

# Preeklampitik anne bebeklerinde beyaz küre sayısı ile bronkopulmoner displazi gelişimi ilişkisi

Fuat Emre Canpolat<sup>1</sup>, Gülsevin Tekinalp<sup>2</sup>, Ayşe Korkmaz<sup>3</sup>, Şule Yiğit<sup>2</sup>,

Murat Yurdakök<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pedatri Öğretim Görevlisi, <sup>2</sup>Pedatri Profesörü, <sup>3</sup>Pedatri Doçenti

**SUMMARY:** Canpolat FE, Tekinalp G, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The association between white blood cell count and inflammatory diseases in premature infants of preeclamptic mothers. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2010; 53:198-203.

Although the etiology is not clear, neonatal neutropenia is frequently seen in infants of preeclamptic mothers in the first week of life. Bronchopulmonary dysplasia is a chronic pulmonary morbidity that is associated with fetal and neonatal inflammation and neutrophil activation. In this study, we aimed to investigate the relation between absolute neutrophil count and subsequent development of bronchopulmonary dysplasia in infants of preeclamptic mothers. Between January 2003 and December 2007, 84 infants of preeclamptic mothers and 91 controls who were born and admitted to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Neonatal Intensive Care Unit were included in the study. Complete blood count including white blood cell and differential count and peripheral blood smears were noted from hospital records in all infants. Mean gestational age was  $30.2 \pm 1.7$  weeks in the preeclamptic group and  $30.7 \pm 1.8$  in the control group, while the mean birth weights were  $1035 \pm 177$  g and  $1042 \pm 149$  g, respectively. There were statistically significant differences between the two groups with respect to white blood cell, absolute neutrophil and platelet counts ( $p < 0.05$ ). There was a positive correlation between white blood cell count, absolute neutrophil count and the development of bronchopulmonary dysplasia (white blood cell count odds ratio [OR]: 3.5, 95% confidence interval [CI]: 1.8-8.8; absolute neutrophil count OR: 2.6, 95% CI: 1.2-6.3). Neonatal neutropenia, which is frequently seen in infants of preeclamptic mothers, may prevent the development of bronchopulmonary dysplasia. Increased white blood cell count may reflect a risk factor for the development of bronchopulmonary dysplasia but this should be tested in prospective studies.

*Key words:* preeclampsia, white blood cell, inflammation, bronchopulmonary dysplasia, prematurity.

**ÖZET:** Neonatal nötropeni preeklampitik anne bebeklerinde yaşamın ilk haftası içinde sık görülen ve etiyojisi tam olarak bilinmeyen hematolojik bir bozukluktur. Bronkopulmoner displazi ise prematüre bebeklerde etiopatolojisinde fetal ve neonatal enflamasyonun ve nötrofil aktivasyonunun önemli olduğu kronik bir morbiditedir. Bu çalışmada preeklampitik anne bebeklerinde beyaz küre ve absöü nötrofil sayısı ile bronkopulmoner displazi gelişimi arasındaki ilişkinin ve bu hastalığın nötropenik preeklampitik anne bebeklerindeki sıklığın araştırılması amaçlandı. Çalışmaya son beş yıl içinde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 84 preeklampitik anne bebeği ile kontrol grubu olarak annelerinde hipertansiyon olmayan 91 bebek alındı. Her vakada yaşamın ilk günü tam kan sayımı yapılarak beyaz küre sayısı ve periferik yayma yapılarak lökositlerin dağılımı ve absöü nötrofil sayıları hesaplandı. Ortalama gebelik yaşı preeklampitik anne bebeklerinde  $30.2 \pm 1.7$ , kontrol grubunda  $30.8 \pm 1.8$  hafta, ortalama doğum ağırlıkları ise sırasıyla  $1035 \pm 177$  gr,  $1042 \pm 149$  gr idi. Her iki grupta ortalama beyaz küre, absöü nötrofil ve

trombosit sayıları istatistiksel olarak önemli düzeyde farklıydı ( $p<0.05$ ). Her iki grup ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiğinde yüksek beyaz küre sayısı ile bronkopulmoner displazi gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu, ancak diğer hastalıklar için böyle bir ilişki olmadığı gösterildi (Beyaz küre sayısı için OR: 3.5, %95 CI 1.8-8.8, absölu nötrofil sayısı için OR: 2.6, %95 CI 1.2-6.3). Beyaz küre sayısı ve bronkopulmoner displazi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $r=0.230$   $p=0.002$ ). Preeklampitik anne bebeklerinde görülen neonatal nötropeni, enflamasyonla ilişkili hastalıkların gelişiminde koruyucu rol oynayabilir. Bulgularımıza göre bronkopulmoner displazinin nötropenik preeklampitik anne bebeklerinde daha az görüldüğü söylenebilir. Ancak bu bulgunun desteklenmesi için çok sayıda vakayı içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

*Anahtar kelimeler: preeklampsi, beyaz küre sayısı, enflamasyon, kronik akciğer hastalığı, prematürite.*

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, hipertansiyon, proteinüri ve yüzde ve elde ödem ile karakterli bir gebelik komplikasyonudur<sup>1</sup>. Bütün gebeliklerin %2-8'inde görülebilir ve maternal ve fetal önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir<sup>2-4</sup>. Preeklampsinin neonatal etkileri arasında hematolojik bulgular ve nötropeni önemlidir. Nötropeni preeklampitik anne bebeklerinde %40-50 oranında görülür ancak etiyolojisi tam olarak belirlenememiştir<sup>5,6</sup>. Erken neonatal dönemde beyaz küre sayıları düşük olan bebeklerin bir kısmında bu bulgunun düzeldiği bir kısmında ise bir aya kadar uzadığı görülmüştür<sup>6-10</sup>. Preeklampsi ilişkili nötropeni yenidoğanlarda enfeksiyon gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaktadır<sup>7,10,11</sup>. Ayrıca bu bebeklerin nötrofil fonksiyonlarının da bozuk olduğu ortaya konmuştur<sup>6,7,11</sup>.

Prematüre bebeklerde fetal ve neonatal enflamasyon ise nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi, intrakraniyal kanama ile ilişkili bulunmuştur<sup>12-14</sup>. Prematüre bebeklerde periferik kanda ve bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde nötrofil sayısının yüksek bulunması ile BPD gelişimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Yenidoğanlarda beyaz küre sayısının yüksek olması BPD gelişme riskini arttırabilir<sup>15,16</sup>. Bu çalışmada nötropenik preeklampitik anne bebeklerinde başta BPD olmak üzere enflamasyon ile ilişkili hastalıkların gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metot

Bu çalışmada 1 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde annelerine preeklampsi tanısı konmuş olan yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyaları irdelenerek demografik (cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, beşinci dakika Apgar skoru, resüsitasyon yapıp yapılmadığı) ve klinik morbiditeleri belirlendi. Preeklampitik anne bebeklerinde yaşamın ilk altı saati içinde tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi yapıldı. Kontrol grubu olarak alınan diğer prematüre bebeklerin de ilk 12-24 saat içinde tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi yapılmış olanlar çalışmaya alındı.

Preeklampsi tanısı, daha önce tansiyonu normal sınırlarda olan 20. gebelik haftasını doldurmuş bir gebede sistolik kan basıncının 140 mm Hg'nin veya diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması, 24 saatlik idrar örneğinde 0.3 gr ve üzerinde protein atılımının saptanması ile konuldu<sup>17</sup>. Sistemik lupus eritematozus ve benzeri otoimmün hastalıkları olan veya gebelik sırasında neonatal hematolojik etkileri olduğu bilinen ilaçları kullanmış annelerin bebekleri çalışma dışında bırakıldı.

BPD tanısı Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tanı ve sınıflamasına göre değerlendirildi, BPD tanı kriterleri Tablo I'de özetlenmiştir<sup>18</sup>. Respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı ise tipik klinik ve radyolojik özelliklere göre konuldu. Doğumdan sonra 4-6 içinde başlayan solunum sıkıntısı, takipne ve inleme, akciğer

**Tablo I.** NIH bronkopulmoner displazi tanımı ve sınıflandırması.

Gebelik Yaşı	< 32 hafta	≥ 32 hafta
Değerlendirme Zamanı	PMY 36. hf veya taburculukta (hangisi önce ise)	Postnatal yaş >28 gün fakat <56 gün veya taburculukta (hangisi önce ise)
Hafif BPD	>%21 oksijen ile en az 28 gün tedavi + PMY 36. hf'da veya taburculukta %30'dan az oksijen gereksinimi (hangisi önce ise)	Postnatal yaş 56. günde veya taburculukta oda havası soluma (hangisi önce ise)
Ağır BPD	PMY 36. hf'da veya taburculukta %30 veya daha fazla oksijen ve/veya Pozitif basınç (PBV/NCPAP) gereksinimi (hangisi önce ise)	Postnatal yaş 56. günde veya taburculukta %30'dan fazla oksijen ve/veya pozitif basınç (PBV/NCPAP) gereksinimi (hangisi önce ise)

PMY postmenstrüel yaş, PBV pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP "nasal continuous positive airway pressure" (nazal sürekli havayolu basıncı)

grafisinde tipik retikülogranüler görünüm ve arteriyel kan gazı değişiklikleri olan hastalarda RDS tanısı düşünülür<sup>19</sup>. Patent duktus arteriyozus (PDA) tanısı transtorasik ekokardiyografi bulgularına ve klinik bulgulara dayanılarak, prematürel retinopatisi (PR) tanısı ise pediatrik oftalmoloji uzmanları tarafından yapılan göz dibi muayene bulgularına göre konuldu. PR uluslararası sınıflandırma kriterlerine göre dört parametreyle tanımlandı; şiddetine göre evresi, yerleşimi, tutulum alanı (boyutu) ve "plus" hastalığın olup olmaması<sup>20</sup>. Neonatal sepsis tanısı ise bebeklerde vücut ısısında düzensizlik (hipotermi, hipertermi), deride solukluk veya toksik bir görünüm, periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, bradikardi (kalp tepe atımı <80/dk), taşikardi (kalp tepe atımı >160/dk), emmede azalma, letarji, huzursuzluk, hipotoni, kusma, konvülsiyon, karında distansiyon, hepatomegali (>2 cm), siyanoz, takipne, dispne, vücuttaki yerel enfeksiyonlar (apse, selülit, omfalit) gibi klinik bulguların varlığında ve kan kültüründe bakteriyel üreme olması durumunda konuldu. Ancak kan kültüründe üreme olmayan bebekler de şüpheli sepsis olarak değerlendirildi. İntrakranial kanama tanısı transfontanel ultrasonografi bulgularına göre evrelenerek konuldu<sup>21</sup>.

İstatistiksel değerlendirmede Student-t testi, Pearson korelasyon ve lojistik regresyon analizi testleri kullanıldı. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmada beş yıllık dönemde (Ocak 2003-Aralık 2007) Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde toplam 84 preeklampatik anne bebeğinin izlendiği belirlendi. Kontrol grubu olarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı açısından benzer ancak maternal preeklampsi ve hipertansiyon öyküsü olmayan 91 bebek alındı. Ortalama gebelik haftası preeklampatik anne bebeklerinde  $30 \pm 1.7$ , kontrol grubunda  $30 \pm 1.8$  hafta; ortalama doğum ağırlıkları ise sırasıyla  $1035 \pm 177$  gr ve  $1042 \pm 149$  gr olarak bulundu. Ortalama beyaz küre sayısı preeklampatik anne bebeklerinde  $\text{mm}^3$ 'de  $8326 \pm 5048$ , kontrol grubunda  $\text{mm}^3$ 'de  $12671 \pm 4266$  ( $p < 0.05$ ), ortalama absolü nötrofil sayısı preeklampatik anne bebeklerinde  $2253 \pm 2362$ , kontrol grubunda  $4753 \pm 2437$  idi ( $p < 0.05$ , Tablo II). Her iki grup ayrı ayrı ve birlikte beyaz küre ve absolü nötrofil sayıları açısından değerlendirildiğinde, regresyon analizinde, BPD gelişmesi ile yüksek beyaz küre sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğu, ancak diğer hastalıklar için böyle bir ilişki olmadığı gösterildi (Beyaz küre sayısı için OR 3.5, %95 CI 1.8-8.8, absolü nötrofil sayısı için OR 2.6, %95 CI 1.2-6.3). Pearson korelasyon analizinde beyaz küre sayısı ve BPD gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $r = 0.230$ ,  $p = 0.002$ ). Tüm hastalarda beyaz küre ve absolü nötrofil sayıları ile enflamasyonla ilişkili neonatal morbiditelerin gelişme riskleri Tablo III'de gösterilmiştir.

**Tablo II.** Preeklampitik anne bebekleri ve kontrol grubunun temel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Preeklampitik anne bebekleri (n=84)	Kontrol grubu (n=91)	p
Gebelik yaşı (hafta)*	30.0 ± 1.7	30.1 ± 1.7	>0.05
Doğum ağırlığı (gr)*	1035 ± 177	1042 ± 149	>0.05
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )*	8326 ± 5048	12671 ± 4266	0.004
Absolü notrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )*	2253 ± 2362	4753 ± 2437	0.023
Hemoglobin (gr/dl)*	13.5 ± 1.4	13.7 ± 1.1	>0.05
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )*	120686 ± 51348	145824 ± 48564	0.051
RDS, n (%)	38 (45)	42 (46)	>0.05
PDA, n (%)	44 (52)	42 (46)	>0.05
Sepsis, n (%)	12 (14)	9 (10)	>0.05
İKK, n (%)	7 (8)	8 (9)	>0.05
NEK, n (%)	7 (8)	6 (6)	>0.05
BPD, n (%)	8 (9)	14 (17)	0.02
PR, n (%)	4 (5)	5 (5)	>0.05

\* Ortalama ± Standart Sapma

RDS respiratuar distres sendromu, PDA patent duktus arteriyosus, İKK intrakraniyal kanama, NEK nekrotizan enterokolit, BPD bronkopulmoner displazi, PR prematürel retinopatisi.

## Tartışma

Maternal hipertansiyon hem prematüreliliğin hem de maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Preeklampsi, maternal hipertansiyona ödem ve proteinürinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Hipertansiyon temel bulgu olmakla birlikte preeklampsi sistemik bir hastalıktır. Maternal hastalık vazospazm, koagülasyon sisteminin aktivasyonu, kan basıncı ve intravasküler hacmi kontrol eden birçok endokrin ve hümorale sistemde bozukluk ve oksidatif stresle giden bir süreçtir. Plasenta, böbrek, beyin ve karaciğerde oluşan birçok değişiklikler temelde iskemik bir bozukluğu yansıtır. Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Ancak preeklampsinin kesin tedavisinin doğum olması etiyopatogenezde etkili temel faktörün plasenta olduğuna işaret

etmektedir<sup>22,23</sup>. Preeklampsinin yenidoğandaki en önemli hematolojik etkilerinin başında neonatal nötropeni gelir. Preeklampsi ile neonatal nötropeni gelişimi arasındaki patofizyoloji araştırılmış ancak tam olarak açıklanamamıştır<sup>22,23</sup>. Çalışmamızda da preeklampitik anne bebeklerinde ortalama beyaz küre sayısı ve absolü nötrofil sayısı kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Son yıllarda bazı neonatal hastalıklarının etiyolojisinde enflamasyon ile ilişkili doku zedelenmesinin rol oynadığı kabul gören bir teori haline gelmiştir<sup>24</sup>. Fetal ve neonatal enflamasyon BPD, nekrotizan enterokolit, prematürel retinopatisi ve intrakraniyal kanama gibi önemli morbidite ve mortalite nedeni olan hastalıklar ile ilişkilidir<sup>25</sup>. Bu açıdan değerlendirildiğinde

**Tablo III.** Enflamasyon ile ilişkili neonatal morbiditeler ve beyaz küre sayıları arasındaki ilişkiler.

	İKK OR (%95 CI)	NEK OR (%95 CI)	BPD OR (%95 CI)	PR OR (%95 CI)
Absolü nötrofil sayısı <2500/mm <sup>3</sup>	0.8 (1.2-3.5)	1.8 (1.7-7.5)	0.9 (1.6-8.5)	0.7 (1.5-4.9)
Absolü notrofil sayısı ≥2500/mm <sup>3</sup>	1.5 (0.5-12.1)	0.9 (1.4-7.8)	2.6 (1.2-6.3)	1.6 (0.5-8.3)
Beyaz küre sayısı >10.000/mm <sup>3</sup>	1.7 (0.6-10.5)	1.2 (1.2-6.5)	3.5 (1.8-8.8)	1.2 (0.6-7.3)

RDS respiratuar distres sendromu, PDA patent duktus arteriyosus, İKK intrakraniyal kanama, NEK nekrotizan enterokolit, BPD bronkopulmoner displazi, PR prematürel retinopatisi.

nötropenik preeklampitik anne bebeklerinde bu morbiditelerin daha az sıklıkta görülmesi beklenebilir. Çalışmamızda da preeklampitik anne bebeklerinde BPD kontrol grubuna göre daha az sıklıkla görülmekle birlikte, beyaz küre sayısı ve absolü nötrofil sayısının artması ile BPD gelişmesi arasında pozitif korelasyon olduğunu gözlemledik.

Ancak periferik dolaşımdaki beyaz küre sayısı dokularda tutulan lökositleri ve makrofajları temsil etmemektedir. Örneğin, BPD geliştiren prematüre bebeklerin bronkoalveolar lavajlarından alınan örneklerde daha çok miktarda ve uzun süre yaşayabilen lökositler olduğu gösterilmiştir<sup>15,16</sup>. Bunun nedeni ise apoptozisin yetersiz oluşuna ve prematüre bebeklerde hücre yıkımından sorumlu Fas ligandların erişkinlerden daha az eksprese edilmesine bağlanmıştır<sup>16</sup>. BPD gelişimi sırasında hava yollarına lökosit hücumu gerçekleşirken dolaşan kanda lökosit sayısında azalma olur. Bu fenomen pulmoner ödemin artmasına ve BPD gelişiminin hızlanmasına neden olur. Büyük olasılıkla nötrofiller enflamatuvar olaylar nedeniyle aktive olarak endotele yapışır ve zedelenme olayları başlatılmış olur<sup>26, 27</sup>. Bu görüşler ışığında ilk saatlerde bakılan beyaz küre sayısının düşük olması BPD gelişme riskini azaltabilir. Buna karşılık yaşamın ilk saatlerinde beyaz küre sayısının yüksek olması akciğer dokusu tarafından tutulacak hücrelerin sayısını arttıracığından BPD gelişme riskini arttırabilir.

Çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde beyaz küre sayısı ve absolü nötrofil sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük bulundu. Tüm hastalarda ise beyaz küre sayısının yüksek olması BPD gelişimi için tek başına artmış bir risk faktörü olarak belirlendi. Beyaz küre sayısının yüksekliği enflamasyonla ilişkili diğer neonatal morbiditelerin gelişme riskini de bir ölçüde arttırmış olmasına rağmen bu ilişki en çok BPD'de belirgin olarak bulundu. Ancak çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle, "yenidoğanlarda yaşamın ilk günü beyaz küre sayısı arttıkça BPD gelişme riski artmaktadır" şeklinde bir yorum yapılması güçtür. Bu konuda çok sayıda hasta içeren, prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Landy HJ. The impact of maternal illness on the neonate. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK (eds). Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 202-223.
2. American College of Obstetricians and Gynecologist Committee. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2002; 99: 159-167.
3. WHO International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 80-83.
4. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and Caribbean. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 547-553.
5. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr 1979; 95: 89-98.
6. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. N Engl J Med 1989; 321: 557-562.
7. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Effect of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infection. Pediatrics 1992; 90: 430-435.
8. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 979-983.
9. Xiong X, Mayes D, Demianczuk NN, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 207-213.
10. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. Pediatrics 1994; 94: 76-82.
11. Doron MW, Makhlof RA, Katz VL, Lawson EE, Stiles AD. Increased incidence of sepsis at birth in neutropenic infants of mothers with preeclampsia. J Pediatr 1994; 125: 452-458.
12. Dammann O, Leviton A. Inflammation, brain damage and visual dysfunction in preterm infants. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 363-368.
13. Cornette L. Perinatal inflammation and infection. Minerva Ginecol 2005; 57: 411-421.
14. Botwinski CA. Systemic inflammatory response syndrome. Neonatal Netw 2001; 20: 21-28.
15. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 354-362.
16. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. Neonatology 2009; 95: 353-361.

17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. *Am Fam Physician* 2002; 66: 330-331.
18. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
19. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 175-186.
20. Sarıcı SÜ, Mutlu FM, Altınsoy Hİ. Prematüre retinopatisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 51-61.
21. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics* 2005; 116: 717-724.
22. Güner S, Yiğit S, Cetin M, et al. Evaluation of serum granulocyte colony stimulating factor levels in infants of preeclamptic mothers. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 55-60.
23. Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 1998; 15: 381-386.
24. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP: lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 1047-1073.
25. Harrison CM, Andersen CC. Exhaled breath measures of inflammation: are they useful in neonatal chronic lung disease? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F6-10.
26. Kotecha S, Mildner RJ, Prince LR, et al. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants. *Thorax* 2003; 58: 961-967.
27. Koenig JM, Stegner JJ, Schmeck AC, Saxonhouse MA, Kenigsberg LE. Neonatal neutrophils with prolonged survival exhibit enhanced inflammatory and cytotoxic responsiveness. *Pediatr Res* 2005; 57: 424-429.