,0 $\pm$ 14,8	0-88	91	10,7 $\pm$ 11,7	0-63
	8-21	17	395,8 $\pm$ 185,5	165-684	10	7 $\pm$ 9,8	0-30	10	20,6 $\pm$ 13,6	5-50
	22-35	16	248,9 $\pm$ 110,7	92-548	12	4,8 $\pm$ 5,1	0-16	12	27,1 $\pm$ 16,3	5-61
	36-56	10	270,3 $\pm$ 230,9	13-518	7	9,5 $\pm$ 14,0	1-42	7	29,5 $\pm$ 8,9	20-47
$\geq$ 28	0-3	308	550,7 $\pm$ 174,1	132-1371	266	7,9 $\pm$ 12,8	0-77	266	16,2 $\pm$ 35,2	0-88
	8-21	69	448,4 $\pm$ 140,4	258-967	48	12,9 $\pm$ 41,5	0-66	49	23,6 $\pm$ 16,3	5-100
	22-35	65	315,3 $\pm$ 108,0	139-715	55	10,2 $\pm$ 11,3	0-45	54	35,5 $\pm$ 19,2	5-85
	36-56	23	282,3 $\pm$ 190,5	13-619	18	14,1 $\pm$ 19,3	0-70	18	28,9 $\pm$ 17,0	14-78
Toplam	0-3	415	494,6 $\pm$ 188,3	86-1371	357	8,2 $\pm$ 13,3	0-88	357	14,8 $\pm$ 31,1	0-88
	8-21	86	438,0 $\pm$ 150,6	165-967	58	10,6 $\pm$ 38,9	0-66	59	23,1 $\pm$ 15,8	5-100
	22-35	81	302,2 $\pm$ 111,0	92-715	67	9,2 $\pm$ 10,6	0-45	66	33,9 $\pm$ 18,8	5-85
	36-56	33	278,6 $\pm$ 199,9	13-619	25	12,7 $\pm$ 17,7	0-70	25	29,1 $\pm$ 14,8	14-78

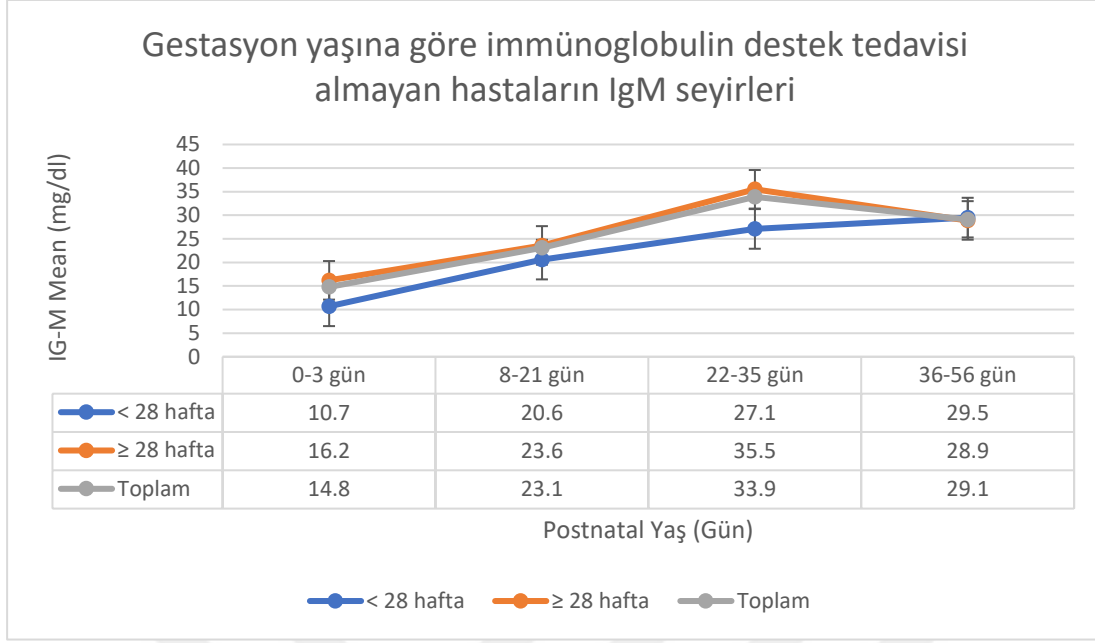
Aşağıda grafik halinde serum immünoglobulin seviyeleri seyri gösterilmiştir.
(Şekil 2-3-4)



Şekil 2 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgG seyirleri



Şekil 3 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgA seyirleri



Şekil 4 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgM seyirleri

4.3. Vakaların doğum ağırlığına göre serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

4.3.1. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 12 Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal ilk bakılan (0-3gün) serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Doğum ağırlığı (gram)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
<1000 g	160	398,9 $\pm$ 148,3	0,000	130	9,0 $\pm$ 15,4	0,630	130	12,0 $\pm$ 11,5	0,435
1000-1500 g	155	535,4 $\pm$ 185,1		140	8,0 $\pm$ 12,6		140	16,8 $\pm$ 46,6	
$\geq$ 1500 g	100	584,3 $\pm$ 184,6		87	7,2 $\pm$ 11,1		87	15,5 $\pm$ 16,5	
Toplam	415	494,6 $\pm$ 188,3		357	8,2 $\pm$ 13,3		357	14,8 $\pm$ 31,1	

*One Way-ANOVA

Tablo 12’de görüldüğü gibi doğum ağırlıkları ile postnatal ilk bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Doğum ağırlıkları ile postnatal bakılan ilk IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,000). Doğum ağırlıkları ile pos-natal ilk bakılan serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,630), (p=0,435)

4.3.2. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 13 Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Doğum ağırlığı (gram)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
<1000 g	35	393,5 $\pm$ 133,3	0,040	20	7,0 $\pm$ 8,0	0,976	20	20,7 $\pm$ 13,4	0,752
1000-1500 g	31	458,4 $\pm$ 154,8		23	12,1 $\pm$ 44,6		23	24,6 $\pm$ 12,8	
$\geq$ 1500 g	20	484,3 $\pm$ 159,1		15	7,1 $\pm$ 24,8		16	24,1 $\pm$ 22,	
Toplam	86	438,0 $\pm$ 150,6		58	9,0 $\pm$ 24,9		59	23,1 $\pm$ 15,8	

*One Way-ANOVA

** Her üç grup içerisinde postnatal 8-21 günlük süre içerisinde birden fazla ölçüm yapılan IgG için 17, IgA için 7 ve IgM için 8 hastanın değerleri ortalamaya katılmıştır. Tablo 13’de görüldüğü gibi doğum ağırlıkları ile postnatal 8-21 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Doğum ağırlıkları ile postnatal 8-21 gün arası bakılan IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,040). Serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,976), (p=0,752).

4.3.3. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 14 Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Doğum ağırlığı (gram)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
<1000 g	31	293,0 $\pm$ 122,6	0,993	21	8,9 $\pm$ 10,6	0,649	21	29,3 $\pm$ 17,4	0,233
1000-1500 g	38	305,8 $\pm$ 106,8		35	8,4 $\pm$ 9,7		34	34,0 $\pm$ 16,1	
$\geq$ 1500 g	12	314,3 $\pm$ 99,3		10	12,7 $\pm$ 14,3		10	44,0 $\pm$ 27,9	
Toplam	81	302,2 $\pm$ 111,0		66	9,2 $\pm$ 10,6		65	33,9 $\pm$ 18,8	

*One-Way ANOVA

** Her üç grup içerisinde postnatal 22-35 günlük süre içerisinde birden fazla ölçüm yapılan IgG için 7, IgA için 6 ve IgM için 6 hastanın değerleri ortalamaya katılmıştır. Tablo 14’de görüldüğü gibi doğum ağırlıkları ile postnatal 22-35 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Doğum ağırlıkları ile postnatal 22-35 gün arası bakılan IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,993).

Doğum ağırlıkları ile pos-natal 22-35 gün arası bakılan serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,649), (p=0,233)

4.3.4. Herhangi bir immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 15 Vakaların doğum ağırlığına göre postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Doğum ağırlığı (gram)	IgG			IgA			IgM		
	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
<1000 g	21	299,0 $\pm$ 215,5	0,940	16	15,2 $\pm$ 21,4	0,923	16	24,9 $\pm$ 8,4	0,298
1000-1500 g	12	242,9 $\pm$ 172,2		10	8,7 $\pm$ 8,8		10	35,8 $\pm$ 20,2	
Toplam	33	278,6 $\pm$ 199,9		26	12,7 $\pm$ 17,7		26	29,1 $\pm$ 14,8	

*One Way-ANOVA

** Her üç grup içerisinde postnatal 36-56 günlük süre içerisinde birden fazla ölçüm yapılan IgG için 7, IgA için 7 ve IgM için 7 hastanın değerleri ortalamaya katılmıştır. Tablo 15’de görüldüğü gibi doğum ağırlıkları ile postnatal 36-56 gün arası bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Doğum ağırlıkları ile postnatal 36-56 gün arası bakılan IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,940).

Doğum ağırlıkları ile postnatal 36-56 gün arası bakılan serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,748), (p=0,115).

***1500 gram üzeri hastaların postnatal 36-56 gün değerleri bulunmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

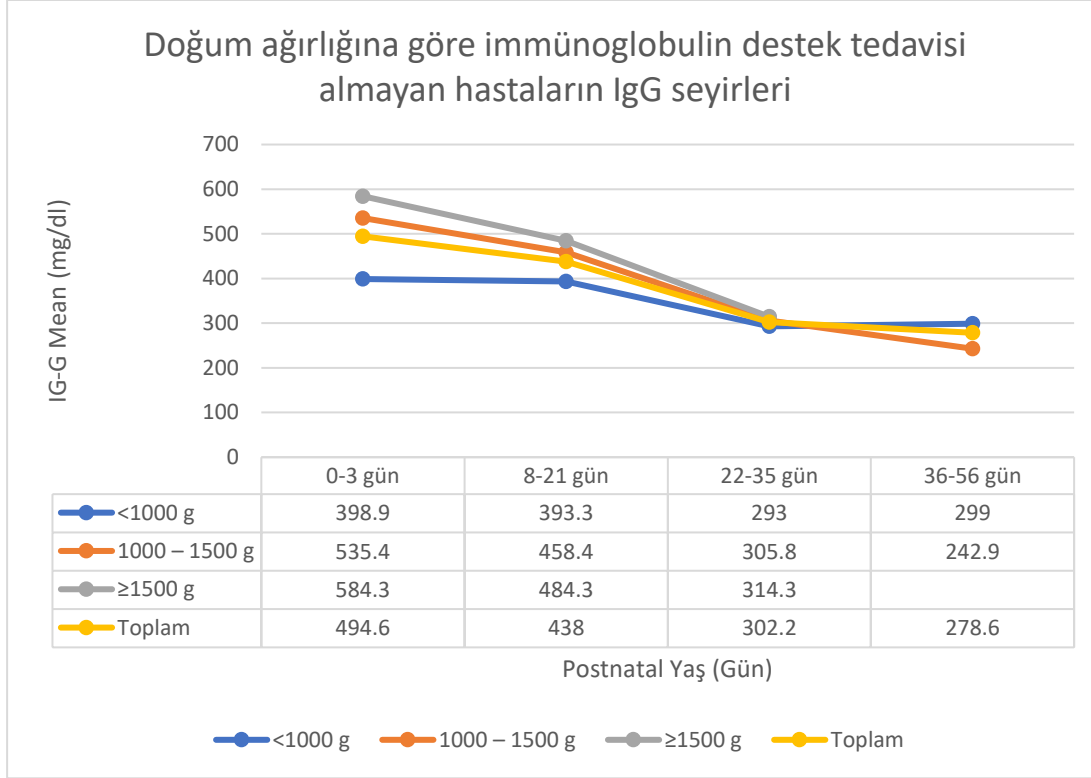
4.3.5. Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan

hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi

Tablo 16 Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların serum immünoglobulin seyri

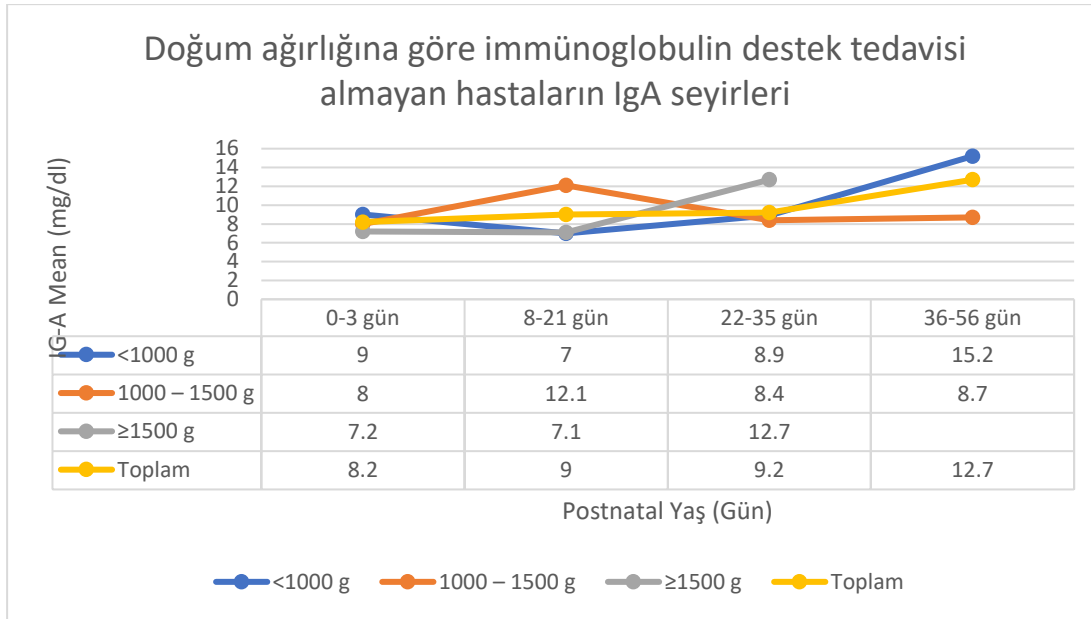
Doğum ağırlığı (gram)	Yaş (gün)	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım
<1000 g	0-3	160	398,9 $\pm$ 148,3	86-853	130	9,0 $\pm$ 15,4	0-88	130	12,0 $\pm$ 11,5	0-63
	8-21	35	393,5 $\pm$ 133,2	165-784	20	7,0 $\pm$ 8,0	0-30	20	20,7 $\pm$ 13,4	5-50
	22-35	31	293,0 $\pm$ 122,6	128-715	21	8,9 $\pm$ 10,6	0-33	21	29,3 $\pm$ 17,4	5-74
	36-56	21	299,0 $\pm$ 215,5	13-688	16	15,2 $\pm$ 21,4	1-70	16	24,9 $\pm$ 8,34	14-47
1000 – 1500 g	0-3	155	535,4 $\pm$ 185,1	132-1134	140	8,0 $\pm$ 12,6	0-57	140	16,8 $\pm$ 46,6	0-536
	8-21	31	458,4 $\pm$ 154,8	258-919	23	12,1 $\pm$ 44,6	0-74	23	24,6 $\pm$ 12,8	7-60
	22-35	38	305,8 $\pm$ 106,8	92-611	35	8,4 $\pm$ 9,7	0-34	34	34,0 $\pm$ 16,1	8-68
	36-56	12	242,9 $\pm$ 172,2	13-578	10	8,7 $\pm$ 8,8	0-31	10	35,8 $\pm$ 20,2	16-78
≥ 1500 g	0-3	100	584,3 $\pm$ 184,6	267-1371	87	7,2 $\pm$ 11,1	0-54	87	15,5 $\pm$ 16,5	1-119
	8-21	20	484,3 $\pm$ 159,1	314-967	15	7,1 $\pm$ 24,8	0-56	16	24,1 $\pm$ 22,0	5-100
	22-35	12	314,3 $\pm$ 99,3	161-522	10	12,7 $\pm$ 14,3	0-45	10	44,0 $\pm$ 27,9	5-85
Toplam	0-3	415	494,6 $\pm$ 188,3	86-1371	357	8,2 $\pm$ 13,3	0-88	357	14,8 $\pm$ 31,1	0-536
	8-21	86	438,0 $\pm$ 150,6	165-967	58	9,0 $\pm$ 24,9	0-74	59	23,1 $\pm$ 15,8	5-100
	22-35	81	302,2 $\pm$ 111,0	92-715	66	9,2 $\pm$ 10,6	0-45	65	33,9 $\pm$ 18,8	5-85
	36-56	33	278,6 $\pm$ 199,9	13-688	26	12,7 $\pm$ 17,7	0-70	26	29,1 $\pm$ 14,8	14-78

Aşağıda grafik halinde serum immünoglobulin seviyeleri seyri gösterilmiştir.
(Şekil 5-6-7)



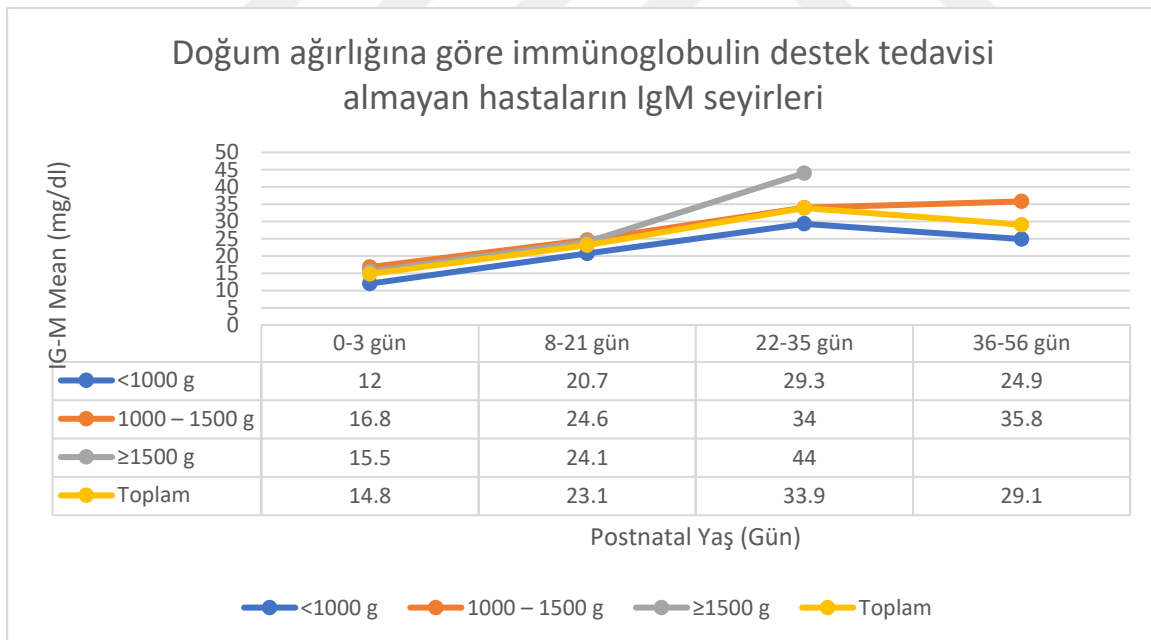
Şekil 5 Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgG seyirleri

*1500 gram üzeri hastaların postnatal 36-56 gün değerleri bulunmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.



Şekil 6 Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgA seyirleri

*1500 gram üzeri hastaların postnatal 36-56 gün değerleri bulunmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.



Şekil 7 Doğum ağırlığına göre immünoglobulin destek tedavisi almayan hastaların IgM seyirleri

*1500 gram üzeri hastaların postnatal 36-56 gün değerleri bulunmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

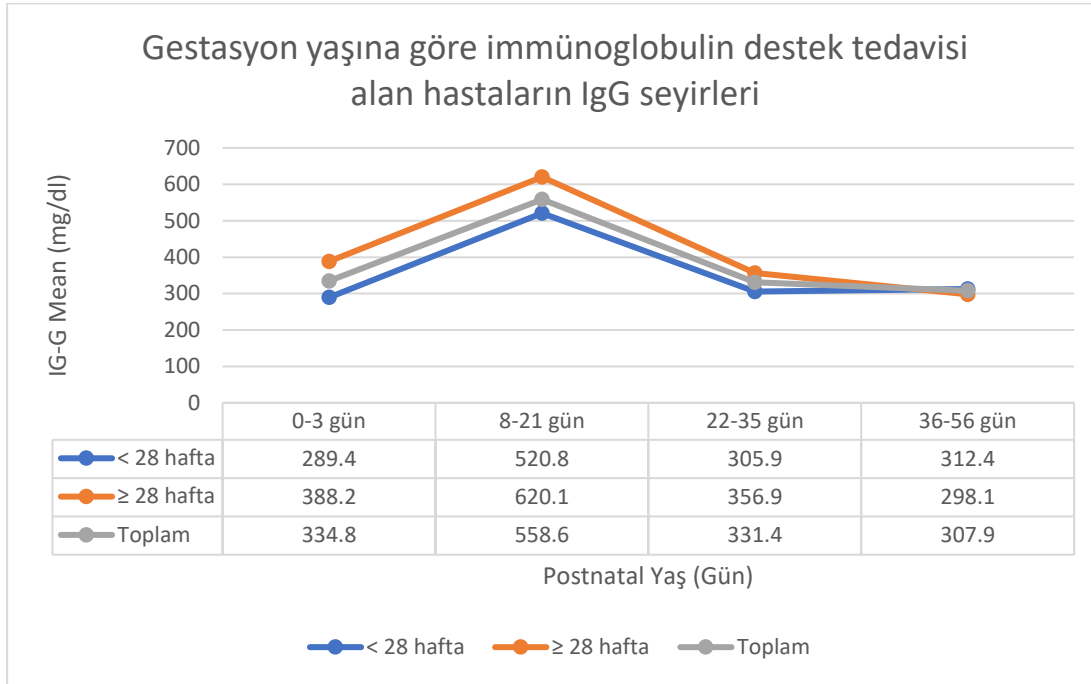
4.4. Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi

Tablo 17 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların serum immünoglobulin seyrinin incelenmesi

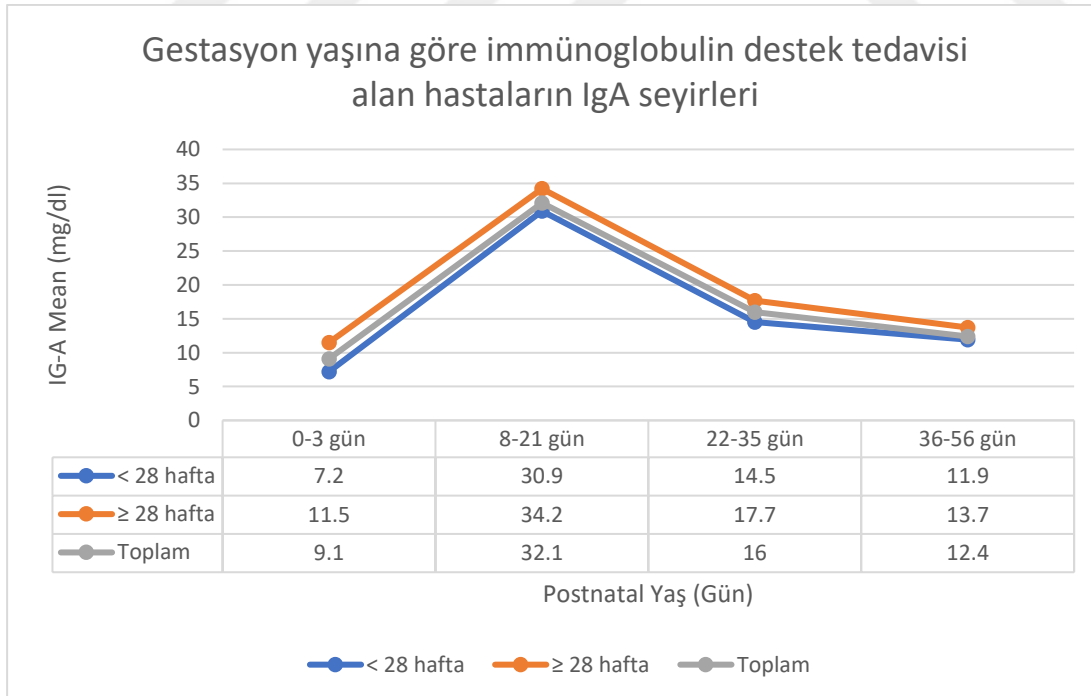
Gestasyon yaşı (Hafta)	Yaş (gün)	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	Dağılım
< 28	0-3	66	289,4 $\pm$ 97,9	92-664	61	7,2 $\pm$ 11,8	0-50	61	7,8 $\pm$ 7,5	0-45
	8-21	39	520,8 $\pm$ 177,6	266-867	33	30,9 $\pm$ 27,7	0-87	33	30,6 $\pm$ 21,3	6-101
	22-35	26	305,9 $\pm$ 135,0	122-698	22	14,5 $\pm$ 16,2	0-56	22	26,8 $\pm$ 14,7	5-70
	36-56	26	312,4 $\pm$ 184,1	121-894	25	11,9 $\pm$ 12,3	0-49	25	40,5 $\pm$ 28,6	12-142
≥ 28	0-3	56	388,2 $\pm$ 101,8	218-631	50	11,5 $\pm$ 15,6	0-52	50	11,1 $\pm$ 10,4	0-63
	8-21	24	620,1 $\pm$ 154,9	372-950	19	34,2 $\pm$ 29,7	3-110	19	34,8 $\pm$ 19,3	5-69
	22-35	26	356,9 $\pm$ 151,4	96-671	19	17,7 $\pm$ 18,1	1-55	19	25,2 $\pm$ 14,6	8-52
	36-56	12	298,1 $\pm$ 140,5	89-561	10	13,7 $\pm$ 13,8	2-40	10	39,2 $\pm$ 34,7	16-113
Toplam	0-3	122	334,8 $\pm$ 110,9	92-664	111	9,1 $\pm$ 13,7	0-52	111	9,3 $\pm$ 9,1	0-63
	8-21	63	558,6 $\pm$ 174,9	266-950	52	32,1 $\pm$ 28,2	0-110	52	32,1 $\pm$ 20,5	5-101
	22-35	52	331,4 $\pm$ 144,3	96-698	41	16,0 $\pm$ 17,0	0-56	41	26,0 $\pm$ 14,5	5-70
	36-56	38	307,9 $\pm$ 169,7	89-894	35	12,4 $\pm$ 12,5	0-49	35	40,1 $\pm$ 29,9	12-142

*Yatışları boyunca en fazla immünoglobulin destek tedavilerinin verildiği dönem 0-3 gün içerisinde olduğu için bu grup özel olarak incelenmiştir.

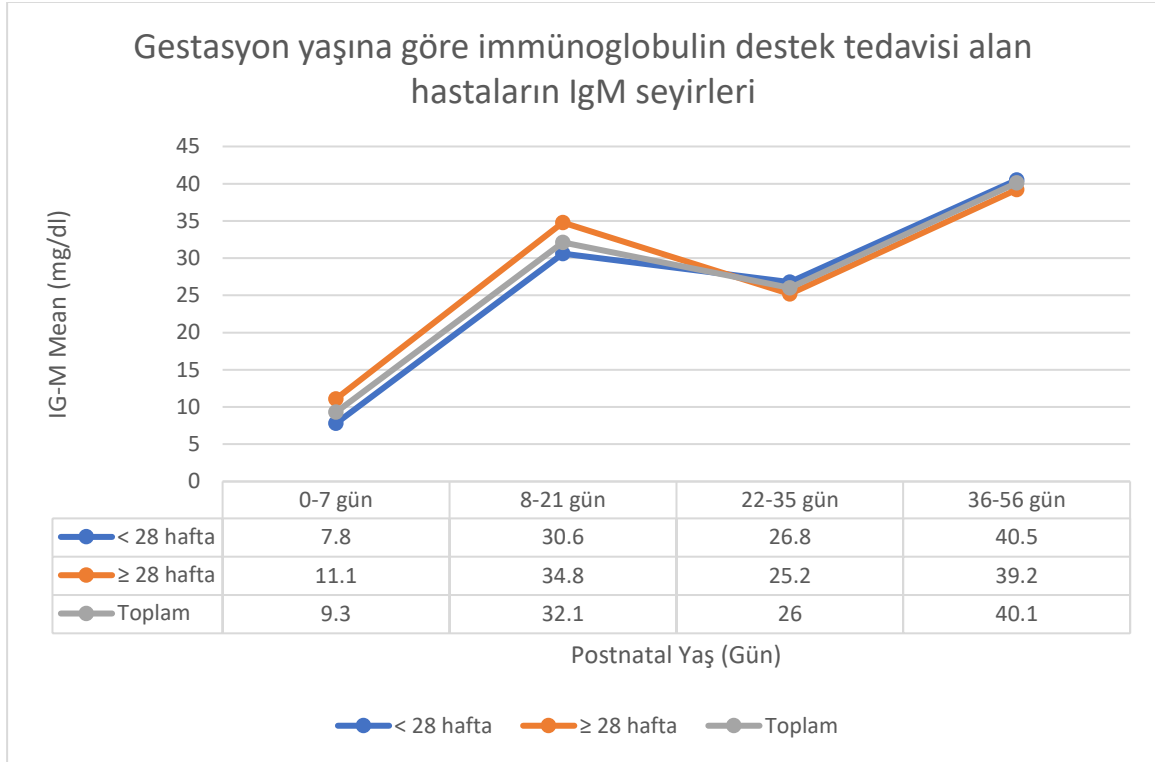
Aşağıda grafik halinde serum immünoglobulin seviyeleri gösterilmiştir.
(ŞEKİL 8-9-10)



Şekil 8 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların IgG seyirleri



Şekil 9 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların IgA seyirleri



Şekil 10 Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alan hastaların IgM seyirleri

4.5. Gestasyon yaşına göre immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 18 28 hafta altında doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi

Prematürite Komplikasyonları		İmmünoglobulin destek tedavisi alan	İmmünoglobulin destek tedavisi Almayan	Risk Ratio	p
Bronkopulmoner Displazi	Var	59	2	1.112	0.1268
	Yok	40	6		
Nekrotizan Enterokolit	Var	63	5	1.004	>0.999
	Yok	36	3		
İntraventriküler Kanama	Var	74	2	1.207	0.014
	Yok	25	6		
Prematüre Retinopatisi	Var	56	5	0.9821	>0.999
	Yok	43	3		
Patent Duktus Arteriyozus	Var	78	3	1.192	0.039
	Yok	21	5		
Kanıtlanmış sepsis	Var	30	2	1.019	>0.999
	Yok	69	6		
Nöbet	Var	34	0	1.123	0.0824
	Yok	65	8		

Tablo 18’de görüldüğü gibi 28 hafta altında doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişki incelenmiştir.

İmmünoglobulin tedavisi alma ile intraventriküler kanama arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=0.014$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile patent duktus arteriyozus arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=0.039$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile diğer prematürite komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

*Respiratuar distres sendromunda 2 gruba ayrılacak sayıda vaka olmadığı için hesaplanamadı.

Tablo 19 28 hafta üzerinde doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi

Prematürite Komplikasyonları		İmmünoglobulin destek tedavisi alan	İmmünoglobulin destek tedavisi Almayan	Risk Ratio	p
Respiratuar Distres Sendromu	Var	97	102	5.903	<0.0000001
	Yok	9	100		
Bronkopulmoner Displazi	Var	33	30	1.758	0.0007647
	Yok	73	172		
Nekrotizan Enterokolit	Var	64	58	2.323	<0.0000001
	Yok	42	144		
İntraventriküler Kanama	Var	48	59	1.555	0.004879
	Yok	58	143		
Prematüre Retinopatisi	Var	51	46	2.017	0.000005395
	Yok	55	156		
Patent Duktus Arteriozus	Var	41	23	2.405	<0.0000001
	Yok	65	179		
Kanıtlanmış Sepsis	Var	23	17	1.857	0.0009863
	Yok	83	185		
Nöbet	Var	13	5	2.252	0.0005026
	Yok	93	197		

Tablo 19’da 28 hafta ve üzerinde doğan hastaların immünoglobulin destek tedavisi alma durumu ile neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişki incelenmiştir.

İmmünoglobulin tedavisi alma ile respiratuar distres sendromu arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=<0.0000001$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile bronkopulmoner displazi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=0.0007647$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile nekrotizan enterokolit arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=<0.0000001$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile intraventriküler kanama arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=0.004879$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile prematüre retinopatisi arasında istatistiksel anlamlı

ilişki vardır ($p=0.000005395$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile patent duktus arteriozus arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p<0.0000001$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile kanıtlanmış sepsis arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=0.0009863$).

İmmünoglobulin tedavisi alma ile nöbet arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p=0.0005026$).

4.6. Cinsiyete göre serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 20 Benzer haftalar arasındaki vakaların cinsiyet açısından ilk alınan serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması

Gestasyon yaşı (Hafta)	Cinsiyet	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	P	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	Erkek	56	326,5 $\pm$ 107,3	0,574	46	11,8 $\pm$ 18,0	0,062	46	10,4 $\pm$ 12,3	0,813
	Kadın	51	340,0 $\pm$ 139,4		45	6,0 $\pm$ 9,9		45	11 $\pm$ 11,2	
$\geq$ 28	Erkek	148	530,6 $\pm$ 178,8	0,051	125	5,12 $\pm$ 8,11	0,001	125	17,5 $\pm$ 48,2	0,572
	Kadın	160	569,2 $\pm$ 168,1		141	10,37 $\pm$ 15,45		141	15,0 $\pm$ 17,0	

*Independent Samples T-Test

Tablo 20’de görüldüğü gibi benzer haftalar arasında doğan bebeklerin cinsiyet ile serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Her iki gruptaki bebeklerin de cinsiyet açısından postnatal ilk bakılan IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,574$), ($p=0,051$).

28 hafta altında doğan bebeklerin cinsiyet açısından postnatal kandan bakılan ilk IgA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,062$).

28 hafta ve üzerinde doğan hastalar arasında kız bebeklerin postnatal ilk bakılan IgA

düzeyleri erkek bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Her iki gruptaki bebeklerin de cinsiyet açısından postnatal kandan bakılan ilk IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,813$), ($p=0,572$).

4.7. Annelerin gebelik sayısı, doğum sayısı ve doğum şekli ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 21 Annelerin gebelik sayısı ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gestasyon yaşı (Hafta)	Gebelik Sayısı	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	N	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	1	46	317,2 $\pm$ 105,3	0,251	40	8,8 $\pm$ 12,8	0.946	40	9,5 $\pm$ 8,9	0.396
	≥ 2	61	344,9 $\pm$ 134,8		51	9,0 $\pm$ 16,3		51	11,6 $\pm$ 13,6	
≥ 28	1	117	532,3 $\pm$ 171,5	0,147	102	7,4 $\pm$ 11,2	0.616	102	18,4 $\pm$ 53,2	0.411
	≥ 2	191	562,0 $\pm$ 175,2		164	8,2 $\pm$ 13,7		164	14,8 $\pm$ 16,0	

*Independent Samples T-Test

Tablo 21’de görüldüğü gibi benzer haftalar arasında doğan bebeklerin annelerinin gebelik sayısı ile bebeklerin postnatal kandan ilk alınan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Her iki grupta da annelerinin gravida sayısı açısından postnatal kandan ilk alınan serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,251$), ($p=0,147$), ($p=0,946$), ($p=0,616$), ($p=0,396$) ($p=0,411$).

Tablo 22 Annelerin doğum sayısı ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gestasyon yaşı (Hafta)	Doğum Sayısı	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	N	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	1	48	329,8 $\pm$ 329,8	0,813	41	7,5 $\pm$ 11,4	0,406	41	10,5 $\pm$ 8,3	0,886
	≥ 2	59	335,5 $\pm$ 335,5		50	10,1 $\pm$ 17,1		50	10,8 $\pm$ 14,0	
≥ 28	1	107	535,8 $\pm$ 535,8	0,273	93	7,8 $\pm$ 11,2	0,913	93	21,3 $\pm$ 55,7	0,079
	≥ 2	201	558,6 $\pm$ 558,6		173	8,0 $\pm$ 13,6		173	13,4 $\pm$ 15,2	

*Independent Samples T-test

Tablo 22’de görüldüğü gibi benzer haftalar arasında doğan bebeklerin annelerinin doğum sayısı ile bebeklerin postnatal ilk bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Her iki grupta da annelerinin doğum sayısı açısından postnatal ilk bakılan serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,813), (p=0,273), (p=0,406), (p=0,913), (p=0,886), (p=0,079).

Tablo 23 Doğum şekli ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gestasyon yaşı (Hafta)	Doğum Şekli	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	N	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	NSD	26	289,4 $\pm$ 92,5	0,038	21	10,1 $\pm$ 14,0	0,687	21	13,4 $\pm$ 14,1	0,227
	CS	81	346,9 $\pm$ 129,0		70	8,6 $\pm$ 15,1		70	9,8 $\pm$ 10,9	
$\geq$ 28	NSD	20	552,4 $\pm$ 156,1	0,965	16	12,4 $\pm$ 15,3	0,150	16	16,7 $\pm$ 15,4	0,950
	CS	288	550,6 $\pm$ 175,5		250	7,6 $\pm$ 12,6		250	16,1 $\pm$ 36,1	

*Independent Samples T-Test (NSD: Normal spontan doğum, CS: Sezaryen doğum)

Tablo 23’de görüldüğü gibi benzer haftalar arasında doğan bebeklerin doğum şekli ile postnatal ilk bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

28 hafta altında doğan grupta CS ile doğan bebeklerin IgG ortalaması NSD ile doğan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,038). Ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

28 hafta ve üzerinde doğan bebeklerin doğum şekli açısından postnatal ilk bakılan IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,965).

Her iki grupta da doğum şekli ile postnatal ilk bakılan serum IgA ve IgM düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,687), (p=0,150), (p=0,227), (p=0,950).

4.8. İntrauterin büyüme durumu ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkisinin incelenmesi

Tablo 24 Benzer haftalar arasındaki bebeklerin intrauterin büyüme açısından ilk alınan serum immünoglobulin seviyelerini kıyaslanması

Gestasyon yaşı (Hafta)	SGA / AGA/ LGA	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	P	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	SGA	30	325,9 $\pm$ 119,9	0.364	27	9,5 $\pm$ 18,6	0.773	27	11,6 $\pm$ 13,7	0,889
	AGA	73	331,2 $\pm$ 119,1		60	9,1 $\pm$ 13,4		60	10,2 $\pm$ 11,0	
	LGA	4	418,5 $\pm$ 216,8		4	3,3 $\pm$ 1,9		4	11,0 $\pm$ 10,0	
$\geq$ 28	SGA	89	533,7 $\pm$ 172,3	0.510	78	9,0 $\pm$ 13,6	0.645	78	12,8 $\pm$ 13,3	0,420
	AGA	205	558,8 $\pm$ 175,7		176	7,4 $\pm$ 12,4		176	18,1 $\pm$ 42,3	
	LGA	14	539,6 $\pm$ 164,9		12	8,3 $\pm$ 13,5		12	9,1 $\pm$ 6,2	

*One-Way ANOVA

Tablo 24’de görüldüğü gibi benzer haftalar arasında doğan bebeklerin intrauterin büyüme durumu ile serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Her iki grupta da intrauterin büyüme ile postnatal ilk alınan serum IgG, IgA, IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,364), (p=0,510), (p=0,733), (p=0,645), (p=0,889), (p=0,420).

4.9. Hastaların invaziv ve non-invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelenmesi

4.9.1. Non-invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelenmesi

Tablo 25 Hastaların non-invaziv solunum desteği süreleri ile serum i immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması

Non-invaziv süresi	IgG		IgA		IgM	
	r	p	r	p	r	p
< 28	,054	,584	-,036	,738	,059	,580
≥ 28	-,289**	,001	-,043	,485	,074	,229

*Correlations

Tablo 25’de görüldüğü gibi hastaların non-invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile karşılaştırılmıştır. Gestasyon yaşı 28 hafta ve üzeri hastaların non-invaziv destek süresi ve serum IgG düzeyleri arasında zayıf düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-.289$, $p=0,001$).

**Gestasyon yaşı 28 hafta altı hastaların non-invaziv destek süresi ve serum IgG düzeyleri arasında ve istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=.054$, $p=0,584$). Her iki hasta grubunda non-invaziv solunum desteği ile serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistikçe anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-.036$, $p=0,738$), ($r=-.043$, $p=0,485$), ($r=.059$, $p=0,580$), ($r=.074$, $p=0,229$).

4.9.2. İnvaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelenmesi

Tablo 26 Hastaların invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması

İnvaziv süresi	IgG		IgA		IgM	
	r	p	r	p	r	p
< 28	-,094	0,336	-,024	,818	-,005	,964
≥ 28	-,244***	0,001	-,003	0,966	,006	,918

*Correlations

Tablo 26’da görüldüğü gibi hastaların invaziv solunum desteği süreleri ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile karşılaştırılmıştır.

***Gestasyon yaşı 28 hafta ve üzeri hastaların invaziv destek süresi ve serum IgG düzeyleri arasında zayıf düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-.244$, $p=0,001$).

Gestasyon yaşı 28 hafta altı hastaların invaziv destek süresi ve serum IgG düzeyleri arasında ve istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-.094$, $p=0,336$).

Her iki hasta grubunda invaziv solunum desteği ile serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-.024$, $p=0,818$), ($r=-.003$, $p=0,966$), ($r=-.005$, $p=0,964$), ($r=.006$, $p=0,918$).

4.10. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 27 Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması

YBÜ Yatış Süresi	IgG		IgA		IgM	
	r	p	r	p	r	p
< 28	,110	,259	,001	,989	,087	,411
≥ 28	-,260**	,001	,024	,691	,083	,175

*Correlations

Tablo 27’de görüldüğü gibi hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile ölçülmüştür.

Gestasyon yaşı 28 hafta altı olan bebeklerin yoğun bakım yatış süreleri ile serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=.110$, $p=0,259$).

Gestasyon yaşı 28 hafta üzeri olan bebeklerin yoğun bakım yatış süreleri ile serum IgG düzeyleri arasında zayıf düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-.260$, $p=0,000$).

Her iki grupta da yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ile serum IgA ve IgM düzeyleri arasında istatistikçe anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=.001$, $p=0,989$), ($r=.024$, $p=0,691$), ($r=.087$, $p=0,411$), ($r=.083$, $p=0,175$).

4.11. Hastaların sağkalım durumu ile serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 28 Hastaların sağkalım durumu ile serum immünoglobulin düzeylerinin kıyaslanması

Gestasyon yaşı (Hafta)	Sağkalım durumu	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	P	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	Eksitus	38	285,1 $\pm$ 98,8	0,002	34	7,1 $\pm$ 12,7	0,351	34	7,8 $\pm$ 7,4	0,037
	Yaşayan	69	359,3 $\pm$ 128,0		57	10,1 $\pm$ 15,9		57	12,4 $\pm$ 13,4	
$\geq$ 28	Eksitus	16	416,2 $\pm$ 120,5	0,001	15	9,1 $\pm$ 15,2	0,718	15	15,5 $\pm$ 11,7	0,938
	Yaşayan	292	558,1 $\pm$ 173,7		251	7,3 $\pm$ 12,7		251	16,2 $\pm$ 36,2	

*Independent Samples T Test

Tablo 28’de görüldüğü gibi benzer haftalar arasında doğan bebeklerin sağkalım durumları ile postnatal ilk bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Gestasyon yaşı 28 hafta altında doğup ve yaşayan bebeklerin postnatal ilk bakılan serum IgG düzeyleri eksitus olan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,002).

28 hafta ve üzerinde doğan ve yaşayan bebeklerin postnatal ilk alınan serum IgG düzeyleri eksitus olan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,001).

Benzer haftalar arasında doğan bebeklerin eksitus ve yaşayan gruplar arasında kıyaslandığında postnatal ilk alınan serum IgA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Gestasyon yaşı 28 hafta altında doğup ve eksitus olan bebeklerim postnatal ilk alınan

serum IgM düzeyleri yaşayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,037). Ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Gestasyon yaşı 28 hafta üzeri doğan bebeklerin yaşam durumları ile postnatal ilk alınan serum IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,938).

4.12. Annelerin ek hastalıkları ile ilk bakılan serum immünoglobulin düzeylerinin incelenmesi

Tablo 29 Gestasyon yaşı 28 hafta altında doğan hastaların annede ek hastalık durumuna göre serum immünoglobulin düzeyleri

Annelerin ek hastalıkları		IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama ± SD (mg/dL)	p	n	Ortalama ± SD (mg/dL)	P	n	Ortalama ± SD (mg/dL)	p
GDMA	Var	8	360,0± 113,9	0,521	7	3,86±4,10	0,347	7	10,3±11,8	0,931
	Yok	99	330,8± 124,2		84	9,37±15,30		84	10,7±11,8	
Hipertansiyon	Var	15	362,9± 136,3	0,313	14	6,36±9,21	0,480	14	10,1±11,7	0,859
	Yok	92	328,1± 121,1		77	9,42±15,61		77	10,8±12,1	
Hipotirodi	Var	11	335,6± 119,6	0,942	10	4,70±5,20	0,339	10	14,3±12,1	0,301
	Yok	96	332,7± 124,2		81	9,47 ±15,52		81	10,2±11,7	
Maternal Sigara	Var	6	309,3± 120,9	0,631	5	8,60±14,79	0,958	5	7,6±4,3	0,551
	Yok	101	334,4± 123,8		86	8,97±14,89		86	10,8±12,0	
Preeklampsi	Var	20	399,3± 111,2	0,007	18	9,44±21,52	0,874	18	9,6±14,2	0,658
	Yok	87	317,7± 121,4		73	8,82±12,82		73	10,9±11,1	
Oligohidroamniyos	Var	34	371,4± 116,0	0,027	30	13,37±19,38	0,093	30	13,7±14,2	0,125
	Yok	73	315,1± 123,2		61	6,77±11,52		61	9,16±10,1	
Polihidroamniyos	Var	7	360,0± 134,3	0,551	7	10,29±13,18	0,805	7	6,00±3,46	0,276
	Yok	100	331,1± 122,9		84	8,83±15,00		84	11,04±12,09	
Servikal Yetmezlikler	Var	12	291,3 ± 85,5	0,110	7	3,86±3,93	0,347	7	7,57±2,14	0,471
	Yok	95	338,2±126,6		84	9,37±15,30		84	10,91±12,15	
Plasental Patolojiler	Var	22	376,5±104,9	0,063	18	11,61±15,19	0,397	18	10,33±8,08	0,896
	Yok	85	321,7±125,6		73	8,29±14,74		73	10,74±12,50	

*Independent Samples T-Test

Tablo 29’da görüldüğü üzere 28 hafta altında doğan bebeklerin annelerinde ek hastalık varlığı açısından postnatal alınan ilk serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Annesinde preeklampsi olan bebeklerin postnatal alınan ilk IgG düzeyleri ortalaması annesinde preeklampsi olmayan bebeklerin ortalamasına göre istatistiksel olarak

anlamli derecede yu'ksek saptanmıştır (p=0,007).

Annesinde oligohidroamniyos olan bebeklerin postnatal alınan ilk IgG d'zeyleri ortalaması annesinde oligohidroamniyos olmayan bebeklerin ortalamasına g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede yu'ksek saptanmıştır (p=0,027).

Diğer hastalıkların olup olmaması ile serum IgG, IgA ve IgM d'zeyleri arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 30 Gestasyon yaşı 28 hafta 'zerinde doğan hastaların annede ek hastalık durumuna g'ore serum imm'noglobulin d'zeyleri

Annelerin ek hastalıkları		IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama ± SD (mg/dL)	p	n	Ortalama ± SD (mg/dL)	p	n	Ortalama ± SD (mg/dL)	p
GDMA	Var	53	553,1± 180,3	0,914	48	7,2±10,8	0,688	48	14,3±38,5	0,687
	Yok	255	550,2± 173,1		218	8,1±13,2		218	16,6±12,3	
Hipertansiyon	Var	43	601,1± 141,0	0,040	35	5,1±8,3	0,167	35	14,0±13,2	0,703
	Yok	265	542,5±177,8		231	8,3±13,3		231	16,5±37,5	
Hipotiroidi	Var	31	574,2±160,1	0,429	27	5,8±8,4	0,372	27	14,0±13,6	0,737
	Yok	277	548,1±175,7		239	8,1±13,2		239	16,4±36,9	
Maternal Sigara	Var	37	529,1±214,8	0,423	36	8,8±13,5	0,660	36	14,9±13,7	0,825
	Yok	271	553,6±168,1		230	7,8±12,7		230	16,3±37,5	
Preeklampsi	Var	96	585,7±166,2	0,017	86	9,1±14,5	0,290	86	16,6±19,2	0,894
	Yok	212	534,8±175,7		180	7,3±11,9		180	16,0±40,8	
Oligohidroamniyos	Var	70	521,0±187,0	0,105	59	10,8±12,1	0,084	59	14,5±14,3	0,691
	Yok	238	559,4±169,6		207	7,1±14,8		207	16,6±39,2	
Polihidroamniyos	Var	16	526,3±148,7	0,565	14	8,4±12,4	0,875	14	14,9±13,5	0,894
	Yok	292	552,0±175,5		252	7,9±12,8		252	16,2±36,1	
Servikal Yetmezlikler	Var	17	502,2± 114,2	0,098	15	4,8±9,3	0,335	15	10,4±16,9	0,516
	Yok	291	553,5± 176,7		251	8,1±13,0		251	16,5±36,0	
Plasental Patolojiler	Var	87	547,3 ± 176,8	0,830	72	8,1±13,4	0,906	72	21,0±63,0	0,381
	Yok	221	552,0± 173,4		194	7,9±12,6		194	14,4±15,3	

*Independent Samples T-Test

Tablo 30'da g'or'ld'đ'g' 'zere 28 hafta 'zerinde doğan bebeklerin annelerinde ek hastalık varlığı a'ısından postnatal alınan ilk serum imm'noglobulin d'zeyleri karşılaştırılmıştır.

Annesinde hipertansiyon olan bebeklerin postnatal alınan ilk IgG d'zeyleri ortalaması

annesinde hipertansiyon olmayan bebeklerin ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,040).

Annesinde preeklampsi olan bebeklerin postnatal alınan ilk IgG düzeyleri ortalaması annesinde preeklampsi olmayan bebeklerin ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,017).

Diğer hastalıklar açısından ise alınan ilk IgG, IgA, IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

4.13. Hastaların annede koriyoamniyonit durumu ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 31 Hastaların gestasyon yaşına göre annede koriyoamniyonit durumu ile serum immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gestasyon yaşı (Hafta)	Annede koriyo amniyonit varlığı	IgG			IgA			IgM		
		n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	P	n	Ortalama $\pm$ SD (mg/dL)	p
< 28	Var	24	311,7 $\pm$ 92,2	0,339	20	4,2 $\pm$ 7,1	0,016	20	11,9 $\pm$ 15,1	0,610
	Yok	83	339,1 $\pm$ 130,7		71	10,3 $\pm$ 16,1		71	10,3 $\pm$ 10,7	
$\geq$ 28	Var	21	466,4 $\pm$ 143,8	0,021	19	10,4 $\pm$ 14,5	0,384	19	14,1 $\pm$ 9,7	0,788
	Yok	287	556,9 $\pm$ 174,7		247	7,7 $\pm$ 12,7		247	16,3 $\pm$ 36,5	

*Independent Samples T-Test

Tablo 31’de görüldüğü gibi benzer haftalar arasında doğan bebeklerin annede koriyoamniyonit varlığı ile postnatal ilk bakılan serum immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

28 hafta altında doğan bebeklerde annede koriyoamniyonit varlığı açısından postnatal ilk bakılan serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmamıştır ($p=0,339$)

28 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde annede koryoamniyonit varlığı açısından karşılaştırıldığında postnatal ilk bakılan serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$).

28 hafta altında doğan bebeklerde annede koryoamniyonit varlığı açısından postnatal ilk bakılan serum IgA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$). Ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

28 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde annede koryoamniyonit varlığı açısından postnatal ilk bakılan serum IgA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,384$).

28 hafta altı ve 28 hafta üzeri her iki grupta doğan bebeklerde annede koryoamniyonit varlığı açısından postnatal ilk bakılan serum IgM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,610$), ($p=0,788$).

5. TARTIŞMA

Prematüre doğum, 37. gestasyon yaşından önce dünyaya gelen doğumları tanımlamaktadır. Yıllık yaklaşık 15 milyon prematüre bebek dünyaya gelmekte olup tüm gebeliklerin yaklaşık %11'ini oluşturan ciddi bir sağlık sorunudur. Bu duruma karşılık gelişen teknoloji, bilimsel araştırma ve deneyimler sayesinde preterm bebeklerin sağkalımı gitgide artmaktadır (88).

Başta sepsis olmak üzere birçok prematürte komplikasyonları ise bu grubun başlıca mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır. Prematüre bebeklerde term bebeklere göre artan sepsis riski olgunlaşmamış bir immün yanıt sistemi ve düşük immünoglobulin seviyesinden kaynaklanmaktadır (1). Bu nedenle sepsisin önlenmesi ve tedavisi için immünoglobulin seviyelerinin incelendiği birçok çalışma yapılmıştır (2, 6, 8, 14, 59).

İmmünglobulin G, intrauterin hayatta üretimi son derece düşüktür ancak transplasental geçiş imkânı olması da bebeklerin daha yüksek IgG seviyelerine ulaşmalarını sağlar. Çalışmalarda IgG'nin plasental transferinin yaklaşık 20. gestasyon yaşından itibaren başladığı saptanmıştır (4). Prematüre bebeklerde bu transfer süresinin kısa olması IgG seviyelerinde düşüklüğe ve sepsis açısından riskli olmalarına zemin hazırlamaktadır. Ancak prematüre bebeklerdeki immünoglobulin seviyeleri hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır (2, 6, 8, 9, 14, 18, 19, 59)

Çalışmamızda 28 hafta altı hastaların serum IgG düzeyleri incelendiğinde 0-3 gün arası $333,1 \pm 123,2$ mg/dl, 8-21 gün arası $395,8 \pm 185,5$ mg/dl, 22-35 gün arası $248,0 \pm 110,7$ mg/dl, 36-56 gün arası $270,3 \pm 230,9$ mg/dl olarak saptandı.

28 ile 32 hafta arası hastaların serum IgG düzeyleri incelendiğinde 0-3 gün arası $550,7 \pm 174,1$ mg/dl, 8-21 gün arası $448,4 \pm 140,4$ mg/dl, 22-35 gün arası $315,3 \pm 108,0$ mg/dl, 36-56 gün arası $282,3 \pm 190,5$ mg/dl olarak saptandı. Her iki grupta da serum IgA ve IgM düzeyleri açısından ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bu bağlamda Ballow ve ark. tarafından yapılan 60 hastadan oluşan prospektif çalışmada 25-28. ve 29-32. gestasyon yaşı olarak gruplarına ayrılan hastaların 2. hafta, 4.hafta, 6. Hafta, 2.ay, 3.ay, 4.ay, 6.ay ve 8-10. Ay serum immünoglobulin G-A-M seviyeleri incelenmiştir. Ballow ve ark. tarafından yapılan çalışmada kendi sonuçlarımıza göre her iki gestasyon yaşı grubunda da daha düşük serum immünoglobulin düzeyleri elde edilmiştir. Ballow ve ark. tarafından yapılan çalışma

ile ilgili sonuçlar Tablo 1’de gösterilmiştir (2).

Özdemir ve ark. tarafından yapılan 22 ile 40. gestasyon yaşı arasında doğan toplam 300 hastanın ele alındığı prospektif çalışmada 28 hafta altı hastalarda ilk 3 gün içerisinde alınan IgG düzeyi 371.3 ± 150 mg/dl, 29-31 hafta arası bebeklerde ise 543.1 ± 143 mg/dl olarak saptanmıştır. Benzer gestasyon yaşındaki hastalarda yapılan çalışmamızda yakın sonuçlar elde edilmiştir. Özdemir ve ark. tarafından yapılan çalışma ile ilgili sonuçlar Tablo 2’de belirtilmiştir (19).

Sandberg ve ark. tarafından yapılan 24 ile 32 gestasyon yaşı arasında doğan toplam 334 hastanın ele alındığı prospektif çalışmada kord kanında incelenen serum IgG seviyeleri 28 hafta altı bebeklerde $362,3$ mg/dL ($191 - 442$), 28 ile 32 hafta arası bebeklerde $547,1$ mg/dL ($412 - 645$) olarak elde edilmiş. Benzer gestasyon yaşındaki hastalarda yapılan çalışmamızda yakın sonuçlar elde edilmiştir. (59). Sandberg ve ark. tarafından yapılan çalışma ile ilgili sonuçlar Tablo 3’de gösterilmiştir

Sharma ve ark. tarafından yapılan 26 ile 31. gestasyon yaşı arasında doğan toplam 115 hastanın ele alındığı prospektif çalışmada kord kanında incelenen serum immünoglobulin seviyesi 28 hafta altı bebeklerde serum IgG düzeyi ortalama $386,6$ mg/dL ($270 - 670$), 28 ile 31 hafta arası bebeklerde serum IgG düzeyi ortalama $518,9$ mg/dL ($450 - 720$) olarak elde edilmiştir. Benzer gestasyon yaşındaki hastalarda yapılan çalışmamıza göre 28 hafta altı bebeklerde daha yüksek serum IgG düzeyi izlenirken 28 hafta üzerinde yakın sonuçlar elde edilmiştir. Sharma ve ark. tarafından yapılan çalışma ile ilgili sonuçlar Tablo 4’de belirtilmiştir (58).

Çalışmamızda doğum ağırlığına göre serum IgG düzeyleri incelendiğinde 1000 g altı olan hastalarda 0-3 gün arası $398,9 \pm 148,3$ mg/dl, 8-21 gün arası $393,5 \pm 133,3$ mg/dl, 22-35 gün arası $293,0 \pm 122,6$ mg/dl, 36-56 gün arası $299,0 \pm 215,5$ mg/dl olarak saptandı.

Çalışmamızda 1000-1500 g arası hastalarda serum IgG düzeyleri incelendiğinde 0-3 gün arası $535,4 \pm 185,1$ mg/dl, 8-21 gün arası $458,4 \pm 154,8$ mg/dl, 22-35 gün arası $305,8 \pm 106,8$ mg/dl, 36-56 gün arası $242,9 \pm 172,2$ mg/dl olarak saptandı.

1500 g ve üzerinde olan hastalarda serum IgG düzeyleri incelendiğinde 0-3 gün arası $584,3 \pm 184,6$ mg/dl, 8-21 gün arası $484,3 \pm 159,1$ mg/dl, 22-35 gün arası $314,3 \pm 99,3$ mg/dl olarak saptandı. Her üç grupta da serum IgA ve IgM düzeyleri açısından ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Özdemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise doğum tartılarına göre ilk 3 gün içerisinde alınan serum IgG değerleri incelenmiş olup 750 g altında 346.6 ± 145.0 mg/dl, 750-1000 g arasında 372.9 ± 143.7 mg/dl, 1000-1500 g arasında 523.5 ± 167.2 mg/dl, 1500-2000 g arasında 629.4 ± 148.3 mg/dl olarak saptanmış olup çalışmamıza yakın sonuçlar elde edilmiştir (19).

Serum IgG seviyelerinin cinsiyet ile olan ilişkisinin incelendiği çalışmamızda 28 hafta altı ve 28-32 hafta arasındaki her iki grupta da istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Serum IgA düzeyi açısından 28-32 hafta arası hastalar arasında kız bebeklerin erkek bebeklere göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Serum IgM düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Gebelik sayısı ve doğum sayısı ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelendiği çalışmamızda istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Doğum şekli ile serum immünoglobulin seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda 28 hafta altı hastalarda sezaryen ile doğanlar normal spontan yolla doğan hastalara göre serum IgG seviyeleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak klinik anlamlı bilinmemektedir.

28 hafta üzeri hastalarda serum IgG seviyelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Her iki grupta da serum IgA ve IgM seviyeleri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İntrauterin büyümenin incelendiği çalışmamızda SGA/AGA/LGA doğum öyküsü ile serum immünoglobulin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine Papadatos ve ark. tarafından yapılan çalışmada 31 term ve SGA doğum öyküsü olan yenidoğan ile kontrol grubu kıyaslandığında SGA grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük serum IgG seviyesi saptanmıştır (9).

İnvaziv ve non-invaziv solunum desteği süresi açısından serum immünoglobulin seviyelerinin incelendiği çalışmamızda 28-32 hafta arası bebeklerde serum IgG seviyesi ile invaziv ve non-invaziv solunum desteği süreleri açısından negatif ilişkide

zayıf kanıt düzeyinde ilişki saptanmıştır.

Serum IgA ve IgM düzeyleri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sağkalım açısından serum immünoglobulin seviyelerinin incelendiği çalışmamızda yaşayan hastalar eksitus olan hastalar ile kıyaslandığında 28 her iki grupta da serum IgG düzeyi yaşayan grupta istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

Serum IgA ve IgM düzeyleri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Annelerin ek hastalıkları ile bebeklerdeki serum immünoglobulin seviyelerinin arasındaki ilişki incelendiğinde preeklampitik anne bebeklerinde her iki grupta da IgG düzeyi preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre istatistiksel anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte 28 hafta altı grupta oligohidroamniyosu olan hastaların serum IgG seviyeleri oligohidroamniyosu olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Ayrıca 28 hafta ve üzeri grupta hipertansiyonu olan anne bebeklerinin serum IgG seviyeleri hipertansiyonu olmayan anne bebeklerine göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptandı. Diğer hastalıklar ile IgG seviyeleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Her iki grupta serum IgA ve IgM düzeyleri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Annede preeklampsi, oligohidroamniyos ve hipertansiyon durumu ile serum immünoglobulin seviyelerinin birebir karşılaştırıldığı çalışma literatürde bulunmamakla birlikte Para ve ark. tarafından retrospektif çok merkezli çalışmada toplam 39 hastadan oluşan ve fetal inflamatuvar yanıt sendromu(FIRS) düşünülen hastaların kord kanında pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri değerlendirildi. FIRS gelişen hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde IL-6, IL-8, TNF- α ve benzeri pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri yüksek saptanmıştır (89).

Bu bağlamda preeklampitik ve oligohidroamniyos gibi fetal inflamasyonu uyaraabilecek durumlarda serum IgG düzeyinin yüksek olabileceği öngörülebilir ancak daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Annede koriyoamniyonit durumu ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelendiği çalışmamızda 28 hafta ve üzeri hastalarda koriyoamniyoniti olmayan grubun koriyoamniyoniti olan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek serum IgG seviyesi gözlemlendi.

28 hafta altı bebeklerde koriyoamniyonit durumu ile serum IgG arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

28 hafta altı hastalarda koriyoamniyoniti olmayan hastaların koriyoamniyoniti olan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek serum IgA düzeyi saptanmıştır. Ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

28 hafta ve üzeri hastalarda koriyoamniyonit durumu ile serum IgA düzeyi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Her iki grupta koriyoamniyonit durumu ile serum IgM düzeyleri açısından ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızın aksine Miyano ve ark. tarafından toplam 215 bebeğin incelendiği çalışmada 17-42. gestasyon yaşı arasındaki koriyoamniyonitli vakaların kord kanında immünoglobulin seviyeleri incelendiğinde serum IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı seviyede yüksek saptanmış olup IgG seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (90).

Neonatal mortalite ve morbidite üzerine immünoglobulin destek tedavilerinin etkilerinin incelendiği çalışmamızda 28 hafta altındaki bebeklerde tedavi alan bebeklerin almayan gruba göre İVK ve PDA daha sık gözlenmiş olup diğer komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

28 hafta ve üzerindeki hastalarda, tedavi alan grupta almayan gruba göre RDS, BPD, NEK, İVK, ROP, PDA, nöbet ve kanıtlanmış sepsis insidansı istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı.

Ohlsson ve ark. tarafından yapılan ve Cochrane’de yayınlanan metaanalizde profilaktik İVİG verilen prematüre bebeklerde İVK, BPD, NEK, yatış süresi ve mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamışken sepsis açısından %3 oranında azalma gözlenmiştir (91).

Sandberg ve ark. tarafından yapılan gestasyon yaşı 32. haftanın altında doğan toplam 81 hastanın incelendiği prospektif çalışmada kord serum IgG düzeyi 400 mg/dL altında olan ve profilaktik İVİG uygulanan hastalarla, kord serum IgG düzeyi 400 mg/dL üzerinde ve plasebo uygulanan diğer grup ile kıyaslandığında sepsis sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (59).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı takipli gestasyon yaşı 22 ile 32 hafta + 6 gün arasında doğan toplam 415 hasta dahil edildi. Hastaların doğum haftası ve doğum tartısı nedeniyle doğacak farkların önüne geçebilmek adına hastalar 28 hafta altında doğan, 28 hafta ile 32 hafta + 6 gün arasında doğanlar olarak 2 alt gruba ayrılırken; doğum tartısına göre 1000 gram altı, 1000-1500 gram arası ve 1500 gram üzeri olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı.
2. Çalışmamızda 28 hafta altı hastaların serum IgG düzeyleri 0-3 gün arasında $333,1 \pm 123,2$ mg/dl, 8-21 gün arası $395,8 \pm 185,5$ mg/dl, 22-35 gün arası $248,0 \pm 110,7$ mg/dl, 36-56 gün arası $270,3 \pm 230,9$ mg/dl olarak saptandı.
3. 28 ile 32 hafta arası hastaların serum IgG düzeyleri 0-3 gün arası $550,7 \pm 174,1$ mg/dl, 8-21 gün arası $448,4 \pm 140,4$ mg/dl, 22-35 gün arası $315,3 \pm 108,0$ mg/dl, 36-56 gün arası $282,3 \pm 190,5$ mg/dl olarak saptandı. Her iki grupta da IgA ve IgM düzeyleri açısından ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.
4. Çalışmamızda doğum ağırlığına göre serum IgG düzeyleri incelendiğinde <1000 g altı olan hastalarda 0-3 gün arası $398,9 \pm 148,3$ mg/dl, 8-21 gün arası $393,5 \pm 133,3$ mg/dl, 22-35 gün arası $293,0 \pm 124,6$ mg/dl, 36-56 gün arası $299,0 \pm 215,5$ mg/dl olarak saptandı.
5. Çalışmamızda 1000-1500 g arası hastalarda serum IgG düzeyleri 0-3 gün arası $535,4 \pm 185,1$ mg/dl, 8-21 gün arası $458,4 \pm 154,8$ mg/dl, 22-35 gün arası $305,8 \pm 106,8$ mg/dl, 36-56 gün arası $242,9 \pm 172,2$ mg/dl olarak saptandı.
6. 1500 g ve üzerinde olan hastalarda serum IgG düzeyleri 0-3 gün arası $584,3 \pm 184,6$ mg/dl, 8-21 gün arası $484,2 \pm 159,1$ mg/dl, 22-35 gün arası $314,2 \pm 99,3$ mg/dl olarak saptandı. Her üç grupta da serum IgA ve IgM düzeyleri açısından ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.
7. Gestasyon yaşı ve tartısı büyük olan bebeklerde serum IgG düzeyi daha yüksek gözlenmiş olup postnatal haftalar ilerledikçe anneden transplasental geçiş gösteren serum IgG düzeyinin metabolize olduğu ve bebek tarafından endojen üretim yeteri kadar gerçekleşmediği için düştüğü görüldü.
8. Farklı ülkelerde benzer haftalardaki bebeklerde incelenen serum IgG düzeyleri arasında da önemli farklılıklar gözlemlendi. Bu fark annelerin serum

immünglobulin seviyelerine, yaşadıkları sosyo-ekonomik ve coğrafi özelliklere, geçirilen enfeksiyon sıklığına bağlı farklılık gösterebileceği öngörüldü. Bu bağlamda prematüre bebekler için normal serum immünglobulin düzeyleri değerlendirilirken her ülkenin kendi ülkesinde yapılan çalışmaları referans alması önem taşımaktadır.

9. Serum immünoglobulin seviyelerinin cinsiyet ile olan ilişkisinin incelendiği çalışmamızda serum IgA düzeyi 28-32 hafta arası hastalarda kız bebeklerin erkek bebeklere göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Her iki grupta da serum IgG ve IgM düzeyi açısından ise istatistiksel anlamlılık görülmedi.
10. Gebelik sayısı ve doğum sayısı serum immünoglobulin seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.
11. Doğum şekli ile serum immünoglobulin seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda 28 hafta altı hastalarda sezaryen ile doğanlar normal spontan yolla doğan hastalara göre serum IgG seviyeleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir. 28 -32 hafta arasında serum IgG seviyelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da serum IgA ve IgM seviyeleri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.
12. İntrauterin büyüme ile serum immünoglobulin seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Özellikle SGA doğum öyküsü olan hastalarda plasental transferin yavaşlayacağı ve SGA bebeklerde serum IgG seviyelerinin düşük olabileceği düşünülse de çalışmamızda bu fark saptanmamıştır.
13. İnvaziv ve non-invaziv solunum desteği süresi açısından serum immünoglobulin seviyelerinin incelendiği çalışmamızda 28-32 hafta arası bebeklerde serum IgG seviyesi ile invaziv ve non-invaziv solunum desteği süreleri açısından negatif ilişkide zayıf kanıt düzeyinde ilişki saptanmıştır. 28 hafta altında istatistiksel fark saptanmamıştır. Her iki grupta da serum IgA ve IgM düzeyleri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bağlamda serum IgG seviyesi daha düşük hastaların gestasyon yaşı daha düşük olacağı düşünülerek solunum desteği süresi daha uzun olabileceği öngörüldü.

14. Sağkalım açısından serum immünoglobulin seviyelerinin incelendiği çalışmamızda yaşayan hastalar eksitus olan hastalar ile kıyaslandığında her iki grupta da serum IgG düzeyi yaşayan hastaların istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Her iki grupta da serum IgA ve IgM düzeyleri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bağlamda serum IgG seviyesi daha düşük hastaların gestasyon yaşının daha düşük olacağı ve daha mortal seyredebilecekleri öngörülmektedir.
15. Annelerin ek hastalıkları ile serum immünoglobulin seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde her iki grupta da IgG düzeyi preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre istatistiksel anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Ayrıca 28 hafta altı grupta oligohidroamniyos olan hastaların serum IgG seviyeleri, oligohidroamniyos olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek saptanmıştır. 28 hafta üzeri doğan ve annede hipertansiyon olan bebeklerde serum IgG seviyeleri, annede hipertansiyon olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Diğer hastalıklar ile IgG seviyeleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Her iki grupta da serum IgA ve IgM düzeyleri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun hipertansiyon, preeklampsi, oligohidroamniyos gibi antenatal kronik strese neden olan durumların fetal immun sistemin uyarılmasını sağlayıp serum IgG seviyesinin artırabileceği öngörüldü.
16. Annede koriyoamniyonit durumu ile serum immünoglobulin seviyelerinin incelendiği çalışmamızda 28 hafta ve üzeri hastalarda koriyoamniyoniti olmayan grubun koriyoamniyoniti olan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek serum IgG seviyesi gözlemlendi. 28 hafta altı bebeklerde koriyoamniyonit durumu ile serum IgG arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. 28 hafta altı hastalarda koriyoamniyoniti olmayan hastaların koriyoamniyoniti olan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek serum IgA düzeyi saptanmıştır. Ancak klinik anlamlılığı bilinmemektedir. 28 hafta ve üzeri hastalarda koriyoamniyonit durumu ile serum IgA düzeyi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Her iki grupta koriyoamniyonit durumu ile serum IgM düzeyleri açısından ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Koryoamniyonit gibi fetusta enfeksiyonlara karşı zemin oluşturabilecek durumların fetal immün sistemi uyarabileceği ve serum immünoglobulin seviyelerini artırabileceği düşünülse de çalışmamızda fark saptanmamıştır. Ancak koriyoamniyonit gibi erken doğumu tetikleyen bir etken varlığı daha erken doğumlara ve daha düşük serum immünoglobulin seviyelerine neden oluşturabileceği öngörülebilir.

17. Neonatal mortalite ve morbidite üzerine immünoglobulin destek tedavisi etkilerinin incelendiği çalışmamızda 28 hafta altındaki bebeklerde tedavi alan bebeklerin almayan gruba göre İVK ve PDA daha sık gözlenmiş olup diğer komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. 28 hafta ve üzerindeki hastalarda, tedavi alan grupta almayan gruba göre RDS, BPD, NEK, İVK, ROP, PDA, nöbet ve sepsis insidansı istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. İmmünoglobulin destek tedavilerine ihtiyaç duyan hastalarda komorbid durumların daha sık görülebileceği öngörüldü.
18. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hastaların ilk 3 gün içerisinde serum immünoglobulin düzeyleri rutin incelenmiş olsa da ilerleyen haftalarda eksik veriler olması azalan örneklem büyüklüğüne neden olmuştur. Bu nedenle hastaların ilerleyen haftalardaki değerleri birleştirilerek incelenmiştir. Bu konu ile ilgili ileride yapılacak çalışmalar ile prematüre bebeklerin ilerleyen haftalardaki değerleri hakkında daha doğru sonuçlar elde edilebilir.
19. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hastaların serum IgG düzeyleri incelenmiş olsa da IgA ve IgM düzeylerine dair eksik veriler bulunması nedeniyle serum IgA ve IgM üzerine yeterince kapsamlı incelemeler yapılamamıştır.
20. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hastaların yoğun bakım yatış sürelerince serum immünoglobulin değerleri incelenmiş olsa da taburculuk sonrası değerlerin seyrine dair veriler değerlendirilememiştir. Bu nedenle bu konu ile ilgili ileride yapılacak prospektif çalışmalar ile prematüre doğum öyküsü olan bebeklerin ilerleyen yaşlarda serum immünoglobulin düzeylerine yönelik çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Çoban A. Yenidoğan Enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 537-56.
2. Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res*. 1986;20(9):899-904.
3. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81-9.
4. Bridges RA, Condie RM, Zak SJ, Good RA. The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. *J Lab Clin Med*. 1959;53(3):331-57.
5. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*. 1966;37(5):715-27.
6. Berg T. Immunoglobulin levels in infants with low birth weights. *Acta Paediatr Scand*. 1968;57(5):369-76.
7. Blankenship WJ, Cassady G, Schaefer J, Straumfjord JV, Alford CA, Jr. Serum gamma-M globulin responses in acute neonatal infections and their diagnostic significance. *J Pediatr*. 1969;75(6):1271-81.
8. Papadatos C, Papaevangelou G, Alexiou D, Mendris J. Immunoglobulin levels and gestational age. *Biol Neonat*. 1969;14(5):365-73.
9. Papadatos C, Papaevangelou GJ, Alexiou D, Mendris J. Serum immunoglobulin G levels in small-for-dates newborn babies. *Arch Dis Child*. 1970;45(242):570-2.
10. Lewis CJ, Stevens LH, Wells JV. Serum immunoglobulin patterns in the first year of life in normal and low birth weight infants. I. Relationship to birth weight. *Med J Aust*. 1973;1(6):282-8.
11. Papadatos C, Alexiou D, Papaevangelou G, Petropoulos H, Mendris J. Serum levels of immune globulins in postmaturity. *Arch Dis Child*. 1974;49(3):222-4.
12. Kobiłowa Z, Miecznikowska M, Kubiczek K, Michalik R. Immunoglobulin levels in SFD newborn babies. *Pol Med Sci Hist Bull*. 1975;15(1):71-3.
13. Bryan EM, Slavin B, Nicholson E. Serum immunoglobulins in multiple pregnancy. *Arch Dis Child*. 1976;51(5):354-9.
14. Conway SP, Dear PR, Smith I. Immunoglobulin profile of the preterm baby. *Arch Dis Child*. 1985;60(3):208-12.
15. Sharma BS, Gupta ML, Sharma JN, Sharma V, Saxena S, Sharma ML. Cord blood immunoglobulins: variation with birth weight and gestational age. *Indian Pediatr*. 1986;23(4):245-7.
16. Sharma S, Lal H, Saigal RK. Immunoglobulins IgG, IgM and IgA levels in preterm and small for date newborns. *Indian Pediatr*. 1991;28(7):741-4.
17. Kanakoudi-Tsakalidou F, Drossou-Agakidou V, Pratsidou P, Pardalos G, Andreou A. Prophylactic intravenous administration of immune globulin in preterm infants: effect on serum immunoglobulin concentrations during the first year of life. *J Pediatr*. 1991;119(4):624-9.
18. Ashari NS, Hussin CM, Musa M, Rostenberghe HV. Comparison between immunological markers in cord blood of preterm and term babies in hospital USM. *Malays J Med Sci*. 2008;15(2):14-7.
19. Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Kose S, Ilhan O, Ozturk C, Sutcuoglu S. Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(6):972-6.
20. İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 383.
21. İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar. In: Neyzi O ET, Darendeliler F, editor. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 384.
22. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Solunum Sorunları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 449-58.
23. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Solunum Sorunları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 459-63.
24. İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 386-8.
25. İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 389-91.

26. İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 388-9.
27. İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 391-2.
28. İnce Z. Yenidoğan Konvülziyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 435-40.
29. Çoban A. Yenidoğan Enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 537-44.
30. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):88-100.
31. McGrath KE, Palis J. Hematopoiesis in the yolk sac: more than meets the eye. *Exp Hematol*. 2005;33(9):1021-8.
32. Tavian M, Biasch K, Sinka L, Vallet J, Péault B. Embryonic origin of human hematopoiesis. *Int J Dev Biol*. 2010;54(6-7):1061-5.
33. Haynes BF, Hale LP. The human thymus. *Immunologic research*. 1998;18(3):175-92.
34. Cupedo T. Human lymph node development: An inflammatory interaction. *Immunol Lett*. 2011;138(1):4-6.
35. Van de Pavert SA, Mebius RE. New insights into the development of lymphoid tissues. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(9):664-74.
36. Hoorweg K, Cupedo T. Development of human lymph nodes and Peyer's patches. *Semin Immunol*. 2008;20(3):164-70.
37. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr*. 2012;101(2):120-7.
38. M. T. Normal and impaired immunologic responses to infection. In: Cherry JD D-HG, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hot ez P (Eds), editor. *Feing and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 22.
39. Benjamin JT MA. Developmental Immunology. In: Martin RJ FA, Walsh MC., editor. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 11th ed.* ed. Philadelphia: El-sevier; 2020. p. 752-88.
40. Bilgin K, Yaramış A, Haspolat K, Taş MA, Günbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics*. 2001;107(1):36-41.
41. Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: A meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(6):917-20.
42. Levy O, Zarembek KA, Roy RM, Cywes C, Godowski PJ, Wessels MR. Selective impairment of TLR-mediated innate immunity in human newborns: neonatal blood plasma reduces monocyte TNF- α induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharide, and imiquimod, but preserves the response to R-848. *J Immunol*. 2004;173(7):4627-34.
43. Yan SR, Qing G, Byers DM, Stadnyk AW, Al-Hertani W, Bortolussi R. Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor α production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 2004;72(3):1223-9.
44. Baley JE, Schacter BZ. Mechanisms of diminished natural killer cell activity in pregnant women and neonates. *J Immunol*. 1985;134(5):3042-8.
45. Suri M, Harrison L, Van de Ven C, Cairo MS. Immunotherapy in the prophylaxis and treatment of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(2):155-60.
46. Schlapbach LJ, Mattmann M, Thiel S, Boillat C, Otth M, Nelle M, et al. Differential role of the lectin pathway of complement activation in susceptibility to neonatal sepsis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):153-62.
47. Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Harris MC, Polin RA. Tracheal lavage and plasma fibronectin: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986;108(4):601-6.
48. Türkmen M, Satar M, Atici A. Neutrophil chemotaxis and random migration in preterm and term infants with sepsis. *Am J Perinatol*. 2000;17(2):107-12.
49. Walker JC, Smolders MA, Gemen EF, Antonius TA, Leuvenink J, de Vries E. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Scand J Immunol*. 2011;73(1):53-8.
50. Sautois B, Fillet G, Beguin Y. Comparative cytokine production by in vitro stimulated

- mononucleated cells from cord blood and adult blood. *Exp Hematol.* 1997;25(2):103-8.
51. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr.* 1997;130(3):388-93.
 52. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):137-54.
 53. Takahama Y. Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(2):127-35.
 54. Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol.* 2015;194(1):21-7.
 55. Ochs HD, Wedgwood RJ. IgG subclass deficiencies. *Annu Rev Med.* 1987;38:325-40.
 56. Çoban A. Yenidoğan Enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri.* 5. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 538.
 57. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366(6):539-51.
 58. Sharma R, Mukhopadhyay K, Rawat A, Suri V, Singh S. Immunoglobulin profile and lymphocyte subsets in preterm neonates. *Indian Pediatr.* 2022;59(3):214-7.
 59. Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr.* 2000;137(5):623-8.
 60. Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity.* 2008;28(6):740-50.
 61. Cerutti A, Cols M, Gentile M, Cassis L, Barra CM, He B, et al. Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238(1):132-44.
 62. Fagarasan S. Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(2):170-7.
 63. Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J.* 1990;271(2):285-96.
 64. Avrech OM, Samra Z, Lazarovich Z, Caspi E, Jacobovich A, Sompolsky D. Efficacy of the placental barrier for immunoglobulins: correlations between maternal, paternal and fetal immunoglobulin levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 1994;103(2):160-5.
 65. Jolliff CR, Cost KM, Stivri PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem.* 1982;28(1):126-8.
 66. Abraham RS BD, Lanza IR Assessment of proteins of the immune system. In: Rich RR FT, Shearer WT, et al (Eds), editor. *Assessment of proteins of the immune system In: Clinical Immunology: Principles and Practice.* 4th ed ed. Saunders2013. p. 1145.
 67. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
 68. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270-82.
 69. Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol.* 2011;4(6):590-7.
 70. Ben Mkaddem S, Rossato E, Heming N, Monteiro RC. Anti-inflammatory role of the IgA Fc receptor (CD89): from autoimmunity to therapeutic perspectives. *Autoimmun Rev.* 2013;12(6):666-9.
 71. Kumar N, Arthur CP, Ciferri C, Matsumoto ML. Structure of the secretory immunoglobulin A core. *Science.* 2020;367(6481):1008-14.
 72. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. *Immunology.* 2005;115(2):153-62.
 73. Suzuki K, Fagarasan S. How host-bacterial interactions lead to IgA synthesis in the gut. *Trends Immunol.* 2008;29(11):523-31.
 74. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding--an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med.* 2009;4(1):3-10.
 75. Brandtzaeg P. The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;409:353-82.
 76. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr.* 1982;100(4):563-7.
 77. Gross SJ, Buckley RH, Wakil SS, McAllister DC, David RJ, Faix RG. Elevated IgA concentration in milk produced by mothers delivered of preterm infants. *J Pediatr.* 1981;99(3):389-93.
 78. Pribylova J, Krausova K, Kocourkova I, Rossmann P, Klimesova K, Kverka M, et al.

- Colostrum of healthy mothers contains broad spectrum of secretory IgA autoantibodies. *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1372-80.
79. Structure of immunoglobulins [Internet]. Up To Date. 2021 [cited Jul 2021].
80. Cederqvist LL, Ewold LC, Litwin SD. The effect of fetal age, birth weight, and sex on cord blood immunoglobulin values. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(5):520-5.
81. Allansmith M, McClellan BH, Butterworth M, Maloney JR. The development of immunoglobulin levels in man. *J Pediatr*. 1968;72(2):276-90.
82. C.J. Alford SS, D.W. Reynolds,. Diagnosis of chronic perinatal infections. *J Dis Child* 1975;455-63.
83. Rickert RC. Regulation of B lymphocyte activation by complement C3 and the B cell coreceptor complex. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(3):237-43.
84. Josephs SH, Buckley RH. Serum IgD concentrations in normal infants, children, and adults and in patients with elevated IgE. *J Pediatr*. 1980;96(3 Pt 1):417-20.
85. Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn V, Forster J, Zepp F, et al. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic diseases. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(6):671-8.
86. Gebelik yaşının hesaplanması [Internet]. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*. 2005.
87. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
88. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
89. Para R, Romero R, Miller D, Galaz J, Done B, Peyvandipour A, et al. The distinct immune nature of the fetal inflammatory response syndrome type I and type II. *Immunohorizons*. 2021;5(9):735-51.
90. Miyano A, Miyamichi T, Nakayama M, Kitajima H, Shimizu A. Differences among acute, subacute, and chronic chorioamnionitis based on levels of inflammation-associated proteins in cord blood. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1(6):513-21.
91. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):Cd000361.

8. EKLER

EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİ

HASTA ADI:

PROTOKOL NO:

A) ANNEYE AİT BİLGİLER

- 1) YAŞ
- 2) GRAVİDA / PARİTE
- 3) TEKİZ / İKİZ
- 4) DOĞUM ŞEKLİ (SCA / NSD)
- 5) KORYOAMNİYONİT - 18 SAAT VE ÜZERİ ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ VARLIĞI (buna yönelik aldığı tedaviler)
- 6) EK HASTALIKLAR
- 7) GEBELİK SIRASINDA ALDIĞI TANILAR (GEBELİĞİN İNDÜKLEDİĞİ HİPERTANSİYON, GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS, ENFEKSİYONLAR VB. DİĞER HASTALIKLAR) VE ALDIĞI TEDAVİLER

B) BEBEĞE AİT BİLGİLER

- 1) CİNSİYET
- 2) GESTASYON YAŞI
- 3) DOĞUM AĞIRLIĞI, BOY, BAŞ ÇEVRESİ
- 4) SGA / AGA / LGA (<10p ve >90p)
- 5) KORD KAN GAZI DEĞERLERİ (pH: pCO2: BE: Lac:)
- 6) 1. DK APGAR SKOR: 5. DK APGAR SKORU:
- 8) SOLUNUM DESTEĞİ İHTİYACI VE SÜRESİ (Maske / Non-invazif destek / entübe)
- 9) SEPSİS (sepsis şüphesi, klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis) (Postnatal yaşı)
- 10) DİĞER ENFEKSİYONLAR (menenjit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) (Postnatal yaşı)
- 11) ÖLÜM (postnatal yaşı ve nedeni)
- 12) YDYBÜ YATIŞ SÜRESİ - SURVEY
- 13) DİĞER MORBİDİTELER (taburculuktaki kesin tanıları)
 - a) IVK
 - b) TEDAVİ GEREKTİREN PDA
 - c) ROP

- d) RDS
- e) BPD
- f) NÖBET
- g)DİĞER

14) LABORATUVAR:

- a) DOĞUM SONRASI İLK 24-48 SAAT İÇERİSİNDEKİ IgG-A-M DÜZEYLERİ
- b) TAKİPLERİNDE ALINAN IgG-A-M DÜZEYLERİ (VARSA)(postnatal yaşı)
- c) İVİG VE PENTAGLOBİN® TEDAVİLERİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİ (Postnatal yaşı)



EK-3: ÖZGEÇMİŞ

