



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE SERUM MANNAN BAĞLAYICI LEKTİN (MBL)
EKSİKLİĞİ VE MBL GEN POLİMORFİZMİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE
MBL EKSİKLİĞİNİN KISA VE UZUN DÖNEM MORBİDİTELER ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzman Dr. Pelin DOĞAN

YANDAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE SERUM MANNAN BAĞLAYICI LEKTİN (MBL)
EKSİKLİĞİ VE MBL GEN POLİMORFİZMİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE
MBL EKSİKLİĞİNİN KISA VE UZUN DÖNEM MORBİDİTELER ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzman Dr. Pelin DOĞAN

YANDAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015

Danışman: Doç. Dr. Hilal ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii-iii
SUMMARY.....	iv-v
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	49
TEŞEKKÜR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	57

ÖZET

Mannan bağlayıcı lektin (MBL) doğal immün yanıtta önemli rol oynayan bir plazma proteindir ve dolaşan MBL konsantrasyonu, MBL'nin yapısal ve promotor bölgesindeki genetik varyasyonlarla ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı 37 gestasyon haftanın altındaki premature bebeklerde MBL eksikliğinin ve MBL gen polimorfizminin sıklığının saptanması ve gestasyonel yaşa göre serum MBL düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca serum MBL düzeylerinin başta neonatal sepsis olmak üzere enfeksiyonla ve enflamasyonla ilişkili morbiditeler ve mortalite ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmaya Aralık 2012-Aralık 2014 tarihleri arasında gestasyon yaşı 24-37 hafta olan 164 olgu çalışmaya alındı. Yetmişüç (%44.5) hastada serum MBL düzeyi düşük bulundu. MBL genetiği incelendiğinde; Genotip A/A olan %74.6 (n=53) olgu; A/B olan %16.9 (n=12) olgu ve B/B olan ise %8.5 (n=6) olgu saptandı. Genotip AB ve BB olan olguların ortalama MBL düzeyleri genotip A/A olanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. Hastaların gestasyonel haftaları ve postnatal yaşları arttıkça MBL düzeylerinde artış ve MBL eksikliği oranlarında azalma izlendi.

Çalışmamızda MBL eksikliği olan grupta sepsis oranı daha yüksek izlendi, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. MBL gen polimorfizmi izlenen olgularda mortalite oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlendi ve mortalite izlenen olguların ortalama MBL değerleri anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Mortalite izlenen olgular mortalite nedenleri açısından değerlendirildiklerinde sepsisin sık izlendiği ve sepsise bağlı mortalitenin %75 gibi yüksek oranda izlendiği görüldü. MBL genotipi ve eksikliği ile respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit ve pnömoni arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak; bu çalışmada MBL eksikliğinin preterm bebeklerde oldukça sık izlendiği ve gestasyonel hafta ve postnatal yaş arttıkça MBL düzeylerinde artış izlendiği görüldü. MBL gen polimorfizminin ve MBL

eksikliğinin mortaliyeti arttırdığı tespit edildi ve MBL eksikliğinde sepsisin daha ağır seyirli olduğu izlendi.

Anahtar kelimeler: Preterm, sepsis, mannan bağlayan lektin (MBL), mortalite.

SUMMARY

Determination of Serum Mannan Binding Lectin (MBL) Deficiency and Frequency of MBL Gen Polymorphism in Premature Infants and the Effect of MBL Deficiency on Short and Long Term Outcomes

Mannan-binding lectin (MBL) is a plasma protein that plays an important role in the innate immune response and circulating MBL concentrations are associated with the genetic variations in the structural and promoter regions. The aim of this study was to determine the serum MBL levels and the frequency of MBL gene polymorphism in preterm infants and the effect of MBL deficiency on short and long term outcomes

Between December 2012 and December 2014, a total of 164 infants whose gestational age were 24-37, included to this study. Seventy three(%44.%) patients had low MBL levels. %74.6 (53) had the A/A genotype, %16.9 (12) had the A/B genotype and %8.5 (6) had the B/B genotype. The mean serum MBL levels were found to be significantly lower in infants who had A/B and B/B genotypes compared with those who had A/A genotype. MBL levels rised and MBL deficiency lowered with increasing postnatal age and gestational week.

In our study sepsis was more frequent in MBL deficiency group but it wasn't statistically significant. We found that mortality rates were statistically significant higher and and mean MBL levels were lower in MBL polymorphism group ($p < 0.05$). When we reanalyzed the mortality seen infants, sepsis rate was found %75 in mortality group and it was significantly high. Overall respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, pneumonia were not found to be related to MBL genotype and MBL deficiency.

As a result, we found that MBL deficiency is fairly frequent in premature infants and, with the increasing postnatal age and gestational week, we determined the rising in MBL levels. Also, presence of MBL gene polymorphism and MBL deficiency were found to be important risk factors for

mortality. And we determined that there is an association between MBL deficiency and severe sepsis.

Key Words: Preterm, sepsis, mannan-binding lectin, mortality

GİRİŞ

Yenidoğan dönemi intrauterin hayattan ekstrauterin hayata adaptasyon dönemidir ve pek çok sistemle birlikte immün sistemin de fizyolojik immatüritesi söz konusudur. Prematüre bebeklerde immün yetersizlik daha ciddidir ve daha uzun sürer (1,2). İmmün sistemi oluşturan tüm hücrelerde fonksiyonel kapasite azalmıştır aynı zamanda yetersiz polimorf nüveli lökosit ve monosit kemotaksisi, azalmış fagositoz ve hücre içi öldürme işlevi, kompleman ile ilgili eksiklikler, makrofajların antijeni tanıma, T lenfositlerine sunma işlevinde yetersizlik, azalmış antikor sentezi, düşük fibronektin ve adezyon molekülleri, yetersiz sitokin üretimi ile ilgili eksiklikler mevcuttur (3). Doğal immün yanıt yenidoğan bebeklerde enfeksiyona karşı en önemli mekanizmadır ve dolayısıyla doğal immün cevabın genetik ve/veya gelişimsel immatüritesi sepsis için önemli risk oluşturmaktadır (4).

Mannan bağlayıcı lektin (MBL) karaciğerde üretilen, bağışıklığın başlamasında önemli rol oynayan bir serum akut faz proteindir. Sürfaktan protein A (SP-A) ve D (SP-D) gibi kollektin ailesinin bir üyesidir. Diğer kollektin aile üyelerinde olduğu gibi, MBL'nin karakteristik özelliği karbohidrat tanıma bölgesi (CRD) ve kollajen bölge içermesidir (5-7). MBL, bakteri, virus, fungus, protozoalar gibi birçok mikroorganizma ile etkileşir. Birçok çalışmada; düşük MBL düzeyi ve MBL gen polimorfizmi ile mikrobiyal enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir (8). Mannan bağlayıcı lektin (MBL) doğal immün yanıtta önemli rol oynar ve kompleman sisteminin lektin yolunu aktive eder (9). MBL ayrıca fagositozu kolaylaştırarak ve makrofajları aktive ederek immün yanıtta katkıda bulunur (4). Bu özelliklerinden dolayı MBL eksikliği yenidoğan bebeklerde enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır (10)

MBL proteini, karaciğer tarafından üretilen akut faz proteindir. Hem kollajen bölgeleri hem de lektin bölgelerini oluşturan kollektin ailesinin üyesidir ve kompleman sistemini aktivite edebilen tek kollektindir. Kollajenik ve lektin bölgelerinden dolayı kollektinler, fagositler ve diğer çözünebilir proteinler (laktoferrin, defensinler) ile birlikte solunum yolundaki ilk korumayı

oluştururlar (11). İnsanlarda kollektinler, hidrofilik sürfaktan protein olan SP-A, SP-D ve MBL'den oluşur (11,12,13). Majör kollektinlerinden olan SP-A ve SP-D'nin yapısal özellikleri MBL'ye benzer (13). Bunlar, çoğunlukla akciğer ve diğer mukozal bölgelerde bulunur. MBL ve SP-A'nın buket benzeri bir yapısı varken, SP-D haç şeklindedir (11).

Kompleman sisteminin mikroorganizmalara karşı defansta önemli rolleri vardır. Yenidoğan bağışıklığının bir kısmı olan, patojenlere karşı ilk korumayı sağlar ve adaptif immün yanıtın gelişimi ve modülasyonunda da önemli rol oynar. Kompleman sisteminin görevlerinin bir bölümü; fagositozu güçlendirme, B hücrelerinin antijen duyarlılığını artırma, immükompleksleri dolaşımdan uzaklaştırma, immün agregatların oluşumunu önlemektir. Kompleman sisteminin asıl görevi ise, immün ve enflamatuvar reaksiyonlara katılmak ve bu reaksiyonları güçlendirmektir. Kompleman sistemi 35'ten fazla çözülebilir plazma proteini ve hücre yüzey bağlanma komponentlerinden oluşmaktadır. Bu proteinlerin çoğu karaciğerde, az miktarı ise mononükleer fagositlerde üretilir (14).

Kompleman sisteminin ilk komponenti (proenzim) aktive olduğu zaman bu bir enzim aktivitesi kazanır. Bu enzim kendisini izleyen komponenti aktive ederek enzim haline çevirir. Komplemanda birbirini izleyen enzimsel olayların aktivasyonu alternatif yol, klasik yol veya lektin yolu ile yapılır. Bu şekilde mikrobiyal opsonizasyon, fagositlerin iyileştirilmesi ve bakteriyolizis gerçekleşir. Bu kompleman yolundaki komponentlerden birinin eksikliği durumunda, aktivasyon yolak durur ve reaksiyon sonlanır (15,16).

Klasik Kompleman Yolu

Klasik kompleman sistemi, IgM veya belli başlı IgG alt sınıflarının (insanlarda IgG1 ve IgG3) antijenlere (örneğin mikrobiyal hücre yüzeyi) bağlanması ile tetiklenir. Bu bağlanma sonucunda antikorun Fc bölgeleri kompleman proteinlerinin etkileşebileceği bir durum alır ve iki veya daha fazla Fc bölgesi bir araya gelir. Böylece C1 kompleman proteini iki komşu Fc bölgesine bağlanır (17). Bu bağlanma C1 molekülünde iki C1r (bir serin proteaz) molekülünün etkileştirilmesinde öncülük eden yapısal değişikliklere

öncülük eder. Böylece bunlar C1s'e (başka bir serin proteaz) ayrılırlar. C1-kompleksi bu halde C4'ü bağlar ve daha sonra C2 ve C4'e ayırır. C1r ve C1s'nin uyarılması C1-inhibitörünce kontrol edilir. C4b ve C2a klasik yolu şekillendirmek için C3-konvertazla bağlar. C3-konvertazın üretimi C3'ün C3a ve C3b'ye ayrılmasına öncülük eder; C3b; C5 konvertazı oluşturmak üzere C2a'ya ve C4b'ye (C3 konvertaz) bağlanır. C3-konvertaz bozulma hızlandırma faktörü (DAF) ile aktivitesini kaybeder (Şekil-1) (18).

Alternatif Kompleman Yolu

Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu, antikor-antijen birleşmesi olmadan meydana gelir. C3 proteininin yıkım ürünü olan C3b'nin antijenin yüzeyinde birikmesi ile tetiklenir. C3 proteini karaciğer tarafından üretilir ve kandaki enzimlerle C3a ve C3b'ye ayrılır. Eğer kanda hiç patojen yoksa, C3a ve C3b proteini parçaları etkinliklerini yitirir. Bununla beraber, eğer bir patojen mevcutsa, C3b'nin bazı parçaları patojenin plazma membranına bağlanır ve sonrasında faktör B komplemana bağlanır. Bu kompleks faktör, faktör D ile Ba'ya ve alternatif yolla da C3-konvertaz yoluyla Bb'ye ayrılır. Sonrasında patojenin yüzeyine bağlanan C3bBb kompleksi "alternatif yolak konvertazı" olarak işlev görerek daha fazla C3'ü enzimatik olarak yıkar. C3'ün hidrolizinden sonra, C3b kompleksi, C5'i C5a ve C5b'ye ayrılacak olan C3bBbC3b'ye dönüşür (15,18). C3bBb3b kompleksi C5'i yıkan ve kompleman aktivasyonunun geç basamaklarını başlatan bir C5 konvertaz olarak işlev görür. Klasik yoldaki gibi C5 parçalanır, membran atak kompleksi oluşarak hedef membran geçirgenliği artırılıp hücre ölümü gerçekleştirilir (17).

MBL Yolu

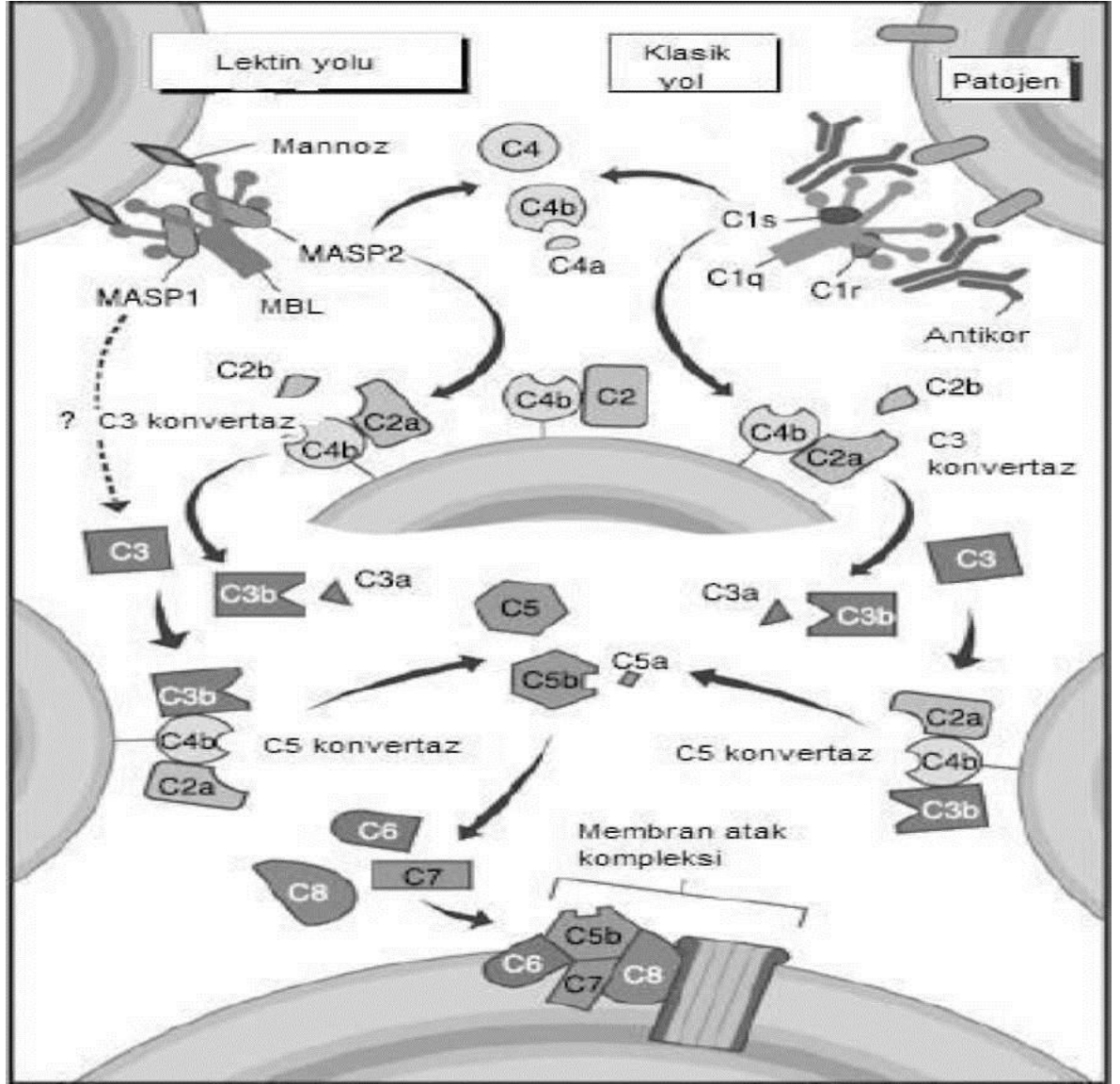
MBL yolağı, kompleman sisteminin 3. aktivasyon yolağını oluşturmaktadır. MBL, C1q analogudur. C1r ve C1s kompleksleri ile etkileşerek klasik yoldan komplemanı aktive etmektedir. MBL şeker yapılarına bağlanarak serin proteazların aktivasyonuna neden olur. Bu serin proteazlara mannan ilişkili serin proteazlar denir (Mannan associated serine proteases, MASP) (19,20).

MASP1 ve MASP2, C1r ve C1s benzeri proteazlar olup, son zamanlarda MASP-3 tanımlanmıştır. MBL, esas olarak MASP1 ve MASP2 proteazları ile birlikte çalışır. Son yıllarda serin proteaz aktivitesi olmayan MASP19 (Mannan associated protease 19) bu gruba dahil edilmiştir (19). MASP-2 klasik kompleman yolundaki C1s homologudur. MBL karbonhidrata bağlandığı zaman MASP-2 aktive olarak kompleman sisteminin de aktivasyonunu sağlar, C4 ve C2'yi parçalayarak C3 konvertaz aktivitesi ile C4b2a komplekslerini oluşturur. MBL ile MASP'lerin birleşmesi kalsiyuma bağımlıdır. Bu üçlü karbonhidrata bağlanınca kompleman aktivasyonu tetiklenir ve C4'ün aktivasyonu ile başlayan kaskad klasik yoldaki gibi ilerler. MASP'lar plazmada MBL ile kollajenöz bölgesi üzerinden ilişkili olarak kompleksler halinde bulunur ve serum değerleri MBL serum değerleri ile ilişkilidir (13,20,21).

MBL ile MASP'lerin birleşmesi kalsiyuma bağımlıdır. Bu üçlü karbonhidrata bağlanınca kompleman aktivasyonu tetiklenir ve C4'ün aktivasyonu ile başlayan kaskad klasik yoldakine benzer biçimde ilerler. Bugün için MASP'lerin, C4 ve C2'nin MBL aracılıklı aktivasyonundan sorumlu oldukları bilinmektedir. MASP-2'nin C4'ün, MASP-1'in ise C3'ün aktivasyonundan sorumlu olduğu dűřünölmektedir. Her iki molekül C2'yi parçalayabilir. MBL ile MASP-2'nin kompleks yapması kompleman aktivasyonu için yeterli olup, bu kompleks içinde MASP-1'in olmasına gerek yoktur. MBL ve MASP-1 alternatif MBL yolu olan C3'ün direkt aktivasyonundan da sorumludurlar. Yeni bulunan MASP-3'ün rolü bugün için tam olarak bilinmemektedir. Karaciđerin MASP-2 için major bir kaynak olduğu bulunmuştur (22). Bۆylece MBL, kompleman sisteminin alternatif ve klasik

yolu dışında 3. yolağını oluşturarak (mannoz bağlayan lektin yolu) kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlar, komplemandan bağımsız olarak opsonofagositoz yapar, enflamasyonun dzenler ve apoptozis oluşmasına yardımcı olur (20).

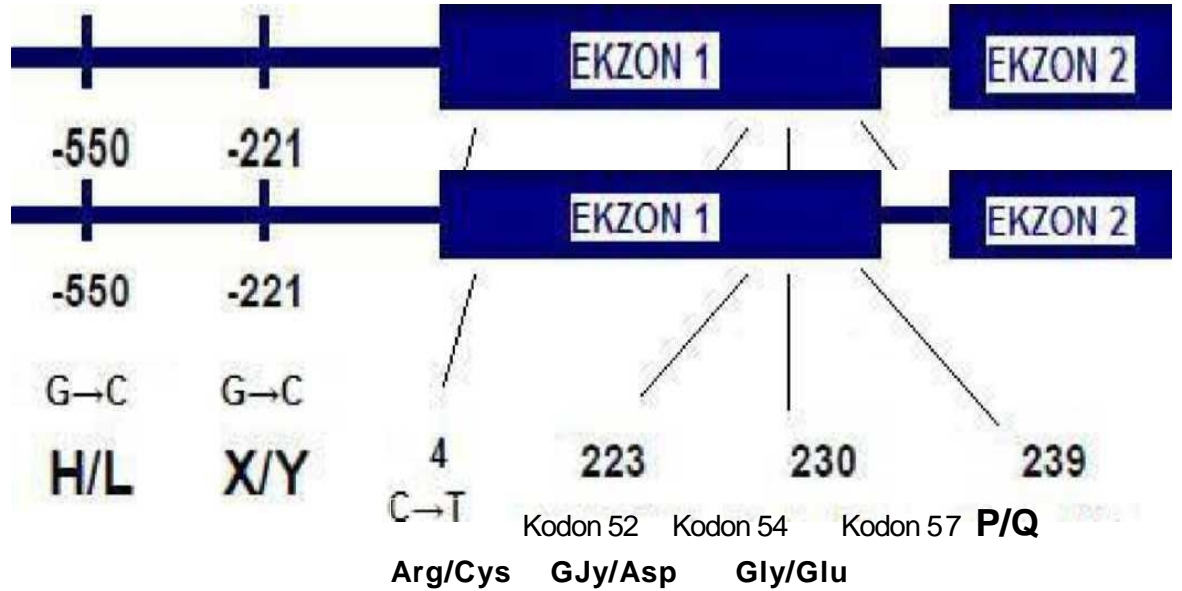
İnsan sağlığındaki lektin yolağının önemi MBL genindeki polimorfizmler ve MASP-2 ile ilişkili immün eksiklikler ile belirlenmiştir. Belli bir popülasyon iğerisindeki serum MBL konsantrasyonunun değişiklik göstermesi çoğunlukla kalıtsal faktörlere bağlıdır (23).



Şekil-1: Kompleman aktivasyonunda lektin ve klasik yollar - Worthley ve ark.'dan (23) alınmıştır.

MBL geninin gerek promotör ve gerekse de okuma bölgesindeki polimorfizmler, birçok bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlara yatkınlık sağlamaktadır. MBL, 10. kromozomdaki MBL2 geni tarafından kodlanır. MBL geni kromozom 10q11.2-212'de yer alır ve 4 ekzonu mevcuttur. Serum MBL konsantrasyonunu etkileyen 5 adet tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur (8, 13, 20, 21). MBL genindeki ekzon-1'in 52, 54 ve 57. kodonlarında tek nokta

mutasyonları ile açıklanmıştır. Bu mutasyonlar sıklık sırasıyla varyant D, B, C ve A olarak tanımlanmıştır. Bu varyant aleller yani, MBL geninin 52. (CGT→TGT), 54. (GGC→GAC) ve 57. (GGA→GAA) kodonlarındaki nokta mutasyonlar kollajen heliksi bozup ikincil yapısal anormalliklerine ve fonksiyonel oligomerlerin oluşturulmasında yetersizliğe neden olur (24). Sonuçta MBL'de yapısal değişiklik oluşarak, düşük MBL düzeylerine neden olur. Ekzon 1'deki genetik varyantlar "O" olarak tanımlanırken, normal veya yaygın tip "A" olarak adlandırılmaktadır (9,25). Ayrıca B,C,D alleleri de bulunmaktadır. Heterozigot mutant aleller bireylerin son derece azalmış serum MBL seviyelerine neden olabilmektedir. MBL plazma düzeyini etkileyen 3 polimorfizm de promotor bölgede tanımlanmıştır. Ancak sadece "X" varyantı olarak adlandırılan polimorfizm düşük MBL düzeylerine yol açarken, "Y" varyantı olarak adlandırılan polimorfizm yüksek serum MBL düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (26). Varyant yapısal allele (YA/O, XA/O, O/O) sahip bireyler düşük fonksiyonel serum MBL düzeylerine sahip iken, XA/O ve O/O genotiplerinde fonksiyonel MBL neredeyse yoktur (27,28).



Şekil-2: MBL2 geninde yer alan tek nükleotid polimorfizmleri - Tsutsumi ve ark.'dan (13) alınmıştır

MBL eksikliği toplumun yaklaşık üçte birinde görülür ve ırklara göre farklılık gösterebilmektedir. Ağır eksiklik olarak kabul edilen 400 ng/ml'nin altındaki değerler beyaz ırkta yaklaşık %10 sıklığında izlenmektedir. Kodon 54 mutant allelleri sıklıkla beyazlarda, eskimolarda ve Çinlilerde görülürken, kodon 57 alleleri ise sıklıkla Afrikalılarda görülmektedir (29). Serum MBL düzeyi bireyler arasında büyük oranlarda değişkenlik gösterir (26). Serum Heterozigot 54 kodon mutant allele sahip bir bireyde MBL düzeyi düşük olarak tespit edilirken homozigot 54 kodon mutant alleli olan bireylerde MBL düzeyi ölçülemeyecek düzeydedir. Heterozigot veya homozigot 57 kodon mutant allele sahip bireylerde de serum MBL düzeyinde azalmanın derecesi benzerlik gösterir. Siyah ve beyaz ırkta %5 oranında görülen 52 kodon mutasyonuna sahip kişilerde orta düzeyde serum MBL düzeyi rapor edilmiştir (26,27).

Son zamanlarda, izole MBL eksikliğinin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde şiddetli infeksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ortaya çıkarılmıştır. Yenidoğan bebeklerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda MBL eksikliği ve MBL gen polimorfizminin artmış neonatal sepsis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine sınırlı sayıdaki çalışmada premature bebeklerin daha düşük serum MBL düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (8,9,10).

Yenidoğan döneminde ve özellikle de premature doğumlarda gestasyonel haftaya ve doğum ağırlığına göre serum MBL düzeyleri değişkenlik göstermektedir (10). Serum MBL düzeyleri ile ilgili 0-10 µg/ml arasında değerler bildirilmiştir (27,30). Yenidoğan bebeklerde doğumda daha düşük olan serum MBL düzeylerinin doğumdan sonraki günlerde arttığı rapor edilmiştir (31). Yapılan çalışmalarda, yenidoğan ve prematüre bebeklerde düşük serum MBL düzeyleri ile ilgili değişkenlik gösteren değerler bildirilmiştir. Düşük MBL düzeyleri için <1 µg/ml, <0.7 µg/ml, <0.5 µg/ml ve <0.4 µg/ml değerleri tanımlanmıştır fakat sıklıkla ciddi MBL düşüklüğü için <0.4 µg/ml değeri tanımlanmıştır ve beyaz ırkta görülme sıklığı da yaklaşık %10 oranında bildirilmiştir (21,26,30).

Özellikle erken doğum ve düşük doğum ağırlığıyla beraber MBL

düzeylerinin de düşük olması sepsis riskini %70'lere kadar yükseltir (10). Term ve preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda düşük MBL düzeyleri ile pnömoni ve sepsis arasında ilişki olduğu saptanmıştır (32). Kord kanında düşük MBL düzeyleri izlenen hastalara, enfeksiyona yatkın olabilecekleri sebebiyle MBL tedavisi uygulanabileceği öne sürülmüştür (33).

Yapılan çalışmalarda ayrıca MBL düzeylerinin sepsis ve enfeksiyonlara eğilim dışında inflamasyon ilişkili morbiditelerle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (32,34,35). MBL gen polimorfizmlerin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin dengesini bozarak artmış inflamatuvar yanıtı açtığı, enfeksiyona eğilim ve akciğer hasarlanmasına neden olduğu ve bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (36). Ancak bu konu ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır (5). Ayrıca yüksek MBL düzeyleri ve artmış inflamatuvar yanıtın barsakta zedelenmeye yol açarak nekrotizan enterokolit (NEK) riskini arttırabileceği de öne sürülmüştür (34). Düşük MBL düzeyleri ile intraventriküler hemoraji (İVH), sepsis, neonatal pnömoni ve patent duktus arteriozus (PDA) ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (32,36).

Yenidoğan yoğun bakım şartlarındaki ilerlemelerle birlikte premature ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranları giderek artmaktadır. Yaşayan premature bebeklerin artması başta yenidoğan enfeksiyonları olmak üzere respiratuvar distress sendromu (RDS), İVH, prematüre retinopatisi (ROP), BPD, NEK gibi prematürite ile ilişkili çeşitli morbiditeleri de beraberinde getirmektedir.

Özellikle pretermelerde neonatal sepsis mortalite ve morbidite sebeplerinin başında gelmektedir. Prematüre bebeklerde serum MBL düzeyleri ve sepsis arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, sepsis dışındaki morbiditelerle ilişkisini araştıran geniş seride çalışma bulunmamaktadır

Çalışmamızda 37. gestasyon haftasının altındaki prematüre bebeklerde MBL eksikliğinin ve MBL gen polimorfizminin sıklığının saptanması ve gestasyonel yaşa göre serum MBL düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca serum MBL düzeylerinin başta

neonatal sepsis olmak üzere enfeksiyonla ve enflamasyonla ilişkili morbiditeler ve mortalite ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2012-Aralık 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören gestasyon yaşı 24-37 hafta olan tüm prematüre bebekler alındı. Major konjenital anomalisi olan, ciddi immün yetersizlik tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 170 hasta dahil edildi, fakat izlemde 5 hastanın kan örneklerinin yetersiz gelmesi ve bir hastada ciddi immün yetersizlik tespit edilmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı . Toplamda 164 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm bebeklerin gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, 1.ve 5. dakika Apgar skoru, doğum şekli, maternal özellikleri (preeklampsi, diyabet, enfeksiyon öyküsü, ilaç kullanımı, erken membran rüptürü ve koryoamniyonit) kaydedildi. Başka hastanede yatış, hastanede uzun süreli yatış (14 gün ve zeri), uzun süreli mekanik ventilatörde izlem, nazogastrik sonda kullanımı, çoğul gebelik, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve parenteral nütrisyon, santral kateterizasyon, operasyon, immün yetmezlik ve nötropeni gibi sepsis için risk oluşturabilecek faktörler değerlendirildi.

Prematüre olan bebeklerde gelişen BPD, ROP, NEK ve İVH gibi morbiditeler ve mortalite bilgileri kaydedildi.

BPD postmenstrual 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı ve hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı (37). İVH kranial ultrasonografi ile değerlendirildi ve Papile sınıflamasına göre gruplandırıldı (38). ROP, uluslararası ROP sınıflandırmasına göre değerlendirildi (39, 40).

Tüm bebeklerden, yatışından itibaren, haftalık olarak taburcu olana veya 40 haftalık olana kadar MBL düzeyleri bakıldı. Tüm bebeklerden bir kez MBL gen polimorfizmi bakıldı.

Serum MBL düzeyi için kuru tüpe 2 cm³ kan alınarak, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi, serum kısmı ayrılarak -20°C'de muhafaza edildi. MBL gen polimorfizmi çalışılmak üzere EDTA'lı tüpe 2 cm³ kan alınarak yine -20°C'de bekletildi. ELISA yöntemi (CUSABIO BIOTECH-ELISA kit, Çin) ile serum MBL düzeyleri, PCR ve Restriction Fragment Length Polymorphism

(RFLP) yöntemleri ile MBL gen polimorfizmi araştırıldı. MBL gen polimorfizmi ve ELISA ile serum MBL düzeyleri hastanemiz İmmünoloji laboratuvarında ölçüldü.

Hastalarda kan veya beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin kültürlerinde üremesi olan vakalar sepsis olarak değerlendirildi. Kan ve BOS kültürleri BACTEC yöntemi ile BACTEC 9240 cihazı (Becton Dickinson, Germany) ile değerlendirildi. Kültür kanıtı olmayan şüpheli sepsis veya klinik sepsis vakaları sepsis grubuna dahil edilmedi. Sepsis grubunda hastaların sepsis olduğu andaki gestasyonel haftaları, sepsisin 0.,48. saatlerinde, 7. ve 10. günlerinde beyazküre, trombosit sayıları ve akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve serum amiloid A (SAA) değerleri kaydedildi.

Laboratuvar incelemelerinde; hematolojik parametreler Manroe and Rodwell skorlama sistemine (41) göre değerlendirildi ve lökopeni, total lökosit sayısı (WBC) $<5000 /\text{mm}^3$, lökositoz doğumda $>25000 /\text{mm}^3$, yaşamın ilk 12-24 saatinde $>30000/\text{mm}^3$ ve 2. günden sonra $>21000/\text{mm}^3$ olarak kabul edildi. Trombositopeni, trombosit sayısının $<150000/\text{mm}^3$ olması olarak değerlendirildi. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve serum amiloid A (SAA) çalışıldı. CRP $>0.5 \text{ mg/dl}$, PCT $>0.5 \text{ ng/ml}$ ve SAA $>6.8 \text{ mg/dl}$ değerleri pozitif olarak kabul edildi.

Çalışma için öncelikle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı ve çalışmaya alınan tüm hastaların mutlaka anne veya babasından onam alındı (15 Ocak 2013 tarih, 2013-1/20 nolu karar).

Serum MBL Düzeylerinin Çalışılması

Serum örnekleri oda ısısına getirilerek, çözünmeleri sağlandı ve homojen karışım elde etmek için yavaş hızda vortekslendi. Her bir -protokole uygun olarak liyofilize standart ve serum örnekleri serum diluent solüsyonu ile sulandırıldı. Sulandırılmış olan standart ve serum örneklerinden mbl kaplı elisa kuyucuklarına 100 er ml eklendi, 2 saat 37 derecede inkübe edildi inkübasyon sonunda plaktaki kuyucukların tamamı bosaltıldı biotin antikoru, antikor dilüent ile 1/100 oranında sulandırıldı. Sulandırılmış biotin-antikor bütün kuyucuklara 100 er ml eklendi, 1 saat 37 derecede inkübe edildi inkübasyon sonunda plaktaki kuyucukların tamamı bosaltıldı 1x yıkama solüsyonu hazırlandı, kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Hrp avidin, avidin dilüent ile 1/100 oranında sulandırıldı. Sulandırılmış hrp avidin bütün kuyucuklara 100 er ml eklendi 1 saat 37 derecede inkübe edildi kuyucuklar 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı 90 ml tmb substrat bütün kuyucuklara eklendi. 30 dk 37 derecede karanlıkta inkübe edildi. Bütün kuyucuklara 50 ml stop solüsyon eklendi. ELISA okuyucuda 450 nm de okuma ile alınan değerler standart eğriye göre hesaplanarak hasta serum MBL düzeyleri saptandı. Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yattığı süre içinde, yatış anından itibaren 38 gestasyon haftasına kadar, haftalık seri olarak ölçülen serum MBL değerlerine göre, tüm izlemde MBL serum düzeyi <0.7µg/ml olması, MBL eksikliği olarak kabul edildi.

MBL Gen Polimorfizminin Çalışılması

MBL gen polimorfizmi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji laboratuvarında çalışıldı. EDTA'lı tüpe alınmış 2 cm³ tam kandan DNA örnekleri izole edildi.

DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu, ticari bir kit (Quick-gDNA blood mini prep, Zymo Research, ABD) ile firmanın önerdiği protokole uyularak yapıldı. Bir buçuk mililitrelik ependorf tüplere oda ısısında çözünmüş 200 µl EDTA'lı kan kondu. Her bir tüpe eritrositlerin lizis işlemi için 800 µl eritrosit lizis solüsyonu eklendi, 4-6 saniye vortekslenip 10 dakika inkübe edildi ve eritrositlerin lizisi sağlandı. Tüp kapaklarının iç kısmındaki damlaları tüp içine

almak için kısaca santrifüj edildi. Tüp içindeki karışım spin kolona aktarılarak, kapakları kapatılıp ve 10.000 devirde 60 saniye santrifüj edildi. Spin kolon temiz tpe aktarılarak, 200 µl DNA Pre-Wash Buffer eklendi. Kapakları kapatılarak 10.000 g de 1 dakika santrifüj edildi. Spin kolon isim yazılı eppendorf tüpe aktarılarak, 200 µl DNA Elution Buffer eklendi, 2-5 dakika oda ısısında inkübe edildi. Karışım 14.000 devirde 30 saniye santrifüj edildi. Spin kolon atıldı. Elde edilen DNA örnekleri çalışma tarihine kadar -20 derece saklandı.

MBL Gen Amplifikasyonu

İzole edilen DNA, PCR yöntemi ile amplifikasyona edildi. Her bir hasta için PCR karışımı 5'-GTA GGA CAG AGG GCA TGC TC-3' ve 5'-CAG GCA GTT TCC TCT GGA AGG-3' baz dizilimini içeren primer sekanstan 0.5'er µl, nükleotidleri içeren dNTP karışım solüsyonundan 1 µl, Taq polimeraz enziminden (5 ü/µl) 0.4 µl, Taq polimerazın tampon solüsyonu olan Taq Buffer'dan 5 µl, 32.6 µl distile su eklenerek karışım hazırlandı. Karışımdan 40 µl, PCR tüplerine dağıtılıp 10 ar µl DNA örnekleri eklendi. Elde edilen karışım tüpler, daha önceden programlanmış Thermocycler'a (Corbett-Avustralya) yerleştirildi. DNA'nın denatürasyonu işlemi için 94°C'de 30 saniye, karışımda ki primerlerin DNA zincirinde uygun bölgelere bağlanması için 60°C'de 1 dakika, polimerizasyon işlemi için 72°C'de 2 dakika ve en sonda yarım kalan zincirlerin tamamlanması için 72°C'de 5 dakika daha tutulacak şekilde programlandı. İşlem sonunda çoğaltılan DNA'dan 10 µl alınarak %2' lik agaroz jel kullanılarak elektroforezde yürütüldü. DNA zincirleri etidyum bromür ile boyanarak ultraviyole ışık kaynağında gözlemlendi.

Elde edilen MBL gen ürünlerinde gen polimorfizmlerinin saptanması için her hasta için 2 ayrı tüpe 17.5 µl çoğaltılmış DNA kondu. Bir tüpe 5 ünite BanI (Biolabs- İngiltere) restriksiyon enzimi (10 ü/µl) ve 2 µl tampon solüsyonundan (10 X Buffer) eklenerek 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Diğer tüpe ise 3.5 ünite MboII restriksiyon enzimi (Biolabs- İngiltere) (5 ü/µl) ve 2 µl tampon solüsyonu (10 X Buffer) ilave edilerek 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Restriksiyon işlemi tamamlandıktan sonra oluşan ürünler, %2'lik agaroz jel elektroforezinde 100 volt uygulanarak 45 dakika yürütüldü

ve ultraviyole ışık kaynağında görüntülendi. BanI restriksiyon enzimi ile kesilmiş DNA A alleli, MboII ile kesilmiş DNA C alleli, her iki enzimle de kesilme gözlenmeyen DNA B veya D alleli olarak değerlendirildi. Elektroforez sırasında kesilen bölgelerde oluşan çift bant heterozigot mutasyon, görülen tek bant ise homozigot mutasyon olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastalar, demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları, mortalite ve morbidite oranları bakımından karşılaştırıldı. Ayrıca prematüre bebeklerde serum MBL düzeyi ve gen polimorfizmi ile BPD, ROP, NEK ve İVH gibi morbiditeler arasındaki ilişki değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis andSample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise PearsonChi-Square, Fisher'sExact Test, Fisher-Freeman-Halton Test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya Aralık 2012- Aralık 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatarak tedavi gören gestasyon yaşı 24-37 hafta arasında olan tüm prematüre bebekler alındı. Major konjenital anomalisi olan, ciddi immün yetersizlik tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 170 hasta dahil edildi, fakat izlemde 5 hastanın kan örneklerinin yetersiz gelmesi ve bir hastada ciddi immün yetersizlik tespit edilmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı. Olguların %62.2'si (n=102) erkek, %37.8'i (n=62) kızdı ve toplam 164 olgu çalışmaya alındı. Ortalama doğum ağırlığı 1480±547gr ve ortalama gestasyon yaşı 30.7±2.7 hafta olarak bulundu. Olguların 1. ve 5. dakika ortalama Apgar skoru sırasıyla 5.9±2.1, 7.7±1.6 olarak bulundu. Maternal özellikler açısından bakıldığında annelerin %45'i antenatal steroid kürü almıştı %51'i multipardı, %30.5'inde preeklampsi, %11'inde diyabet, %15.9'unda erken membran rüptürü ve enfeksiyon ve buna bağlı aynı oranda antibiyotik kullanımı mevcuttu (Tablo-1).

Yetmişüç (%44.5) hastada serum MBL düzeyi düşük bulundu. Ortalama serum MBL düzeyi 4.761 µg/ml olup, en düşük 0.0001, en yüksek 52.979 µg/ml olarak saptandı (Tablo-1).

Tablo-1: Klinik özellikler.

KLİNİK ÖZELLİKLER	
Neonatal özellikler	
Doğum ağırlığı (g), ort±SD (min-max)	1480±547 (400-3300)
Gestasyonel yaş (hafta), ort±SD (min-max)	30.7±2.7 (24-36)
Erkek cinsiyet, n (%)	102(62.2)
SGA doğum (<10 persentil), n (%)	41 (25)
Apgar skoru 1.dakika, ort±SD (min-max)	5.9±2.1(0-10)
Apgar skoru 5.dakika, ort±SD (min-max)	7.7±1.6 (1-10)
Ortalama MBL düzeyi (µg /ml), ort±SD (min-max)	4.7±1.6 (0.001-52.9)
MBL eksikliği (<0.7µg /ml), n (%)	73(44.5)
Maternal özellikler	
Anne yaşı, ort±SD (min-max)	30.5±5.6 (20-45)
Antenatal steroid , n (%)	74 (45)
Multiparite, n (%)	84 (51.2)
Çoğul gebelik, n (%)	43 (26.2)
Sezeryan doğum, n (%)	131(79.9)
Preeklampsi, n (%)	50(30.5)
Diyabet, n (%)	18 (11.0)
Erken membran rüptürü, n (%)	26 (15.9)
Maternal enfeksiyon, n (%)	10 (6.1)
Antibiyotik kullanımı, n (%)	25 (15.9)

ort±SD (min-max): ortalama±standart deviasyon (minimum-maksimum),
SGA: gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, MBL: mannan bağlayıcı lektin

Bebeklerin %47.6'sında (n=78) RDS, %27.4'ünde ROP(n=45), %18.8'ünde(n=30) NEK, %17.1'inde (n=28) IVH, %31.7'sinde (n=52) BPD, %33.5'inde (n=55) PDA, %1.2'sinde (n=2) menenjit, %7.9'unda (n=13) pnömoni, %0.6'sında (n=1) peritonit, %19.5'inde (n=32) mortalite izlendi (Tablo -2).

Tablo -2: Morbiditelerin Dağılımı

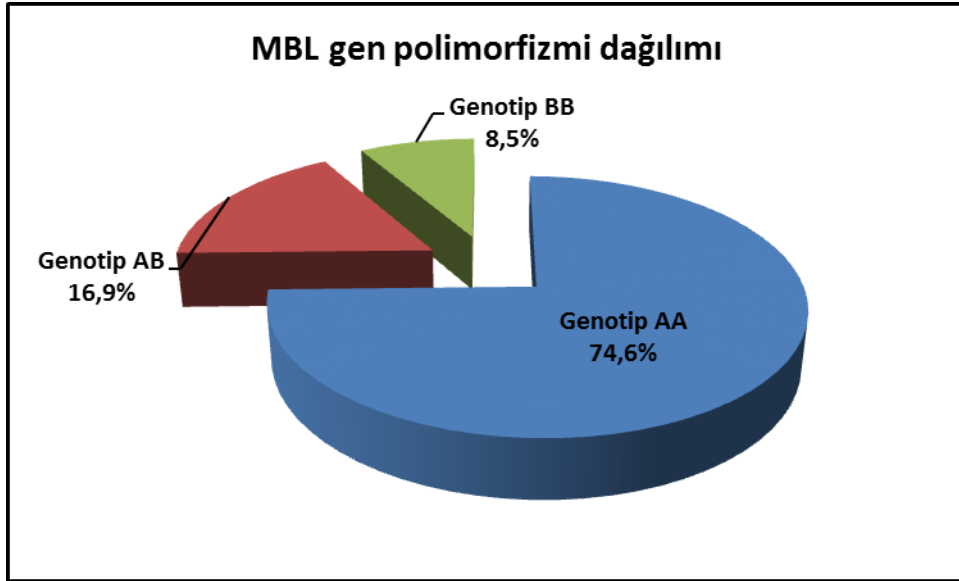
MORBİDİTELER	n (%)
Respiratuar Distres Sendromu	78 (47.6)
Prematüre Retinopatisi	45 (27.4)
Nekrotizan Enterokolit	30 (18.3)
Intraventriküler Hemoraji	28 (17.1)
Bronkopulmoner Displazi	52 (31.7)
Patent Duktus Arteriozus	55 (33.5)
Menenjit	2 (1.2)
Pnömoni	13 (7.9)
Peritonit	1 (0.6)
Mortalite	32(19.5)

Tüm haftaların ortalama MBL düzeyleri 0 ile 52.98 arasında değişmekte olup ortalaması 4.74 ± 1.6 olarak saptandı, olguların % 44.5 (n=73)'de MBL düzeyleri $0.7 \mu\text{g/ml}$ 'nin altında saptandı (Tablo-3).

MBL genetiği incelendiğinde; Genotip A/A olan %74.6 (n=53) olgu; A/B olan %16.9 (n=12) olgu ve B/B olan ise %8.5 (n=6) olgu saptandı. Hiçbir olguda D ve C alleli saptanmadı A alleli olguların %83'ünde (n=118), B alleli ise olguların %17'sinde (n=24) mevcuttu (Tablo-3).

Tablo -3: MBL düzeyleri ve genetiğinin dağılımı

		MBL
Ortalama MBL düzeyi ($\mu\text{g /ml}$);		4.74 \pm 1.6
ort \pm SD (min-max)		(0-52.98)
MBL eksikliği (<0.7 $\mu\text{g /ml}$); n=164		73 (44.5)
MBL Genetiği (n=71)	Genotip A/A	53 (74.6)
	Genotip A/B	12 (16.9)
	Genotip B/B	6 (8.5)
MBL Genenotip Allel (n=142)	A allel	118 (83.0)
	B allel	24 (17.0)



Şekil-3: MBL gen polimorfizmi dağılımı.

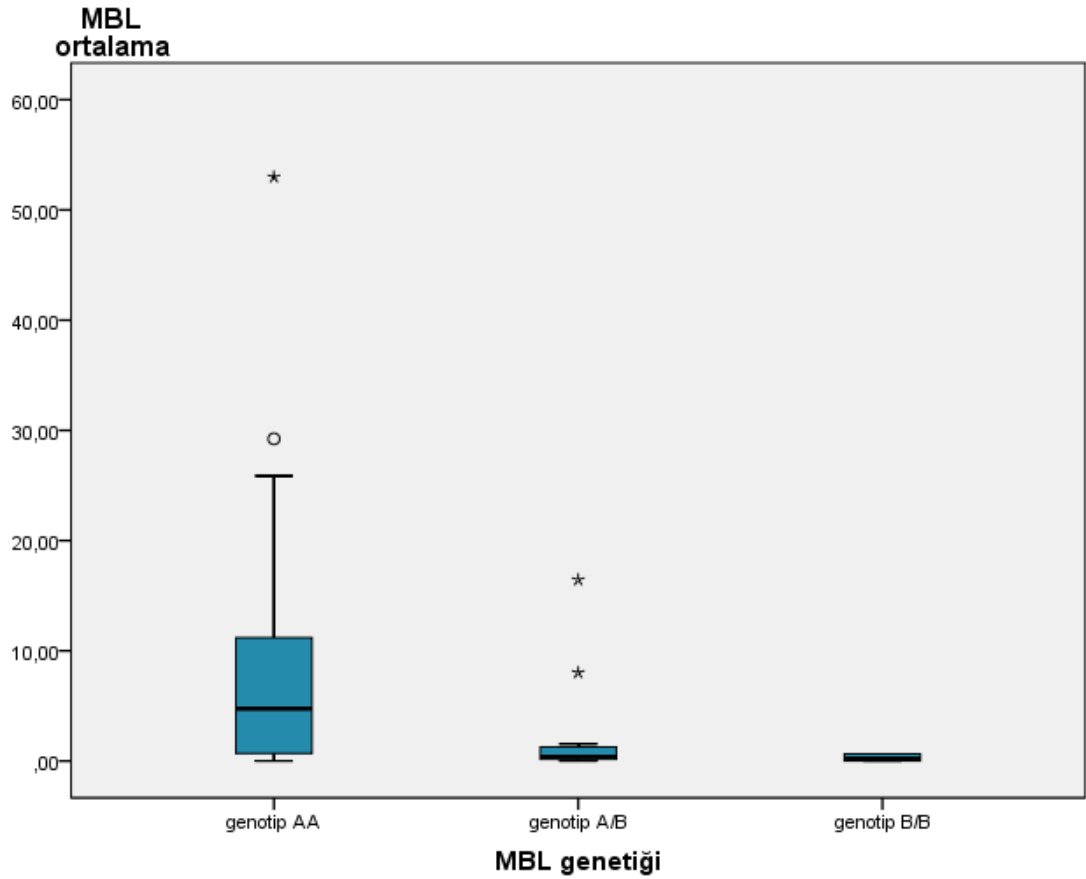
Genotip AB ve BB olan olguların ortalama MBL düzeyleri genotip A/A olanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. ($p<0,01$). Benzer şekilde genotip AB ve BB olan gruplarda genotip A/A olan gruba göre daha yüksek oranda MBL eksikliği (<0.7 $\mu\text{g/ml}$) izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tablo-4: MBL genetiğine göre ortalama MBL düzeyleri ve MBL eksikliği oranları

		Genotip A/A (n=53)	Genotip A/B (n=12)	Genotip B/B (n=6)	p
Ortalama MBL düzeyi ($\mu\text{g/ml}$)	ort \pm SD	7.87 \pm 4.76	2.44 \pm 0.41	0.27 \pm 0.18	^e 0,001**
MBL eksikliği (<0.7 $\mu\text{g/ml}$)	n (%)	14 (26.4)	7 (58.3)	6 (100)	0,001**

^eKruskal Wallis test

**p<0,01



Şekil 4: MBL genotipine göre serum MBL düzeyleri

Olgular doğumdaki gestasyonel yaşlarına göre 28 hafta ve altında

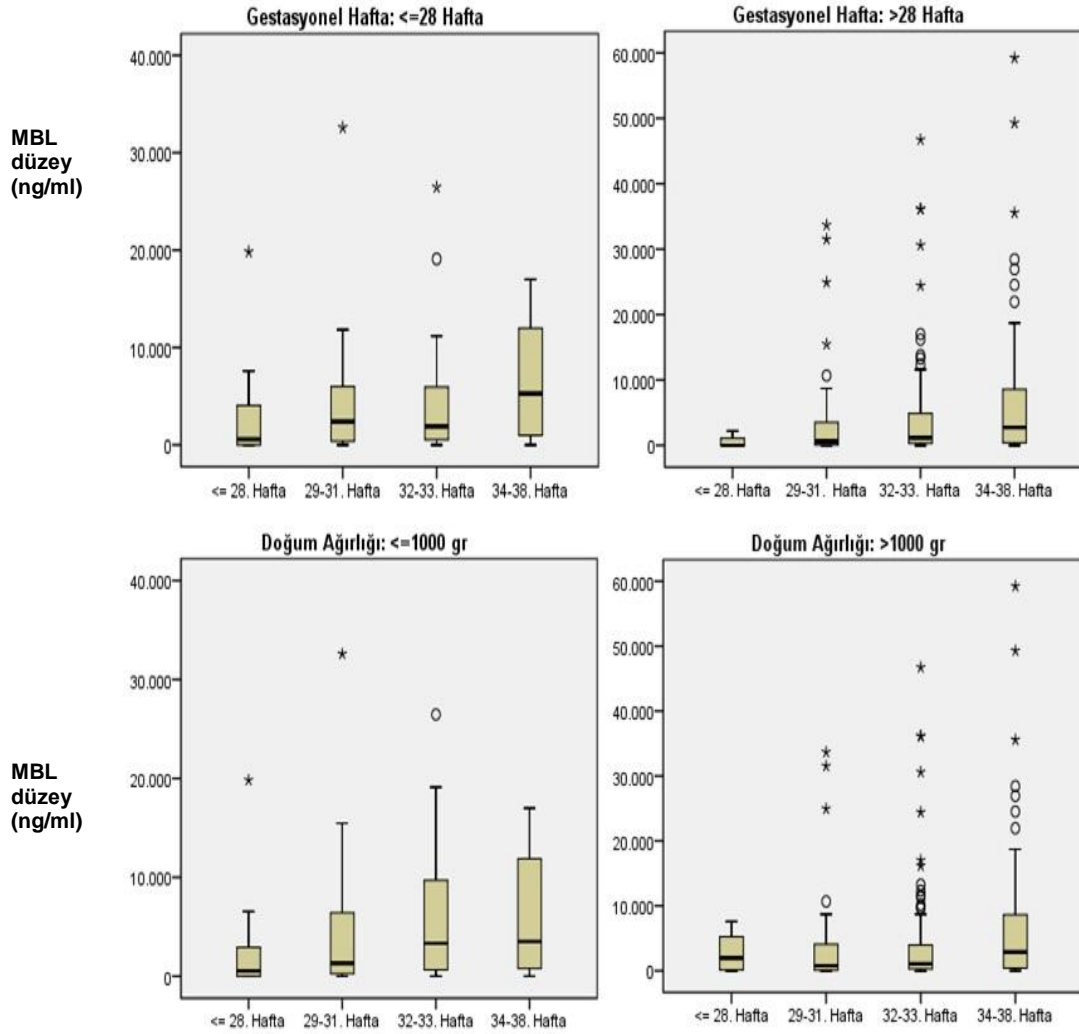
doğan ve 28 haftanın üstünde doğan bebekler seklinde 2 gruba ayrıldı. Her hastanın haftalık olarak MBL düzeyleri değerlendirildi. 28 hafta ve altınında toplam 26 serum MBL düzeyi, 29-31 hafta arasında toplam 71 serum MBL düzeyi, 32-33 haftalara ait toplam 102 serum MBL düzeyi, 34 ile 38 hafta arasında toplam 119 serum MBL düzeyi ortalaması alındı. Ayrıca hastalar doğum ağırlıklarına göre doğum ağırlığı 1000gr 'ın altında olanlar ve 1000 gr'ın üzerinde olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı ve yine hastalardan alınan haftalık ölçümlerle 28 hafta altı, 29-31 hafta arası, 32-33 ve 34-38 haftaları arası alınan MBL ölçümlerine göre ortalama MBL düzeyleri tespit edildi (Tablo-5, şekil-5).

Doğum gestasyon haftasına göre, 28 hafta ve altında ve 28 haftanın üstünde doğan bebeklerin serum MBL düzeylerinde gebelik haftasıyla korele olarak artış olduğu izlendi (Tablo-5, şekil-5).

Doğum ağırlıklarına göre doğum ağırlığı 1000gr'ın altında ve üzerinde olanların haftalık MBL ölçümlerinde her iki grubun da benzer şekilde gestasyonel haftayla korele olarak MBL düzeylerinde artış olduğu izlendi (Tablo-5, şekil-5).

Tablo-5: Gestasyon Haftasına ve Doğum Ağırlığına Göre Haftalardaki MBL Ölçümlerinin Dağılımı

MBL	Gestasyon Haftası ≤ 28 Hafta		Gestasyon Haftası > 28 Hafta		
	n	Ort±SD (µg/ml)	n	Ort±SD(µg/m)	
≤ 28 Hft	26	2.73±0.58	-	-	
29-31Hft	24	4.53±2.39	47	3.98±0.62	
32-33Hft	18	5.01±1.90	84	4.94±1.14	
<38Hft	15	6.58±5.89	104	6.29±2.72	
		Doğum Ağırlığı ≤ 1000 gr		Doğum Ağırlığı > 1000 gr	
	n	Ort±SD	n	Ort±SD	
≤ 28 Hft	20	2.41±0.54	6	2.80±1.94	
29-31Hft	23	4.82±1.30	48	3.85±0.78	
32-33Hft	17	6.37±3.32	85	4.66±1.08	
<38Hft	17	6.11±3.51	102	6.36±2.88	



Şekil-5: Gestasyon Haftasına ve Doğum Ağırlığına Göre Haftalardaki MBL Ölçümlerinin Dağılımı

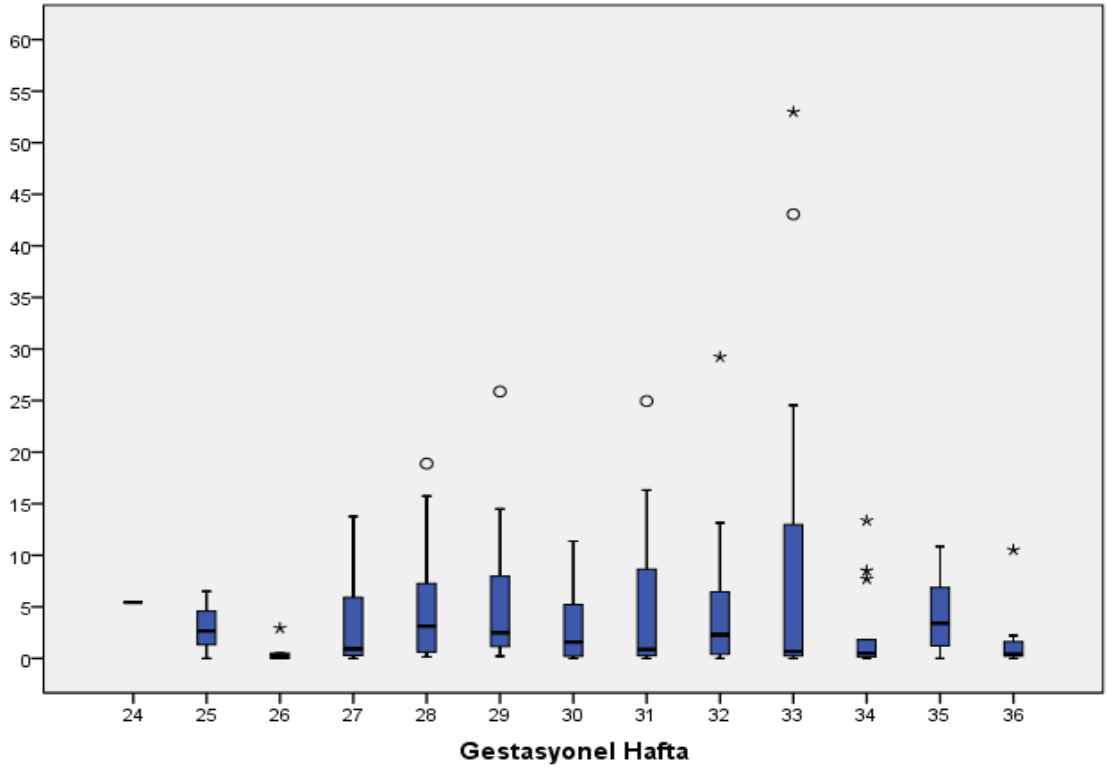
Hastaların doğumdan itibaren haftalık olarak serum MBL düzeyleri değerlendirildi ve her gestasyon haftasına ait ortalama serum MBL düzeyleri ve 0.7 µg/ml altında olma oranları tespit edildi. Toplamda 25-37 gestasyon haftası arasında doğmuş, 164 hastadan serum MBL düzeyi tespiti için 518 serum örneği alındı ve alınan örnekler haftalara göre değerlendirildi. Tüm haftalara göre ortalama MBL düzeyleri 4.74±1.6 µg/ml olarak bulundu. MBL düzeylerinin 0.7 µg/ml altında olma oranının 25 haftada %100 iken, 37 gestasyonel haftada %31.3 lere gerilediği izlendi. Haftalara göre izlemde gestasyon haftası arttıkça MBL düzeylerinin 0.7 µg/ml altında olma oranının

gerilediği izlendi. Tüm hastalara bakıldığında 164 hastanın 73'ünde (%44.5) MBL düzeylerinin düşük olduğu (0.7 µg/ml altında) izlendi (Tablo-6, Sekil-6, Şekil-7).

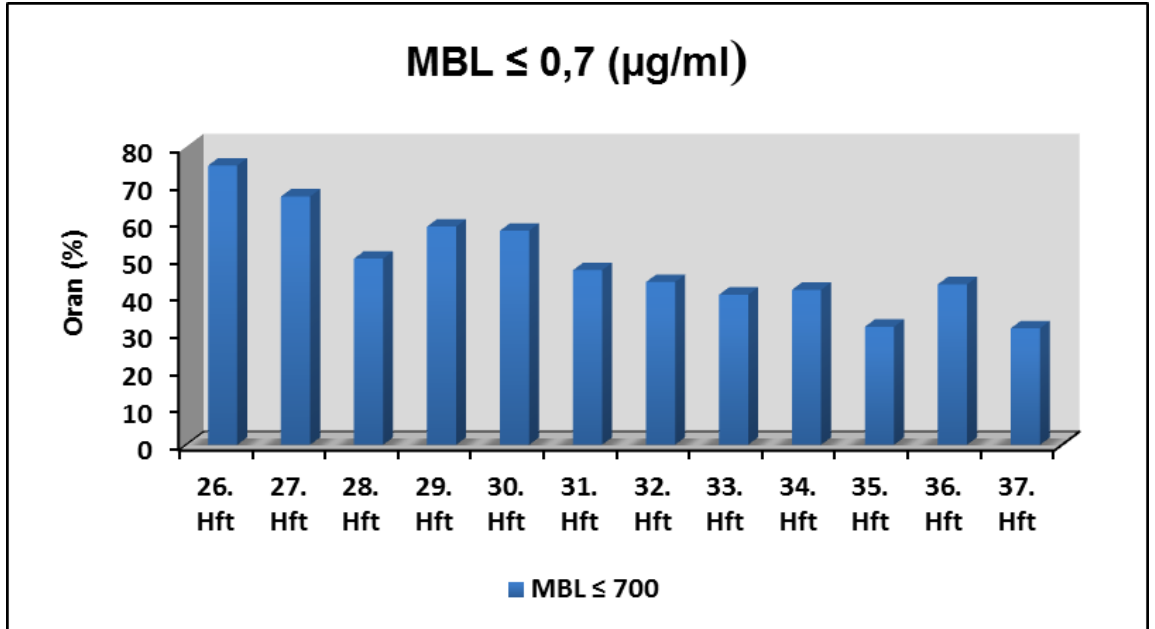
Tablo-6: Gestasyonel haftalara göre ortalama MBL ölçümleri ve MBL eksikliği

Gestasyonel hafta	n	MBL Ort±SD	≤ 0.7 µg/ml n (%)
25. Hft	2	0.00010±0,00	2 (100.0)
26. Hft	8	1.433±0.175	6 (75.0)
27. Hft	9	1.419±0.636	6 (66.7)
28. Hft	20	3.180±0.676	10 (50.0)
29. Hft	29	3.468±0.522	17 (58.6)
30. Hft	40	2.767±0.488	23 (57.5)
31. Hft	49	4.882±0.796	23 (46.9)
32. Hft	71	4.424±1.058	31 (43.7)
33. Hft	67	5.708±1.265	27 (40.3)
34. Hft	77	5.606±1.728	32 (41.6)
35. Hft	63	7.499±2.551	20 (31.7)
36. Hft	51	7.088±1.197	22 (43.1)
37. Hft	32	5.033±3.072	10 (31.3)
≤ 28 Hft	26	2.506±0.544	14 (53.8)
29-31 Hft	71	4.171±0.791	34(47.9)
32-33 Hft	102	4.953±1.206	42 (41.6)
<38 Hft	119	6.332±3.037	41(34.5)
MBL level	164	4.74±1.6	73 (44.5)

MBL ortalaması



Şekil-6: Haftalara göre MBL seviyeleri



Şekil-7: Haftalara Göre MBL ≤ 0.7 $\mu\text{g/ml}$ dağılımı

Olgular serum MBL düzeylerine göre MBL eksikliği olan ve MBL düzeyi normal olarak iki gruba ayrılarak, demografik özellikler ve neonatal morbiditeler açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında demografik özellikler açısından farklılık saptanmadı (Tablo- 7).

Tablo-7: Serum MBL düzeyi ve demografik özellikler.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	MBL EKSİKLİĞİ OLAN GRUP n=73	MBL DÜZEYİ NORMAL GRUP n=91	p
Gestasyon yaşı (hafta), ort±SD	30.96±2.83	30.65±2.65	^a 0.471
Doğum ağırlığı (g), ort±SD	1524.47±606.33	1445.16±496.66	^a 0.378
Erkek cinsiyet, n (%)	48 (65.8)	54 (59.3)	^b 0.400
SGA doğum, n (%)	20 (27.4)	21 (23.1)	^b 0.525
Apgar skoru 1.dakika, ort±SD (medyan)	5.98±2.6 (6.0)	5.89±2.15 (6.0)	^c 0.739
Apgar skoru 5.dakika, ort±SD (medyan)	7.73±1.73 (8.0)	7.78±1.59 (8.0)	^c 0.977
Multiparite, n (%)	41 (56.2)	43 (47.3)	^b 0.257
Sezeryan doğum, n (%)	55 (75.3)	76 (83.5)	^b 0.194

ort±SD:ortalama±standart deviasyon, SGA:gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı .

^aStudent t test, ^bPearson ki kare test, ^cMann Whitney U test

RDS, serum MBL düzeyi düşük olan prematüre bebeklerde %34, normal olan bebeklerde ise %44 oranında saptandı, ancak gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı (Tablo-8).

ROP oranları serum MBL düzeyi düşük olan bebeklerde %19.2 , normal MBL düzeyine sahip prematüre bebeklerde %34.1 oranında bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo-8).

NEK, BPD, IVH ve PDA açısından MBL düzeyi düşük olan grupla MBL düzeyi normal olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo-8).

Sepsis oranlarına bakıldığında, serum MBL düzeyi düşük olan bebeklerde sepsis %31.5 oranında izlenirken MBL düzeyi normal olan grupta

%19.8 oranında izlendi fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Menenjit, peritonit ve pnömoni açısından da MBL düzeyi normal ve düşük olan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo-8).

Mortalite oranı serum MBL düzeyi düşük olan olgularda %26 iken, normal olan olgularda %14.3 olarak saptandı ancak serum MBL düzeyi düşük olgulardaki yüksek mortalite oranı istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.059$) (Tablo-8).

Tablo-8: Serum MBL düzeyi ve neonatal sonuçlar.

NEONATAL SONUÇLAR	MBL Eksikliği Olan Grup (n=73) n (%)	MBL Düzeyi Normal Grup (n=91) n (%)	P
RDS	34 (46.6)	44 (48.4)	0.821
ROP	14 (19.2)	31 (34.1)	0.034
NEK	13 (17.8)	17 (18.7)	0.866
İVH	12 (16.4)	16 (17.6)	0.847
BPD	18 (24.7)	34 (37.4)	0.082
PDA	25 (34.2)	30 (33.0)	0.863
Sepsis	23 (31.5)	18 (19.8)	0.085
Menenjit	1 (1.4)	1 (1.1)	1.000
Peritonit	1 (1.4)	0	0.445
Pnömoni	4 (4.1)	10 (11.0)	0.184
Mortalite	19 (26.0)	13 (14.3)	0.059
TOPLAM	73	91	-

RDS: respiratuar distres sendromu, ROP: prematüre retinopatisi, NEK: nekrotizan enterokolit, İVH: intraventricüler hemoraji, BPD: bronkopulmoner displazi, PDA: patent duktus arteriozus

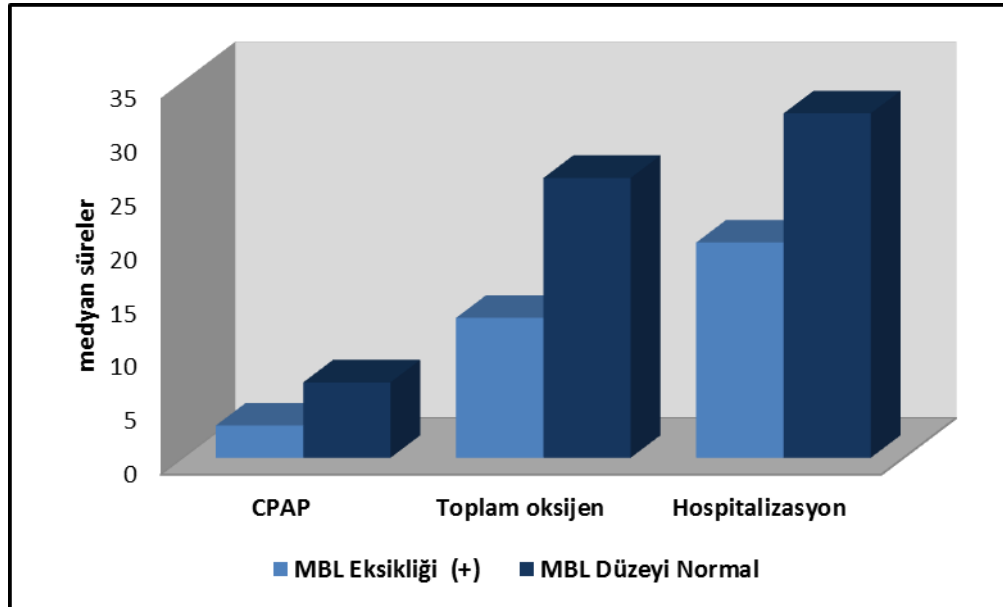
Mekanik ventilasyon süreleri, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), toplam oksijen süresi ve hospitalizasyon süreleri bakımından MBL eksikliği olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında MBL düzeyi normal olan grupta CPAP süresi, toplam oksijen ve hospitalizasyon süresinin anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir ($p<0,05$)(Tablo-9, Şekil-8).

Tablo-9: MV, CPAP, O₂ ve hospitalizasyon süreleri ve MBL düzeyleri.

MV, CPAP, O ₂ , hospitalizasyon süreleri (gün) ort±SD	MBL Eksikliği Olan Grup (n=73) n (%)	MBL Düzeyi Normal Grup (n=91) n (%)	P
MV	11.10±23.92	15.90±34.53	0.983
CPAP	9.97±17.26	15.87±20.06	0.023 *
Toplam oksijen	24.35±26.04	40.98±43.15	0.014 *
Hospitalizasyon	20.30±48.33	41.87±57.84	0.008 **

MV: Mekanik ventilasyon, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, O₂: Oksijen.

Mann Whitney U test, *p<0,05, **p<0,01



Şekil -8: MBL düzeylerine göre MV, CPAP, O₂ ve hospitalizasyon süreleri dağılımı

Çalışmaya alınan 164 hastanın 71'inde MBL genotiplerine göre değerlendirme yapılabilirdi. Sonuçlardan RDS, ROP, NEK, IVH, BPD, PDA, sepsis, menenjit, peritonit ve pnömoni görülme oranları, MBL genotiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0,05); mortalite MBL genotiplerine göre anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05) (Tablo-10).

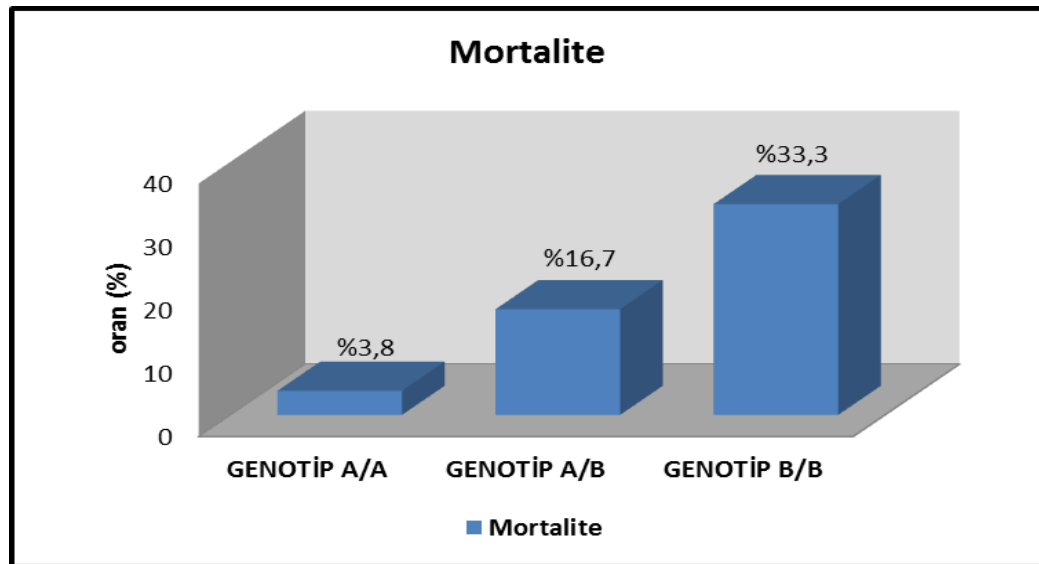
Genotip B/B olanlarda en yüksek oranda mortalite saptanırken bunu

genotip A/B takip etti (Şekil-9).

Tablo-10: MBL gen polimorfizmi ve neonatal sonuçlar.

NEONATAL SONUÇLAR	GENOTİP A/A n=53 n (%)	GENOTİP A/B n=12 n (%)	GENOTİP B/B n=6 n (%)	P
Respiratuar distres sendromu	26 (49.1)	4 (33.3)	2 (33.3)	0.520
Prematüre retinopatisi	16 (30.2)	3 (25.0)	2 (33.3)	1.000
Nekrotizan enterokolit	10 (18.9)	3 (25.0)	1 (16.7)	0.874
İntraventriküler hemoraji	9 (17.0)	1 (8.3)	1 (16.7)	0.867
Bronkopulmoner displazi	20 (37.7)	3 (25.0)	1 (16.7)	0.530
Patent duktus arteriozis	18 (34.0)	2 (16.7)	4 (66.7)	0.110
Neonatal sepsis	13 (24.5)	3 (25.0)	0	0.599
Neonatal menenjit	1 (1.9)	0	0	1.000
Neonatal pnömoni	6 (11.3)	1 (8.3)	0	1.000
Mortalite	2 (3.8)	2 (16.7)	2 (33.3)	0.021*

Fisher Freeman Halton test, *p<0,05



Şekil -9: MBL genotiplerine göre mortalite oranları dağılımı

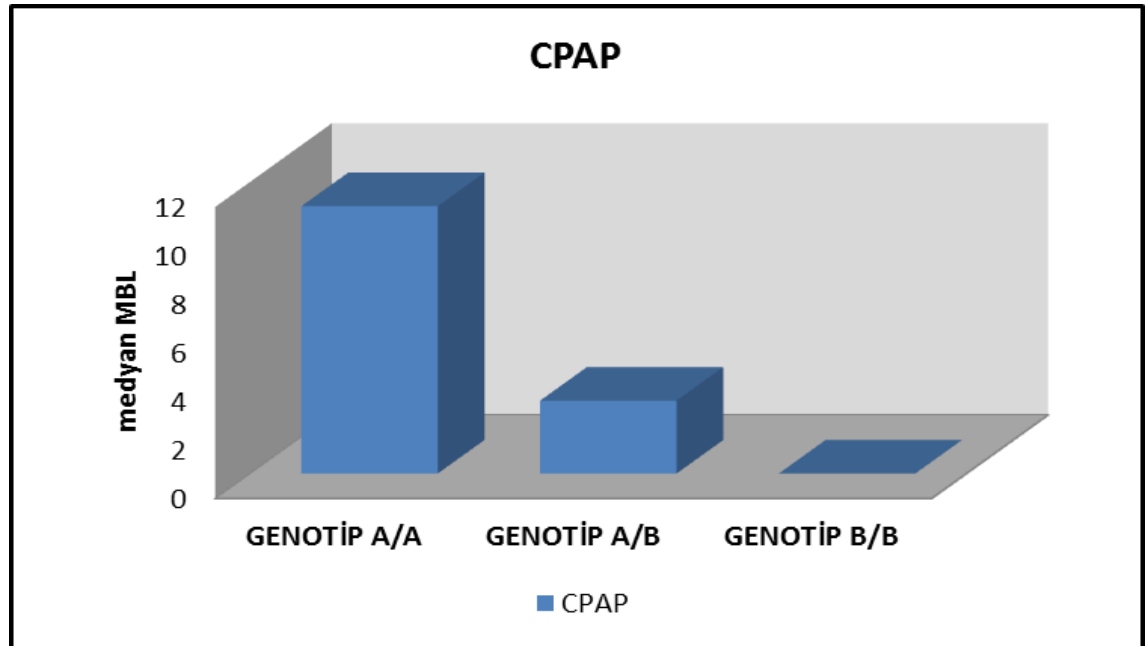
Mekanik ventilasyon süresi, toplam oksijen süresi ve hastanede kalış süreleri MBL genotipine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$); CPAP süresi anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$).

Anlamlılığı incelemek için yapılan ikili karşılaştırmalarda; genotip A/A olanlar ile A/B olanların CPAP ları arasında fark saptanmazken ($p>0.05$); genotipi B/B olanlar hem A/A'dan hem de A/B den anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0.010$; $p=0.043$; $p<0.05$)(Tablo-11, Şekil-10).

Tablo-11:MV, CPAP, O₂ ve hospitalizasyon süreleri ve MBL gen polimorfizmi.

MV, CPAP, O ₂ ve hospitalizasyon süreleri (gün) ort±SD	GENOTİP A/A n=53	GENOTİP A/B n=12	GENOTİP B/B n=6	p
Mekanik ventilasyon	14.69±1.0	6.92±12.91	1.33±0	0.547
CPAP	17.02±11	10.67±3	1.67±0	0.014*
Toplam oksijen	40.73±27	27.41±23.35	13.50±8.0	0.193
Hastanede yatış	38.11±32.0	35.83±21.23	16.33±12.5	0.130

MV: Mekanik ventilasyon, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, O₂: Oksijen.
Kruskal Wallis test * $p<0,05$



Şekil-10: MBL genotiplerine göre CPAP süresi dağılımı

Neonatal morbiditelerin olup olmaması ile ortalama MBL düzeyleri değerlendirildiğinde RDS, NEK, IVH, BPD, PDA ve pnömoni açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo-12).

Sepsis olan olguların ortalama MBL düzeyleri 2.97 ± 0.61 $\mu\text{g/ml}$ iken sepsis olmayan olgularda 5.33 ± 2.18 $\mu\text{g/ml}$ izlendi, sepsis olan olguların ortalama MBL düzeyleri belirgin düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.083$) (Tablo-12). Menenjit olan iki olgunun ortalama MBL düzeyleri menenjit olmayan olgulara göre belirgin düşük olduğu saptandı fakat olgu sayısı az olması sebebiyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

ROP görülen olgularda ortalama MBL düzeyi görülmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo-12).

Mortalite izlenen olguların ortalama MBL düzeyleri, mortalite izlenmeyen olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo-12).

Tablo-12:Morbiditeler ve ortalama MBL düzeyleri

NEONATAL SONUÇLAR	Ortalama MBL düzeyi (µg/ml)			p
	n	Ort±SD	Medyan	
RDS (+)	78	5.19±1.69	1.69	0.954
RDS (-)	86	4.34±1.47	1.47	
ROP (+)	45	6.09±3.19	3.19	0.037*
ROP (-)	119	4.24±0.87	0.87	
NEK (+)	30	5.12±1.36	1.36	0.939
NEK (-)	134	4.67±1.62	1.62	
IVH (+)	28	3.75±1.56	1.56	0.890
IVH (-)	136	4.95±1.52	1.52	
BPD (+)	52	4.71±2.46	2.46	0.191
BPD (-)	112	4.77±1.14	1.14	
PDA (+)	55	3.80±1.27	1.27	0.657
PDA (-)	109	5.22±1.73	1.73	
SEPSİS (+)	41	2.97±0.61	0.61	0.083
SEPSİS (-)	123	5.33±2.18	2.18	
MENENJİT (+)	2	0.83±0.63	0.83	-
MENENJİT (-)	162	4.79±1.62	1.62	
PNÖMONİ (+)	13	4.19±2.93	2.93	0.376
PNÖMONİ (-)	151	4.79±1.45	1.45	
MORTALİTE (+)	32	2.04±0.60	0.60	0.028*
MORTALİTE (-)	132	5.40±2.15	2.15	

RDS: respiratuar distres sendromu, ROP: prematüre retinopatisi, NEK: nekrotizan enterokolit, İVH: intraventricüler hemoraji, BPD: bronkopulmoner displazi, PDA: patent duktus arteriozus

Mann Whitney U Test, ^eKruskal Wallis test, *p<0,05, **p<0,01

Olgular mortalite üzerine etkili olabilecek neonatal morbiditeler açısından değerlendirildiğinde sepsis olan olgularda mortalite sepsis olmayan olgulara oranla daha yüksek oranda saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo-13).

Sepsis oranı mortalite izlenen olgularda %37.5 iken, mortalite izlenmeyen olgularda %22 olarak bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo-13). Sepsis olan 41 olgudan mortalite

izlenen 12 olgunun 9'unda mortalitenin enfeksiyon ile ilişkili olduğu görüldü. Ve bu 9 olgunun 7'sinde MBL düzeylerinin düşük (0.7 µg/ml altında) olduğu izlendi.

Mortalite izlenen olgularda IVH oranları mortalite izlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p < 0,05$) (Tablo-13). IVH olan ve mortalite izlenen 10 olgunun 6'sında grade 1 ve 4'ünde grade 2 kanama olduğu görüldü.

RDS olan olguların mortalite oranı yüksek izlendi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo-13). Hastaların mortalite günlerine bakıldığında postnatal ortalama 29.6 ± 11.6 gün mortalite izlendiği görüldü.

NEK, BPD menenjit ve pnömoni görülme oranları, mortalite olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Tablo-13: Mortalite ve morbidite ilişkisi

NEONATAL SONUÇLAR	MORTALİTE VAR n=32 n (%)	MORTALİTE YOK n=132 n (%)	P
Respiratuar distres sendromu	20 (62.5)	58 (43.9)	^a 0,059
Nekrotizan enterokolit	5(16.6)	25(19.9)	^a 0,664
İntraventriküler hemoraji	10 (31.3)	18 (13.6)	^a 0,018*
Bronkopulmoner displazi	6 (18.8)	46 (34.8)	^a 0,079
Neonatal sepsis	12 (37.5)	29 (22,0)	^a 0,069
Neonatal menenjit	1 (3.1)	1 (0.8)	^c 0,353
Neonatal pnömoni	3 (9.4)	10 (7.6)	^c 0,719

^a Pearson Ki kare test, ^c Fisher's exact test, * $p < 0,05$

TARTIŞMA

MBL, çeşitli mikroorganizmalara bağlanarak kompleman sistemini aktive eden ve doğal immün yanıtta önemli rol oynayan bir serum lektinidir (9). Doğal immün cevabın immatüritesi yenidoğanlarda sepsis için önemli risk oluşturmaktadır. Çünkü bu yol yenidoğanlarda enfeksiyona karşı en önemli korunma mekanizmasıdır (4). MBL bakteriden mayaya kadar çok geniş spektrumda mikroorganizmadaki tekrarlayan şeker veya mannoz yapılarına bağlanır ve kompleman sistemini aktive eder. MBL bir kere bağlandıktan sonra patojenin opsonizasyonu gerçekleşmiş olur. Bu yüzden MBL eksikliği ve dolayısıyla düşük MBL seviyeleri, mikroorganizmaların opsonizasyon yeteneğinde azalma ile sonuçlanır (4, 42-45). Bu özelliklerinden dolayı MBL eksikliğinde enfeksiyon sıklığı artmaktadır (10). MBL ayrıca bir akut faz proteindir ve viral enfeksiyon sonrası akut faz reaksiyonu nedeniyle kanda konsantrasyonu artar, Hakoza ve ark. nın (46) çalışmasında akut viral hepatitli hastaların serum MBL düzeylerinde kontrol gruba göre belirgin yükseklik gözlenmiştir .

MBL geni 10. kromozomdadır ve 4 eksondan oluşur. Birinci eksonda 52, 54 ve 57. kodonlarda meydana gelen 3 yapısal gen mutasyonu sırasıyla genin D, B ve C alleli olarak adlandırılır. Normal MBL alleli, A allelidir (10,14,27,49). Ekzon 1 'deki üç farklı tek nükleotid polimorfizmleri MBL proteininde fonksiyonel bozukluğa sebep olmaktadır. Bunlar 54. kodondaki glisinin aspartik asite dönüşmesi, 57. kodondaki glisinin glutamik asite dönüşmesi ve 52. kodondaki arjininin sisteine dönüşmesidir. Ayrıca promotor bölgedeki mutasyonlar da MBL eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (27). Kollajen benzeri serum proteini olan MBL, kompleman sisteminin aktivasyonunu tetikleyerek konakçı savunmasında önemli bir rol üstlenir ve MBL geninde saptanmış olan tek nükleotid polimorfizmler proteinin stabilitesi ve serum konsantrasyon düzeyini etkilemektedir. Çalışmalarda elde edilen veriler ise, MBL2 serum konsantrasyonunun enfeksiyon, otoimmün, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık faktörü olduğunu göstermektedir (49). MBL üretimini baskılayan halen bilinmeyen

polimorfizmlerin olduğu ya da genin transkripsiyonel regülasyonunu etkileyen faktörlerin de olabileceği bildirilmiştir (30).

MBL gen mutasyonlarının izlenme sıklığı her popülasyonda farklılık gösterir, bazı popülasyonlarda %30'lara yaklaşan yüksek oranlar bildirilmektedir (30). Gen polimorfizmlerinin sıklık ve dağılımı ırklara ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. B allelinin görülme oranı beyaz ırkta daha düşüktür, Güney Afrika halkında yaklaşık %45 iken orta ve batı Amerika halkında yaklaşık %12, Avrupa popülasyonunda ise yaklaşık %13 olarak bildirilmiştir (26,50-53). Yine C alleli beyaz popülasyonda %6 oranında görülürken, Gambia'lılarda ve Kenya'lılarda yaklaşık %26 oranında görülmektedir (30).

Dzwonek ve ark.(10) nın 2007 yılında yaptıkları çalışmada İngiliz yenidoğan bebeklerde %53.7 oranında A/A alleli, %34.3 oranında A/O ve %3 oranında B/B alleli tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada Polonyalı yenidoğan bebeklerde %67.7 oranında A/A alleli, %27.3 oranında A/O ve %3 oranında B/B alleli tespit etmişlerdir. Frakking ve ark. (28) ise 2006 yılında yaptıkları çalışmada %51 oranında A/A alleli, %19 oranında A/O ve %12 oranında B/B alleli tespit etmişlerdir. İspanya' da MBL eksikliği ve invaziv pnömokokal hastalık riskini araştıran bir çalışmada gen mutasyonu açısından %30.6 oranında heterozigot ve %15.6 oranında homozigot olduğu bulunmuştur (54). Avustralya'da 236 sağlıklı kan donöründe yapılan bir çalışmada yapısal gen mutasyonu açısından %30 olgunun heterozigot olduğu, %8 olgunun ise homozigot olduğu bulunmuştur (55).

Ülkemizde MBL gen polimorfizmini araştıran ilk çalışma 2003'de bildirilmiştir. Çalışmada erişkin ve çocuk yaş gruplarından toplam 218 olguda MBL gen polimorfizmi araştırılmış ve hiçbir olguda C alleli saptanmamıştır. Tüm olgularda %81 (177/218) oranında A/A alleli bulunmuştur. A/B allelinin %16.5 oranlarında olduğu, B/B allelinin 5 (%2.2) olguda olduğu görülmüştür (56). Koroglu ve ark. (35) 2009 yılında 99 prematüre bebek ile yaptıkları çalışmada 63 bebekte (%63.5) A/A alleli, 35 bebekte (%35.4) A/B alleli ve 1 bebekte (%1) B/B alleli tespit etmişlerdir. Yenidoğan bebeklerde MBL gen polimorfizmini araştıran Kültürsay ve ark. (57) çalışmalarında genotip A/A

sıklığı %63.6 (63/99), genotip A/B sıklığı %35 (35/99) ve genotip B/B sıklığı %1 (1/99) olarak bulunmuştur. Aydemir ve ark.'nın (58) çalışmasında da MBL gen polimorfizmi ve invaziv fungal infeksiyon ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada da toplam 61 hastanın 43'ünde (%70.4) genotip A/A, 17'sinde(%27.8) genotip A/B, bir hastada da (%3) genotip B/B tespit edilmiştir. Ozkan ve ark.(32)'nin MBL gen polimorfizmi ve neonatal sepsis ilişkisini değerlendirdiği çalışmada ise 93 hastanın 71'inde (%76) genotip A/A, 14'ünde (%15) genotip A/B ve 8'inde (%8) genotip B/B bulunmuş ve hiçbir olguda C alleli saptanmamıştır ve şimdiye kadar ülkemizden yapılan hiçbir çalışmada C alleli bildirilmemiştir (32,35,56,57,58).

Prematüre bebeklerde MBL gen polimorfizmini araştıran çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde en yüksek oranda genotip A/A olan %74,6 (53 olgu), A/B olan %16,9 (12 olgu) ve B/B olan ise %8,5 (6 olgu) saptandı. Bizim çalışmamızda hiçbir olguda D ve C alleli saptanmadı. A alleli olguların %83'ünde (n=118), B alleli ise olguların %17'sinde (n=24) mevcuttu.

MBL geninde ekson 1 deki 52,54 ve 57. kodonlardaki yapısal nokta mutasyonlarının düşük düşük serum MBL düzeyleriyle ilişkisi gösterilmiştir. Hem heterozigot hem homozigot mutant allellerin düşük serum MBL düzeylerine sebep olabileceği bildirilmiştir (9, 10, 27, 59). Özkan ve ark. (32) çalışmalarında genotip A/A olanlarda MBL eksikliği oranı %9 iken, genotip A/B olanlarda % 42 ve genotip B/B olanlarda % 51 olarak bulmuşlardır. Prencipe ve ark. (34) çalışmalarında genotip A/A olanlarda yüksek MBL düzeyleri, A/B olanlarda orta MBL düzeyleri ve B/B olanlarda düşük MBL düzeyleri izlenmiştir. Dzwonek ve ark. (10) çalışmasında doğumdaki MBL düzeylerindeki farklılıkların genetik varyasyonlarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada MBL seviyelerinin genotipden bağımsız bir şekilde doğumda düşük izlendiği fakat genotip A/A olanlarda hayatın ilk haftası belirgin yükselme olduğu bulunmuştur. Frakking ve ark. (28) çalışmalarında genotip A/A bile olsa doğumda düşük MBL düzeyleri izlenebileceğini bildirmiştir. Israels ve ark. (60) derlemelerinde genotip A/A olup da MBL eksikliği olabileceği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ortalama MBL düzeyleri genotiplere göre değerlendirildiğinde genotip A/B ve B/B olan olguların ortalama MBL düzeylerinin, genotip A/A olanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu ($p<0,01$). Benzer şekilde genotip A/B ve B/B olan gruplarda genotip A/A olan gruba göre daha yüksek oranda MBL eksikliği ($<0.7\mu\text{g/ml}$) izlendi ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Genotip A/B ve genotip B/B arasında ise MBL düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Çalışmalarda tek başına MBL genetiği ile MBL eksikliği tanısı konmasının yanlış değerlendirmeye yol açabileceği bildirilmiştir. Çünkü MBL genotip ve MBL düzeyi ve fonksiyonu arasında farklılıklar mevcuttur (61). Normal MBL düzeyleri olsa bile MBL ilişkili serin proteaz 2'deki eksiklik nedeniyle fonksiyonel olmayan MBL sistemi olabilir (62).

Serum MBL düzeyine göre MBL eksikliği tanısı ve sıklığı , MBL düzeyi ile ilgili farklı sınırlar belirlendiği ve yapılan çalışmalarda sıklıkla seri MBL ölçümleri yerine tek bir MBL değeri alındığı için, MBL eksikliğini sıklığı da değişkenlik göstermektedir. MBL eksikliğini tanımlamada sınır değer olarak $0.15 \mu\text{g /ml}$ alındığında MBL eksikliği sıklığı %12 gibi değerlendirilirken sınır değer olarak $0.7 \mu\text{g /ml}$ alındığında MBL eksikliği sıklığı %40 lara kadar çıkmaktadır (9,10,63). Eisen ve ark. (64) çalışmalarında MBL eksikliği sınırı için $0.5 \mu\text{g /ml}$ değerini belirlemişler ve sepsisli olgularda sepsis anındaki tek bir değer ve kontrol grubundan alınan tek serum örneğindeki MBL düzeyini değerlendirilmişlerdir. Bu şekilde tüm hastalarda MBL eksikliği görülme oranını da %30 olarak bildirmişlerdir. Özdemir ve ark'nın. (33) kısıtlı sayıda (44 olgu) 34 haftanın altındaki hasta ile yaptıkları çalışmalarında kord kanından alınan serum örneğinde MBL düzeyi $0.4 \mu\text{g /ml}$ altında olan hastaları MBL eksikliği şeklinde sınıflamışlardır. Bu şekilde bakılan hastalarının %38.6'sında MBL seviyelerini düşük bulmuşlardır. Özkan ve ark.(32) nın 93 term ve preterm hasta ile yaptıkları çalışmalarında MBL eksikliği için $0.7 \mu\text{g /ml}$ belirlemişler ve hastalardan sepsis tanısı anında alınan MBL düzeyi ve sepsis kiliniği ve labrotuar bulguları olmayan kontrol grubundan da alınan MBL düzeylerine

göre MBL eksikliği görülme oranını %18.1 olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde Frakking ve ark. (28) 85 term ve preterm hastadan oluşan çalışmalarında MBL eksikliği sınır değeri için ROC analizi ile değerlendirdiklerinde spesifitesi ve sensitivitesi en uygun olan değeri 0.7 µg /ml belirlemişlerdir ve tüm hastalardan hayatın ilk günü alınan değerlerine göre MBL eksikliği görülme oranını %18.1 olarak bildirmişlerdir. Uygun opsonizasyon için gerekli olan MBL seviyesiyle ilgili farklı yayınlarda 0.3-0.6 µg /ml arasında değişen değerler bildirilmiştir (10,42).

Biz de çalışmamızda MBL eksikliğini, serum MBL değerinin 0.7 µg /ml'nin altında olması şeklinde tanımladık ve tüm hastaların yatış anında ve hastanede yatmakta oldukları süre boyunca, postnatal 38. haftaya ulaşana kadar, haftalık seri olarak serum MBL düzeylerini değerlendirdik. İzlemde haftalık alınan tüm MBL değerleri 0.7 µg /ml'nin altında olan olguları MBL eksikliği olarak tanımladık. Toplam 164 hastanın 73' ünde (%44.5)'de MBL eksikliği saptadık.

MBL değerinin özellikle pretermlerde doğum anında düşük olup doğum sonrası ilk 5 gün içinde yükseldiği gösterilmiştir (31). Dzwonek ve ark.(10)'nın çalışmasında da özellikle genotip A/A olanlarda, hayatın ilk bir haftasında MBL değerinde belirgin yükselme izlendiği bulunmuştur. Ayrıca MBL bir akut faz proteindir ve kandaki konsantrasyonu enfeksiyonlar esnasında yükselebilir. Bu yüzden doğum sonrası kord kanından alınan ilk değere göre ya da randomize ölçülen tek bir MBL değerine göre, MBL eksikliğini tanımlamanın yetersiz olduğu düşünülmektedir. Biz çalışmamızda tek bir serum MBL değerine göre, MBL eksikliği şeklinde değerlendirmeyip haftalık seri alınan tüm serum MBL düzeylerine göre MBL eksikliğini tanımladık. Literatüre bakıldığında çalışmamız MBL eksikliğini bu şekilde tanımlayan ilk çalışmadır.

Yenidoğanlarda serum MBL düzeyini araştıran çalışmalarda preterm bebeklerde düşük MBL düzeylerinin olduğu ve doğum ağırlığından ziyade gestasyon haftasının MBL düzeyi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (28, 65, 66). Dzwonek ve ark.'nın (10) çalışmalarında serum MBL düzeylerinin MBL genotip, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya 37 haftanın altındaki prematürelere dahil edilmiş ve tüm hastaların 1-3, 7-10, 14-18 ve 27-30 günlükken MBL düzeylerine bakılmıştır. Hastaların 1-3 günlükken ve 7-10 günlükken MBL düzeylerinde belirgin artış izlenmiştir. Bu çalışmada MBL seviyelerindeki artışı gestasyonel yaş ve doğum tartısının değil postnatal yaşın etkilediği bulunmuştur. Hastaların postnatal yaşı arttıkça MBL düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da doğumdaki MBL seviyesinin doğum gestasyonel haftası ile korele olduğu ve gestasyon haftası arttıkça daha yüksek serum MBL düzeyleri tespit edildiği gösterilmiştir (67). Swierzko ve ark. (68) çalışmasında literatürden farklı olarak, kord kanındaki MBL düzeyleri ile gestasyonel yaş arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir ve A/A MBL genotipinde yüksek MBL düzeyleri ile prematürite arasında ilişki saptamışlardır.

Biz çalışmamızda olguları 28 hafta ve altında doğan ve 28 haftanın üstünde doğan bebekler şeklinde ve doğum ağırlıklarına göre de doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olanlar ve 1000 gr'ın üzerinde olanlar şeklinde grupladık. Her hastanın haftalık olarak MBL düzeylerini değerlendirdik. Doğum gestasyon haftasına göre, 28 hafta altında ve üstünde doğan bebeklerin serum MBL düzeylerinde hem gebelik haftasıyla hem de postnatal yaşlarıyla korele artış olduğunu izledik. Doğum ağırlıklarına göre de doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında ve üzerinde olanların postnatal yaşları ilerledikçe, gestasyonel haftalarıyla da korele olarak MBL düzeylerinde artış olduğunu bulduk. Çalışmamızın sonuçlarında Fracking ve ark.'nın (28) sonuçlarıyla uyumlu olarak hem prematüre bebeklerde doğumda düşük MBL düzeyleri hem de gestasyonel yaşa göre MBL düzeylerinde düşüklük izlendi. Dzownek (10)'in de çalışmasında gösterdiği gibi bizim vakalarımızın da postnatal yaşları ilerledikçe serum MBL düzeylerinde yükselme izlendi.

Çalışmamızda hastalar MBL eksikliği açısından değerlendirildiğinde, 0.7 µg /ml altında olma oranlarının gestasyonel hafta ve postnatal yaş arttıkça azaldığı izlendi.

MBL eksikliği ve dolayısıyla düşük serum MBL düzeylerinin pek

çok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İmmün supresyona yol açan immün yetmezlikler, sistemik lupus eritematozus, maligniteler, kemik iliği transplantasyonu gibi durumlarda ya da enfeksiyona yatkınlığı arttıran kistik fibrozis gibi hastalıkların varlığında enfeksiyon için daha büyük bir risk oluşturduğu bildirilmiştir (69-75). Sağlıklı kişilerde izole MBL eksikliğinin de enfeksiyona eğilimi arttırdığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (76,77). Özellikle premature bebeklerin immün sistemindeki fizyolojik immatürite nedeniyle MBL eksikliği ciddi önem taşımaktadır.

MBL düzeyi ve eksikliği ile ilişkili morbiditeleri araştıran çalışmalardan yenidoğanlarda serum MBL düzeylerini araştıran 2003 yılında yapılmış prospektif bir çalışmada 1 yıllık sürede doğan 2104 bebeğin umbilikal kord MBL düzeyleri çalışılmış ve MBL düzeyleri ile yenidoğan ve erken çocukluk döneminde enfeksiyon ve enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış sıklığı değerlendirilmiş, ve düşük MBL düzeyleri ile daha sık enfeksiyon ve daha uzun süreli hastanede yatışın ilişkili olduğu görülmüştür (67). Frakking ve ark.'nın (28) çalışmasında 69 preterm ve 16 term bebeğin doğumda serum MBL düzeylerine bakılmış ve %41 oranında MBL düzeyi düşük bulunmuş ve bunun prematüre bebeklerdeki artmış enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Yine Frakking ve ark.'nın (9) 1 yıl sonra yaptıkları çalışmada doğumdaki serum MBL düzeyleri ile neonatal sepsis ve pnömoni gelişimi araştırılmış ve hem term hem preterm bebeklerde MBL eksikliğinin enfeksiyona eğilimi arttırdığını bulmuşlardır. Dzwonek ve ark. (10), 166 prematüre bebeği içeren çalışmalarında doğumdan itibaren seri olarak MBL düzeyleri ölçülmüş ve sepsis gelişen 52 bebeğin 27'sinde (%52) MBL eksikliği olduğu görülmüştür. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise gestasyon yaşları <36 hafta olan 99 bebekte MBL serum düzeyi ve gen polimorfizmi araştırılmış ve sepsisi olan bebeklerde sepsis olmayan bebeklere oranla ortalama MBL düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır (57).Özkan ve ark. (32)' nin çalışmasında düşük MBL düzeylerinin ve MBL gen polimorfizmlerinin hem term hem de pretermelerde artmış sepsis ve pnömoni ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Biz de çalışmamızda MBL eksikliği olan grupla MBL eksikliği izlenmeyen grubu karşılaştırdığımızda MBL eksikliği izlenen olgularda belirgin olarak sepsis oranının daha yüksek izlendiğini gördük (sırasıyla, %31.5 ve %19.8) fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ayrıca hastaların tüm izlemleri boyunca alınan serum MBL değerlerinin ortalamasına göre değerlendirdiğimizde de sepsis izlenen olguların ortalama serum MBL düzeyleri 5.33 ± 2.18 µg/ml iken, sepsis izlenen olguların 2.97 ± 0.61 µg/ml ile daha düşük olduğu izlendi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yenidoğan döneminde klinik sepsis tanısı hastanın fizik muayene bulguları ve laboratuvar testlerine göre konulsa da çoğu zaman prenatal annenin antibiyotik kullanmış olması ya da uygunsuz ve az miktarda alınan kan örneği nedeniyle, şüpheli sepsisi kan kültürü ile doğrulamak çoğu zaman mümkün olmaz (60). Biz çalışmamızda sadece kültür ile kanıtlanmış vakaları sepsis grubuna dahil ettik ve klinik sepsis olup da kültür ile kanıtlanmamış vakaları sepsis grubuna almadık.

Dzwonek ve ark.'nın (10) çalışmasında hem kanıtlı hem de şüpheli sepsisi, sepsis grubuna dahil etmişlerdir ve sonuçta MBL eksikliği ile sepsis arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Hilgendorff ve ark.(78) yaptıkları çalışmada klinik sepsisi, sepsis grubuna dahil etmişler ve sonuçta MBL düzeyi le sepsis arasında bir ilişki bulamamışlardır. Özkan ve ark. (32) ve Mohamed ve ark. (79) yaptıkları çalışmalarda, sadece kültür ile kanıtlı vakaları sepsis grubuna dahil etmişler ve düşük MBL düzeyleri ile artmış sepsis sıklığını göstermişlerdir. Auriti ve ark. (80) ise kültür ile kanıtlı vakaları sepsis grubuna dahil etmişler fakat düşük MBL düzeyleri ile sepsis sıklığı arasında bir ilişki saptamamışlardır.

Çalışmamızda sadece kültür kanıtlı sepsis vakaları sepsis grubuna dahil edilmiştir ve MBL düzeyleri düşük olanlarda sepsis sıklığında artış izlenmiştir. Sepsis grubunun ortalama MBL düzeyleri, sepsis olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

İsviçre'de yapılan bir çalışmada sağlıklı term bebeklerin kord kanı

MBL düzeylerine bakılmış ve MBL düzeyi düşük saptanan olgularda solunum sistemi enfeksiyonlarının yaşamın ilk yılında bu hastalıklarda daha yüksek oranda geliştiği saptanmıştır (71). Hücre kültür çalışmalarında lektinlerin patojenlerin agregasyon, opsonizasyon, fagositoz veya lizisi içeren mekanizmalar yoluyla bakteriler ve virüslerin pulmoner klirensini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (72). 2005 yılında yenidoğan bebeklerde yapılan bir çalışmada MBL eksikliğinin artmış pulmoner enfeksiyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (73) Özkan ve ark.'nın (32) çalışmasında pnömoni oranları serum MBL eksikliği olan grupta, normal gruba göre anlamlı yüksek tespit edilmiş. Biz çalışmamızda MBL düzeyi ile pnömoni arasında anlamlı ilişki saptamadı.

Çalışmamızda menenjit izlenen olguların ortalama MBL düzeyleri oldukça düşük olduğu izlendi fakat fakat kültür kanıtlı menenjit olgu sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Özkan ve ark.(32) çalışmalarında MBL eksikliğinde istatistiksel anlamlı olmasa da menenjitin daha sık izlendiği bildirilmiştir. Erişkinlerde yapılmış MBL eksikliği ile meninokok, menenjitinin ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (81, 82). MBL düzeyi düşük olan vakalarda menenjit gelişmiş olması enfeksiyonun daha ağır seyrettiğini göstermiştir.

MBL sürfaktan protein A (SP-A) ve sürfaktan protein D (SP-D)'ye yapısal benzerlik göstermektedir (83). Yenidoğan bebeklerde MBL ve surfaktan proteinlerinin yapısal benzerliğinden yola çıkılarak Hilgendorff ve ark (78) MBL ve SP-D konsantrasyonlarının immatürüitenin derecesi ile ve neonatal enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olup olmadığını ve trakeal aspiratlardaki SP-D konsantrasyonu ile RDS arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapmışlardır. Düşük lokal ve sistemik MBL ve SP-D düzeylerinin daha yüksek pulmoner ve sistemik enfeksiyona eğilim yarattığını ancak RDS ve bu kollektinler arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda MBL düzeyi ile RDS arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Kültürsay ve ark.'nın (57) çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde MBL eksikliği ve RDS arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

IVH mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir patolojidir ve etyolojide birçok faktör yer almaktadır. Başlıca risk faktörleri olarak prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal hipoksi, uzamış doğum eylemi, vajinal doğum, plasental patolojiler, RDS, sepsis, intrauterin enfeksiyonlar sayılabilir. Özkan ve ark.(32)'nin çalışmasında MBL düşük olgularda IVH'ın daha sık izlendiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda IVH ve MBL düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

BPD postkonsepsiyonel 36. haftadan sonra oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (37). Çeşitli risk faktörleri belirlenmiş olmasına rağmen BPD'nin patogenezi halen karmaşıktır. Bu risk faktörlerinin başında immatürite, baro/volutravma, oksidan stres, intrauterin başlangıcı da olabilen enfeksiyon/enflamasyon ve proteolitik zedelenme mekanizmaları ile bazı antenatal faktörler yer almaktadır (84). MBL serum düzeyleri, sitokin üretimini ve konağın inflamatuvar yanıtını etkileyebilmektedir. MBL düzeyleri düşük olan bebeklerde patojenlerin opsonizasyonu bozulmuş olmasından dolayı, normal veya yüksek MBL düzeyi olan yenidoğanlarda ise erken bakteriyel akciğer kolonizasyonuna karşı artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle BPD gelişiminin kolaylaşabileceği öne sürülmüştür (85). Özkan ve ark.(32) çalışmalarında MBL eksikliği olan bebeklerde daha yüksek BPD oranları saptarken Koroglu ve ark.(35) bir fark saptamamıştır. Biz de çalışmamızda MBL eksikliği ve BPD gelişimi arasında anlamlı bir fark izlemedik.

Çalışmamızda NEK gelişimi ve MBL düşüklüğü açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Prencipe ve ark (34) çalışmalarında da yüksek MBL düzeylerinin NEK sıklığı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. MBL'nin inflamatuvar sitokin oluşumunda santral rolü olduğu için artmış inflamatuvar sürecin de intestinal zedelenmeye yol açtığını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmamızda MBL eksikliği olmayan grupta ROP daha fazla izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızda da MBL normal olan gruptaki ROP oranlarındaki yüksekliğin artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle olabileceğini düşündük. Diğer taraftan çalışmamızda MBL düzeyi normal olan grubun MBL düşük olan gruba göre daha uzun süre oksijen tedavisi aldığını tespit

ettik. Bu durum MBL normal olan gruptaki artmış ROP oranlarını açıklayabilir.

MBL eksikliği ve gen polimorfizminin yenidoğan ve erken çocukluk döneminde solunum sistemi enfeksiyonlarını arttırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (8,86,87). Yenidoğan bebeklerde ise MBL eksikliği ve gen polimorfizmi ile sepsis ve diğer morbiditeleri araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Capoluongo ve ark. (5) yaptıkları ve 75 prematüre bebeği içeren çalışmalarında MBL gen varyantlarının artmış akciğer hasarı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Hilgendorff ve ark.(88)'nın çalışmasında da MBL genotip BB olan prematüre hastalarda BPD sıklığının daha fazla izlendiği görülmüş. Dzwonek ve ark. (10) çalışmalarında MBL gen polimorfizmi ve sepsis arasında ilişki bulamamışlardır. Prencipe ve ark.(34)'nin çalışmasında MBL genotipi AA olan ve yüksek MBL düzeyi izlenen hastalarda NEK sıklığının daha fazla izlendiği gösterilmiştir. Ülkemizden MBL gen polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar bildirilmiştir. Koroglu ve ark'nın (35) çalışmalarında 99 prematüre bebeğin MBL gen polimorfizmi ve erken neonatal sonuçlarla ilişkisi araştırılmış ve MBL gen polimorfizminin klinik sepsis ve PDA sıklığında artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada kültür kanıtlı sepsis ve MBL gen polimorfizmi arasında ilişki izlenmemiştir. Özkan ve ark (32) ise MBL gen polimorfizminin kültür kanıtlı neonatal sepsis ve pnömoni ile ilişkili olduğunu göstermiş ayrıca inflamasyon ilişkili morbiditelerden BPD ile de ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Aydemir ve ark. (58)'nin çalışmasında ise MBL gen polimorfizmi ve pretermlerde nazokomiyal invazif fungal enfeksiyon sıklığı araştırılmış olup aralarında bir ilişki saptanamamıştır. Çakmak ve ark.'nın (36) çalışmalarında MBL polimorfizminin düşük doğum ağırlığı ve artmış neonatal sepsis ve BPD riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, MBL gen polimorfizmi olan ve olmayan bebekler arasında, RDS,BPD, İVH, PDA, NEK ve pnömoni gelişimi açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık izlenmedi. ROP açısından ise serum MBL düzeyi normal olan olgularda daha fazla izlendiği görüldü. Ancak kompleks patofizyolojiye sahip bu morbiditelerde MBL gen polimorfizminin

etkisinin belirlenebilmesi için daha fazla hastayı içeren, prospektif, kontrollü, daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda MBL genotip B/B ve A/B olanların mortalite oranlarının A/A olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak izlendiği görüldü ($p<0.05$). Hastaları ortalama MBL düzeylerine göre değerlendirdiğimizde de mortalite izlenen olguların ortalama MBL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük izlendiği görüldü ($p<0.05$). Yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamıza benzer şekilde, MBL eksikliği nedeniyle ağır bakteriyel enfeksiyon ve bunun sonucunda da mortalitede artış bildirilmiştir (89,90). Eisen ve ark. (64) çalışmalarında, MBL eksikliğinde pnömokokal enfeksiyonlara bağlı mortalite oranlarında artış olduğunu göstermişlerdir. Mortalite izlenen ve izlenmeyen olgular, prematürelde olası mortalite sebepleri (RDS, NEK, İVH, BPD, sepsis, menenjit, pnömoni) açısından tekrar değerlendirildiğinde mortalite izlenen 32 olgunun %37.5'unda sepsis izlendiği ve bu olguların %75'inde, mortalitenin enfeksiyon ile ilişkili olduğu görüldü. Enfeksiyonla ilişkili mortalite izlediğimiz olguların da %77'sinde MBL düzeylerinin düşük ($0.7 \mu\text{g/ml}$ altında) olduğu izlendi. Bu sonuçlar MBL eksikliği olan vakalarda sepsisin daha ağır seyrettiğini ve mortaliteye sebep olabileceğini gösterdi.

Neonatal sepsisin erken semptom ve belirtileri nonspesifiktir ve enfektif olmayan sebeplerle kolaylıkla karışabilir. Tanı ve tedavi zamanlaması da çok önemlidir çünkü sepsis çok kolaylıkla ilerleyip mortaliteye sebep olabilir (91).

Bu çalışmamızla, literatürde desteklendiği gibi, MBL eksikliği olan olgularda sepsisin daha ağır seyirli olabileceği ve tedavi planlamasında prognostik faktörler açısından değerlendirilebileceğini gösterdik (64,79).

Mortalite izlenen olgularda IVH oranları mortalite izlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. İVH mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir patolojidir ve etyolojide birçok faktör yer almaktadır, fakat çalışmamızda IVH olan ve mortalite izlenen 10 olguyu tekrar değerlendirdiğimizde %60'ında grade 1 ve %40'ında grade 2 kanama olduğu görüldü ve bu durumun mortalite ile ilişkili olmayacağı

düşünüldü.

Serum MBL eksikliğinin enfeksiyon sıklığını ve şiddetini arttırdığı tespit edildikten sonra insan plazmasından elde edilen MBL tedavileri gündeme gelmiştir. Valdimarsson ve ark. (92) tarafından, MBL düzeyi düşük ve opsonik aktivitesi bozuk olduğu gösterilmiş, tekrarlayan enfeksiyonları olan 2 yaşındaki bir kız olguya 2 mg/gün 3 gün süreyle donör kanından izole edilen MBL verilmiş ve bu tedavi 10 gün sonra tekrarlanmış. Yan etki görülmeyen olgunun opsonik aktivitesinin düzeldiği ve bu tedavinin devam edildiği 8 yıl süresince enfeksiyon izlenmediği bildirilmiş. Sonrasında yapılan faz 1 çalışmalarında 6 mg/doz 3 haftalık MBL infüzyonu verilen bireylerde hiç bir yan etki gözlenmemiştir (93). MBL'nin yarılanma ömrü uzundur kistik fibrozis (94) ve diğer kronik hastalıklarda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Allojenik kök hücre nakli yapılan ya da karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda rekombinant MBL tedavisiyle ilgili çalışmalar mevcuttur (64).

MBL tedavisi ile ilgili yenidoğan ve prematüre bebeklerde kullanımı ve dozu ile ilgili henüz bir çalışma bulunmamakta olup bu konuyla ilgili daha fazla kontrollü, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada MBL eksikliğinin prematürelere %44.5 gibi oldukça yüksek oranda izlendiği görüldü. MBL genotip B/B ve A/B olan olguların serum MBL düzeylerinin genotip A/A olanlara göre belirgin düşük olduğu izlenirken, genotip A/A olan olgularda da MBL eksikliği izlendiği görüldü. Bu yüzden MBL eksikliği tanısının tek başına MBL genotipine göre yapılmasının yanıtıcı olabileceği tespit edildi.

Çalışmamız prematüre bebeklerde MBL düzeylerinin, doğumdan itibaren belirgin düşük olduğunu gösterdi. Sonrasında olguların haftalık izlemlerle seri ölçülmüş MBL düzeylerine göre postnatal yaşları ve gestasyon haftaları arttıça serum MBL düzeylerinin arttığı ve MBL eksikliğinin azaldığı izlendi.

Çalışmamızda MBL düzeyi ve genotipi ile prematüriteye bağlı gelişebilecek morbiditelerin ilişkisi değerlendirildiğinde, MBL düzeyi düşük olan grupta költür kanıtlı sepsis oranının anlamlı düzeyde olmamakla birlikte

daha fazla izlendiği ve sepsisli olguların ortalama MBL düzeylerinin daha düşük olduğu izlendi. Ayrıca MBL düzeyi düşük olan ve MBL gen polimorfizmi izlenen olguların mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Mortalite yüksek izlenen olguların ortalama MBL seviyeleri anlamlı olarak daha düşük izlendi.

İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte MBL eksikliği olan olgularda neonatal menenjit gelişiminin MBL düzeyi normal olan olgulara göre daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Mortalite izlenen olgularda mortaliteye neden olabilecek faktörlerden sepsis nedeniyle mortalitenin yüksek oranda izlendiği görüldü. Sepsis nedeniyle mortalite izlenen olguların da MBL düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Bu sebeplerle MBL eksikliği durumunda sepsisin daha ağır seyrettiği, hatta mortaliteye neden olabileceği, menenjit riskinin de arttığı tespit edildi.

Yenidoğan yoğun bakımındaki teknolojik gelişmeler, yeni ventilatör stratejileri, deneyimli personel varlığı ile giderek daha küçük bebekler yaşatılabilmektedir. Özellikle premature bebeklerde prenatal veya postnatal kazanılan enfeksiyonlar çok önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu bebeklerde enfeksiyon oranlarını ve buna bağlı gelişecek morbiditeleri azaltmak için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların yok edilebilmesi veya en aza indirilmesi büyük önem taşır. Çalışmamız premature bebeklerde MBL eksikliğinde neonatal sepsisin daha ağır seyrettiğini ve bu yüzden menenjit ve mortalite riskinde artışa yol açtığını göstermiştir.

MBL infüzyon tedavileri erişkin ve çocuklarda denenmiş ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Ancak yenidoğan bebeklerdeki etkinliğini değerlendiren geniş serilerde, prospektif, kontrollü çalışma henüz yoktur. İleri dönemlerde yenidoğan bebeklerin serum MBL düzeylerinin değerlendirilmesi ve erken dönemde MBL infüzyon tedavilerinin uygulanması ile başta prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler olmak üzere sepsisin ve mortalitenin önlenmesi sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Chirico G. Development of the Immune System in Neonates. *J. Arab Neonatal Forum* 2005; 2: 5-11.
2. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn Infant*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. 25-138.
3. Lassiter HA, Watson SW, Seifring ML. Complement factor 9 deficiency in serum of human neonates. *J Infect Dis* 1992;53:166-7.
4. Benedetti F, Auriti C, D'urbano L, et al. Low serum levels of mannose binding lectin are a risk factor for neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2007;61:325-8.
5. Capoluongo E, Vento G, Rocchetti S, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and pulmonary outcome in premature neonates: a pilot study. *Intensive Care Med* 2007;33:1787-94.
6. Cosar H, Ozkinay F, Onay H, et al. Low levels of mannose-binding lectin confers protection against tuberculosis in Turkish children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1165-9.
7. Seyfarth J., Garred P., Madsen HO. The involution of mannose-binding lectin. *Human Molecular Genetics* 2005;14:2859-2869.
8. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003;37:1496-505.
9. Frakking FNJ, Brouwer N, van Eijkelenburg NKA, et al. Low mannose-binding lectin (MBL) levels in neonates with pneumonia and sepsis. *Clin Exp Immunol* 2007;150:255-62.
10. Dzwonek AB, Neth OW, Baut RT, et al. The Role of Mannose-Binding Lectin in Susceptibility to Infection in Preterm Neonates. *Pediatr Res* 2008;63:680-6.
11. Davies J, Turner M, Klein N. The role of the collectin systems in pulmonary defence. *Paediatric Respiratory Reviews*.2001: 2: 70-75.
12. Dommett RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Journal compilation*. 2006;68: 193-209.
13. Tsutsumi A., Takahashi R., Sumida T. (2005). Mannose binding lectin: Genetics and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*.2005 4: 364-372.
14. Sumiya M, Super M, Tabona P, et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet* 1991;337:1569.
15. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
16. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344: 1140-4.

17. Badur S, Abbas AK, Lichtman AH, Eds. Doğal Bağışıklık. Temel İmmünoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2007: 21-41.
18. Kılıçturgay K. İmmünoloji 2003. Yenileştirilmiş 3. baskı. Bursa: Nobel & Güneş Yayınevi; 2003. 203.
19. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular Immunology* 2001;38:133-149.
20. Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin a soluble pattern recognition molecule. *Mol Immunol* 2004; 41:113-121.
21. Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423-9.
22. Gadjeva Mihaela, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding-lectin pathway of the innate immune response. *Curr Opin Immunol* 2001;13:74-8.
23. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005;35:548-55.
24. Wild J, Robinson D, Winchester B. Isolation of mannose-binding proteins from human liver. *J Biochem* 1996;210:167-74.
25. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics* 1994; 40:37-44.
26. Madsen HO, Garred P, Thiel S, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol* 1995;155:3013-20.
27. Brouwer N, Dolman KM, van Zwieten R et al. Mannan-binding lectin (MBL)-mediated opsonization is enhanced by the alternative pathway amplification loop. *Mol Immunol* 2006; 43:2051-60.
28. Frakking FN, Brouwer N, Zweers D et al. High prevalence of mannose-binding lectin (MBL) deficiency in premature neonates. *Clin Exp Immunol* 2006;145:5-12.
29. Crosdale DJ, Ollier WER, Thomson W et al. Mannose binding lectin (MBL) genotype distributions with relation to serum levels in UK Caucasoids. *Eur J Immuno genet* 2000;27:111-7.
30. Garred P, Larsen F, Madsen HO, et al. Mannose-binding lectin deficiency - revisited. *Mol Immunol* 2003;40:73-84.
31. Terai I, Kobayashi K. Perinatal changes in serum mannose-binding protein levels. *Immunol Lett* 1993;38:185-7.
32. Ozkan H, Koksall N, Cetinkaya M et al. Serum mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and low MBL levels are associated with neonatal sepsis and pneumonia. *J.Perinatol.* 2011;32:210-17.
33. Ozdemir O, Dinleyici EC, Tekin N et al. Low mannose-binding levels in susceptibility to neonatal sepsis in preterm neonates with fetal inflammatory response syndrome. *J Perinat Med* 2010;23(9): 1009-1013.
34. Prencipe G, Azzari C, Moriondo M et al. association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J pediatr Gastroenterology* 2012:

- 55:160-165.
35. Koroglu OA, Onay H, Erdemir G et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism and early neonatal outcome in preterm infants. *Neonatology* 2010;98:305-312.
 36. Cakmak BC, Calkavur S, Ozkinay F et al. Association between bronchopulmonary disease and MBL2 and IL-1RN polymorphisms. *Pediatrics International* 2012;54:863-868.
 37. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: predictions from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82: 527-32.
 38. Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:631-5.
 39. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1984;68:690-7.
 40. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906- 12.
 41. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system. *J Pediatr* 1988;112:761- 7.
 42. Neth O, Jack DL, Dodds AW, et al. Mannose binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganism and promotes complement deposition. *Infect Immun* 2000; 68:688-93.
 43. Saifuddin M, Hart ML, Gewurz H, et al. Interaction of mannose-binding lectin with primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 2000; 81:949-55.
 44. Sastry K, Ezokowitz RA. Collectins: pattern recognition molecules involved in first line host defense. *Curr Opin Immunol* 1993;5:59-66.
 45. Takayashi K, Lp WE, Michelow IC, et al. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Curr Opin Immunol* 2006;18:16-23.
 46. Song le H, Binh VQ, Duy DN, et al. Mannose-Binding lectine gene polymorphisms and hepatitis B virus infection in Vietnamese patients. *Mutat Res* 2003; 522: 119-125.
 47. Hakoziaki Y, Yoshihara M, Sekiyama K, et al. Mannose-binding lectin and the prognosis of fulminant hepatic failure caused by HBV infection. *Liver* 2002; 22:29-34.
 48. Lipscombe RJ, Sumiya M, Summerfield JA, Turner MW. Distinct physicochemical characteristics of human mannose binding protein expressed by individuals of differing genotype. *Immunology* 1995;85:660-7.
 49. Van De Geijn FE, Dolhain RJEM, Van Rijs W, et al. (2008). Mannose-binding lectin genotypes are associated with shorter gestational age an evolutionary advantage of low MBL production genotypes? *Molecular Immunology* 2008;45: 1514-1518.

50. Garred P, Madsen HO, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Thiel S, Hey AS. Diallelic polymorphism may explain variations of the blood concentration of mannan-binding protein in Eskimos, but not in black Africans. *Eur J Immunogenetics* 1992;19: 403-12.
51. Garred P, Thiel S, Madsen HO, et al. Gene frequency and partial protein characterization of an allelic variant of mannan binding protein associated with low serum concentrations. *Clin Exp Immunol* 1992;90:517-21.
52. Madsen HO, Satz ML, Hogh B, Svejgaard A, Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. *J Immunol* 1998;161:169-75.
53. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Ten RM. Mannose-binding lectin (MBL) deficiency: variant alleles in a midwestern population of the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:134-8.
54. Munoz- Almagro C, Bautista C, Arias MT, et al. High prevalence of genetically-determined mannose binding lectin deficiency in young children with invasive pneumococcal disease. *Clin Microbial Infect* 2014;3:1-8.
55. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol* 2002; 56: 630-41.
56. Özbaş-Gerçeker F, Tezcan İ, Berkel Aİ, et al. The Effect of mannose- binding protein gene polymorphisms in recurrent Respiratory system infections in children and lung tuberculosis. *Turk J Pediatr* 2003;45:95-9.
57. Kultursay N, Koroglu OA, Ozkinay F, et al. Mannose binding lectin, innate immunity, early neonatal outcome. *Early Hum Dev* 2008;84:77.
58. Aydemir C, Onay H, Oguz SS, et al. Mannose binding lectin codon 54 gene polymorphism in relation to risk of nosocomial invasive fungal infection in preterm neonates in the neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(9):1124-27.
59. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram- negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network 2002–2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:635-9.
60. Israel F, Frakking FNJ, Kremer LCM, et al. Mannose-binding lectin and infection risk in newborns: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F452-61.
61. Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:401-413.
62. Van der Zwet WC, Catsburg A, Van Elburg RM, et al. Mannose-binding lectin genotype in relation to risk of nosocomial infection in

- preterm neonates in the neonatal intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:130-5.
63. Beneditti F, Auriti C, D'Urbano LE, et al. Low serum levels of mannose binding lectin are a risk factor for neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2007; 61:325-8.
 64. Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:510-6.
 65. Hilgendorff A, Schmidt R, Bohnert A. Host defence lectins in preterm neonates. *Acta Paediatr* 2005;94:794-9.
 66. Lau YL, Chan SY, Turner MW. Mannose-binding protein in preterm infants:developmental profile and clinical significance. *Clin Exp Immunol* 1995;102:649-54.
 67. Kielgast S, Thiel S, Henriksen TB, et al. Umbilical cord mannan-binding lectin and infections in early childhood. *Scand J Immunol* 2003; 57:167-172.
 68. Swierzko SA, Atkinson APM, Cedzynski M, et al. Two factors of lectin pathway of complement, L-ficolin and mannan-binding lectin, and their associations with prematurity, low birthweight and infections in a large cohort of Polish neonates. *Molecular Immunology* 2009; 46:551-558.
 69. Roy S, Knox K, Segal S, et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002; 359:1569- 73.
 70. Garred P, Madsen HO, Halberg P, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2145-52.
 71. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet* 2001; 358:637-8.
 72. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:614-8.
 73. Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99:3524-9.
 74. Garred P, Pressler T, Madsen HO, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999;104:431-7.
 75. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet* 2002;111:88-95.
 76. Garred P, Strom J, Quist L, T, et al. Association of mannose binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Dis* 2003;188:1394-403.
 77. Hansen TK, Thiel S, Wouters P, et al. Intensive insulin therapy

- exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082-8.
78. Hilgendorff A, Schmidt R, Bohnert A, et al. Host defence lectins in preterm neonates. *Acta Paediatr* 2005; 94:794-9.
 79. Wahab Mohamed WA, Saeed MA. Mannose-binding lectin serum levels in neonatal sepsis and septic shock. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(4): 411-414.
 80. Auriti C, Prencipe G, Inglese R, et al. Role of mannose-binding lectin in nasocomial sepsis in critically ill neonates. *Hum Immunol* 2010; 71:1084-8.
 81. Epstein J, Eichbaum Q, Sheriff S, Ezekowitz RAB. The collectins in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1996;8:29-35.
 82. Hoppe HC, Wet BJ, Cywes C, Daffe M, Ehlers MR. Identification of phosphatidylinositol mannoside as a mycobacterial adhesin mediating both direct and opsonic binding to nonphagocytic mammalian cells. *Infect Immun* 1997;65:3896-905
 83. Liljedahl M, Bodin L, Schollin J. Coagulase-negative staphylococcal sepsis as a predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2004;93:211-5.
 84. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:60-70.
 85. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005;35:548-55.
 86. Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* 1996;17:532-40.
 87. Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BMJ* 1997;314:1229-32.
 88. Hilgendorff A, Heidinger K, Pfeiffer A, et al. Association of polymorphisms in the mannose-binding lectin gene and pulmonary morbidity in preterm infants. *Genes and Immunity* 2007; 8:671-677.
 89. Eisen DP, Dean MM, Thomas P, et al. Low mannose-binding lectin function is associated with sepsis in adult patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48:274-82.
 90. Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, et al. Increased incidence and severity of systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin. *Intensive Care Med* 2004; 30:1438-45.
 91. Gredes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991;18(2):361-381.
 92. Valdimarsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T, Arason GJ, Koch C, Thiel S, Jensenius J. Reconstitution of Opsonizing Activity by Infusion of Mannan-Binding Lectin (MBL) to MBL-Deficient Humans. *Scand J Immunol* 1998;48:116-23.
 93. Valdimarsson H. Infusion of plasma-derived mannan-binding lectin (MBL) into MBL-deficient humans. *Biochemical Society*

- Transactions 2003;31:768-9.
- 94.** Garred P, Pressler T, Lanng S, et al. Mannose binding lectin (MBL) therapy in an MBL-deficient patient with severe cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:201-7.

TEŞEKKÜR

Neonatoloji yan dal eğitimim boyunca eğitimimde her zaman bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, her daim desteğiyle yanımda olan ve tezimin başlangıcından bitimine kadar tüm aşamalarında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hilal Özkan'a, yan dal eğitimim sürecinde bana her türlü desteği veren, bilgisini ve deneyimlerini her daim paylaşan, kendisinden hem tıbbi hem de hayat tecrübesi anlamında çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım, değerli hocam Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, çok teşekkür ederim. Ayrıca yenidoğan yan dal uzmanlığı sırasında eğitimime katkı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Betül Sevinir olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Anabilim Dalında görev yapan tüm hocalarıma da teşekkür ederim.

Yan dal eğitimim boyunca beraber büyük bir uyum içinde çalıştığımız, yaşadığımız zorlukları birlikte dostça aştığımız, sorumlulukları paylaştığımız, Neonatoloji Bilim Dalı'ndan sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. İpek Güney Varal ve Uzm. Dr. Onur Bağcı'ya çok teşekkür ederim.

Gerek tez çalışmamda gerek de yan dal ihtisasım boyunca beraber çalıştığımız yenidoğan yoğun bakım hemşire ekibine teşekkür ederim.

Yandal eğitimi sürecinde birlikte sevgi ve saygı çerçevesinde uyum içinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Berberliğimiz boyunca hayatta bana sevgiyle ve anlayışla destek olan sevgili eşime, varlıkları hayattaki en büyük amacım olan, enerji ve sevgi kaynağım kızlarıma, doğduğum günden bu günlere gelmemde büyük emeği olan biricik anneme, kardeşlerime ve tüm aileme minnettarlıkla teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Aydın'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırası ile, İzmir Müdafaa-i Hukuk İlkokulu ve İzmir 60.Yıl Anadolu Lisesinde tamamladım. 1996-2002 yılları arasında İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra, 2003-2009 yılları arasında İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanında ihtisasımı tamamladım. 2009-2011 yılları arasında İzmir Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde mecburi hizmet görevinde bulundum. 2011 yılından itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalında yan dal ihtisasıma devam etmekteyim.