

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

**ANİ BEBEK ÖLÜMÜ SENDROMU ŞÜPHESİ OLAN
OLGULARDA AKCİĞER DOKUSUNDA BULUNAN
MEGAKARYOSİT SAYILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğçe FINDIKOĞLU GÜVEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

**ANİ BEBEK ÖLÜMÜ SENDROMU ŞÜPHESİ OLAN
OLGULARDA AKCİĞER DOKUSUNDA BULUNAN
MEGAKARYOSİT SAYILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğçe FINDIKOĞLU GÜVEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysun BALSEVEN ODABAŞI

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım günden bu yana hem akademik hem sosyal açıdan destekleriyle her aşamada yanımda olan, kendimi geliştirmem için her türlü özveride bulunan, tez öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Aysun Balseven Odabaşı'na,

Asistanlığım süresince akademik gelişimime katkıda bulunan, her konuda yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım; Adli Tıp Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Ali Rıza Tümer, Prof. Dr. Ramazan Akçan ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cavlak'a

Pediyatrik Patoloji rotasyonum sırasında perinatal otopsi konusunda kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimi vaka çeşitliliği ile zenginleştiren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden değerli hocam Prof. Dr. Kadri Şafak Güçer'e,

Birlikte şevkle çalışma şansı yakaladığım Adli Tıp Anabilim Dalı personelimize ve asistan arkadaşlarıma,

Son olarak; tez konuma ilham kaynağı olan, çalışmama ev sahipliği yapan ve her aşamasında katkıda bulunan, tüm sorularımı sabırla yanıtlayan, mesleki kariyerime yeni bir yön veren Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Reinhard Dettmeyer'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğçe FINDIKOĞLU GÜVEN

ÖZET

Fındıkoğlu Güven T., Ani Bebek Ölümü Sendromu Şüphesi Olan Olgularda Akciğer Dokusunda Bulunan Megakaryosit Sayılarının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Ani Bebek Ölümü Sendromu (ABÖS), 8 ila 365 günlük bebeklerin ani ve açıklanamayan ölümü olarak tanımlanmakta olup gelişmiş ülkelerde yaşamın postneonatal ölümlerin en yaygın nedenidir. Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, altta yatan kardiyak aritmojenik mekanizmalar predispozan faktörler olarak son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Akciğer dokusunda alveol kapiller lümeninde bulunan megakaryositler (MK) şok durumlarında nihai emboli olarak kabul edilmektedir. Şok durumunda ölen erişkinlerdeki ölüm sonrası bulgulara ilişkin olarak, sadece uzun süreli şok durumunda akciğer dokusunda artan sayıda MK bulunacağı bilinmektedir. Genel patolojide yaygın kabul gören bu bilgiden hareketle, çalışmamızda ABÖS şüphesi olan olguların alveoler kılcal damarlarında bulunan MK sayısını tespit ederek, şok tablosu meydana gelip gelmediği ve ne ölçüde meydana geldiğini ortaya koymak amaçlanmıştır. ABÖS şüphesi olan 35 vaka (kız=10; erkek=25; ortalama yaş=3,11 ay) akciğerlerin alveolar kapillerlerinde MK varlığı açısından retrospektif olarak araştırıldı. ABÖS şüphesi olan vakalardan alınan akciğer örnekleri mikroskopik olarak incelendi ve toplam 25 alanda (200x) alveoler kılcal damarların lümeninde bulunan MK'ler sayıldı. Suffokasyon yoluyla öldüğü bilinen 3 kontrol vakası ile ABÖS harici doğal sebeplerle öldüğü bilinen 24 kontrol vakası da karşılaştırma amacıyla incelendi. Şüpheli ABÖS vakaları arasında örneklerin %57'sinde (20 vaka) MK bulunmadı. Vakaların %17'sinde (6 vaka) yalnızca 1 MK, vakaların %17'sinde ise (6 vaka) 2 MK görüldü. Örneklerin %8,5'inde MK sayısı 2'den fazlaydı. ABÖS ve kontrol grubundaki vakaların MK varlığı oranları ve MK sayıları arasında istatistiksel fark bulunmadı. Çalışmamızdaki bulgular, akciğer dokusunda megakaryosit eksikliğinin, ABÖS'ün kardiyak aritmi nedeniyle ölüm gibi agonal dönemin çok kısa olduğu ani bir ölümden kaynaklandığı hipoteziyle tutarlı bulunmuştur. Daha geniş serilerle yapılacak çalışmalar bu ilişkinin net bir şekilde ortaya çıkarılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Adli Tıp, Ani Bebek Ölümü Sendromu, Akciğer Histopatolojisi, Megakaryosit, Şok.

ABSTRACT

Findıkođlu Güven T., Evaluation of Megakaryocyte Quantity in Lung Tissue in Suspected Cases of Sudden Infant Death Syndrome, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Forensic Medicine, Ankara, 2023. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is defined as the sudden and unexplained death of infants aged 8 to 365 days and is the most common cause of postneonatal death in developed countries. Although the etiology is not fully known yet, the underlying cardiac arrhythmogenic mechanisms have gained popularity in recent years. MKs found in the lumen of alveolar capillaries in lung tissue, are regarded as final embolism in cases of shock. In regard to the postmortem findings in adults, dying in a shock situation, there is the hypothesis that MKs were found in lung tissue in an increased number just in cases of a prolonged shock situation. The study is intended to provide information on whether and to what extent shock occurs in suspected SIDS. Thirty-five cases of suspected SIDS (female=10; male=25; mean age=3,11 months) were retrospectively investigated for the presence of MKs in the alveolar capillaries of the lungs. Lung samples from each case of the suspected SIDS victims were microscopically examined, and the number MKs found in the lumen of alveolar capillaries in a total of 25 fields (200x) were counted. 3 controls known to have died by suffocation and 24 controls known to have died of natural causes other than SIDS were also examined for comparison. Among the suspected SIDS cases, 57% of the samples (20 cases) were free of any MKs. 17% of the cases (6 cases) showed only 1 MK, 17% of the cases (6 cases) showed 2 MKs in 25 fields. Number of MKs were greater than 2 in 8,5% of the samples. There was no statistical difference between the rates of MK presence and the number of MKs in the cases in the SIDS and control groups. It is a widely accepted phenomenon in general pathology that MK embolisms in alveolar capillaries are shock equivalents. Findings in this study suggest that the scarceness of MKs in lung tissue is in consistency with the hypothesis that SIDS results from a sudden death, in which the agonal period is very short, such as death by a cardiac arrhythmia. Further studies will help evaluate the relationship between the presence of MKs and SIDS.

Keywords: Forensic Medicine, Sudden Infant Death Syndrome, Lung Histopathology, Megakaryocytes, Shock.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
GRAFİKLER.....	x
TABLolar.....	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
1.1. Tanım.....	2
1.2. Epidemiyoloji.....	2
1.3. Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler.....	4
1.3.1. Yan ve Yüzüstü Uyku Pozisyonu:	4
1.3.2. Doğum Öncesi ve Sonrası Tütün Dumanı, Alkol ve Yasa Dışı Uyuşturucu Maruziyeti:	5
1.3.3. Yumuşak veya Minderli Uyku Yüzeyleri:	6
1.3.4. Yatak Paylaşımı:	6
1.3.5. Uyku Yüzeyi ve Uyku Ortamı:	7
1.3.6. Yüzün Örtük Olması ve Sıcaklık:	7
1.3.7. Sosyodemografik Faktörler:	8
1.3.8. Doğum Öncesi Bakım:	8
1.3.9. Prematürite:	8
1.3.10. Anne Sütü:	9
1.3.11. Emzik Kullanımı:	9
1.3.12. Bağışıklama:	10
1.3.13. Oda Paylaşımı:	10
1.4. Etiyoloji İçin Öne Sürülen Teoriler.....	10
1.4.1. Apne:	10
1.4.2. Asfiksi:	11
1.4.3. Üçlü Risk Hipotezi:	11

1.4.4.	Kronik Hipoksi:	12
1.4.5.	Otonom Düzensizlik:	12
1.4.6.	Metabolik Bozukluklar:	12
1.4.7.	Nöronal İmmatürite:	12
1.4.8.	Gecikmiş Uyanma Tepkisi:	13
1.4.9.	Enfeksiyonlar:	13
1.4.10.	Kardiyak Patolojiler:	13
1.4.11.	ABÖS-Miyokardit İlişkisi:	14
1.5.	ABÖS Otopsi Bulguları.....	14
1.6.	Şok Patofizyolojisi ve Şoka Bağlı Postmortem Değişiklikler	17
1.6.1.	Şok Tablosunda Akciğerlerde Meydana Gelen Değişiklikler:	17
1.7.	Megakaryositler.....	19
1.7.1.	Megakaryositlerin Dokuda Saptanması:	22
GEREÇ VE YÖNTEM		23
1.8.	Çalışma Protokolü	23
1.9.	Örneklerin Hazırlanması.....	24
1.10.	Örneklerin Analizi	25
1.11.	İstatistiksel Analiz	26
BULGULAR		27
TARTIŞMA.....		38
SONUÇ VE ÖNERİLER		44
KAYNAKLAR.....		46

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HTT	: Serotonin Taşıyıcısı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABÖS	: Ani Bebek Ölümü Sendromu
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
C4A	: Kompleman 4 A
C4B	: Kompleman 4 B
cm	: santimetre
cm²	: santimetrekare
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
EM	: Elektron mikroskobu
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
H&E	: Hematoksilen ve Eozin
ICAM-1	: Hücrelerarası Adhezyon Molekülü 1
IgE	: İmmünoglobulin E
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MEP	: Megakaryosit-Eritroid Progenitör
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MK	: Megakaryosit
MK/cm²	: santimetrekare başına düşen megakaryosit sayısı
NICHD	: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü
PF4	: Trombosit Faktörü 4
SCN5A	: Kardiyak Sodyum Kanal Genindeki İyon Kanalı
SIDS	: Sudden Infant Death Syndrome
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

GRAFİKLER

Sayfa

Grafik 1: Vakaların yaş dağılımları.	27
Grafik 2: Vakaların doğdukları mevsimlerin dağılımları.	27
Grafik 3: Vakaların ölüm aylarının dağılımları.	28
Grafik 4: Vakaların ölüm mevsimlerinin dağılımları.	28
Grafik 5: Vakaların yatış pozisyonları.	30
Grafik 6: Vakalarda megakaryosit görülme oranları.	30

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1: Vakaların yaş ve doğum özellikleri.	26
Tablo 2: Vakaların ölüm özellikleri.	29
Tablo 3: Vakaların evde sigara kullanımı ve anne sütü alımı özellikleri.	31
Tablo 4: Vakaların doğum ve ölüm mevsimlerine göre yaşam süreleri.	31
Tablo 5: Resüsitasyon yapılmayan ve yapılan vakaların MK sayıları.	32
Tablo 6: Resüsitasyon yapılmayan ve yapılan vakalarda MK görülme oranları.	32
Tablo 7: Kontrol grubundaki vakaların özellikleri	33
Tablo 8: ABÖS ve kontrol grubundaki vakaların karşılaştırmaları	33
Tablo 9: Kontrol grubundaki vakalarda ARDS olanlar ile olmayanların MK özelliklerinin karşılaştırması	34

GİRİŞ

Ani Bebek Ölümü Sendromu (ABÖS), 8 ila 365 günlük bebeklerin ani ve açıklanamayan ölümü olarak tanımlanır ve gelişmiş ülkelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı hastalıklar ve konjenital anomalilerden sonra bebek ölümlerinde üçüncü sırada yer almaktadır. Postneonatal (28 gün-1 yaş) bebek ölümlerinin birincil nedenidir (1). Etiyolojisi henüz aydınlatılamamış olduğundan, Adli Tıp pratiğinde sorunlu bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Fiziksel istismar ve diğer doğal ölüm nedenleri ile ayırıcı tanısının yapılması önem arz etmektedir.

ABÖS gelişimsel, çevresel ve biyolojik yönler gibi çeşitli faktörlerden etkilenen karmaşık bir durumdur (2). Araştırmacılar, ABÖS riskini artıran veya azaltan faktörleri belirlemek için öncelikle epidemiyolojik vaka kontrol çalışmalarını kullanmışlardır. Risk faktörleri arasında yan veya yüzüstü yatma, doğumdan önce ve sonra tütün dumanına maruz kalma, yumuşak veya yastıklı yüzeylerde uyuma, yatak paylaşımı, yumuşak yatak yüzeyi, başın örtülmesi, aşırı ısınma ve erken doğum sayılabilir. Koruyucu faktörler arasında ise anne sütü alımı, emzik kullanımı ve bebekle aynı odayı paylaşmak yer almaktadır.

Akciğer alveol kapiller damarlarında megakaryosit varlığı, postmortem mikroskopik incelemelerde yaygın olarak rastlanılan bir durum olup; ölmeden önce şok tablosu meydana gelmiş olabileceğine işaret eder. Travmatik olaydan sonraki 18 saat içerisinde, akciğerler mikroskopik değişiklikler göstermeye başlar. Bu değişiklikler, damar tıkanıklığı, polimorf sekestrasyon, alveollerde kanama ve pulmoner ödem gelişimi dahil olmak üzere çeşitli erken değişikliklerle sonuçlanır. Devamında tip 1 pnömositler nekrotik hale gelir ve hasarlı kılcal damarlardan salınan sıvı ve proteinler, fibrin ile birlikte birikerek alveoler boşlukların çevresinde "hiyalen membranlar" oluşturur (3). Meydana gelen son değişiklik, pulmoner damarlardaki megakaryositlerin sayısında genel bir artışı içerir (3).

Şok durumunda ölen vakaların postmortem bulgularına ilişkin olarak, sadece uzun süreli şok durumunda akciğer dokusunda artan sayıda MK bulunacağı hipotezi vardır. Bu çalışma ile ABÖS olgularında akciğerlerdeki MK miktarının kontrol edilmesi amaçlanmaktadır. Çalışma, ABÖS şüphesi olan olgularda şok tablosu gelişip gelişmediği ve ne ölçüde geliştiği hakkında bilgi vermeyi amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

1.1. Tanım

Ani Bebek Ölümü Sendromu (ABÖS) resmi olarak ilk kez 1969 yılında Washington'da düzenlenen İkinci Uluslararası Bebeklerde Ani Ölüm Konferansı'nda tanımlanmıştır. Tanım, ABÖS'ün bir bebeğin veya küçük bir çocuğun beklenmedik ölümü olduğunu ve ayrıntılı öykü ve ayrıntılı otopsi yapılmasına rağmen ölüm nedeninin belirlenemediğini ifade etmektedir (1). 1989'da Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü (*National Institute of Child Health and Human Development, NICHD*) tarafından düzenlenen bir panelde, tanım, klinik öykü, tam bir otopsi, ölüm mahallinin incelenmesi de dahil olmak üzere kapsamlı araştırmaların ardından bir yaşın altındaki bebeklerde açıklanamayan ölüm olarak tekrar güncellenmiştir (2).

ABÖS'ün tanımı yıllar içinde birden fazla revizyondan geçmiş olup 2004'te pediatrik patologlar, adli tıp doktorları ve pediatristler arasındaki bir iş birliği sonucu en güncel tanım ortaya çıkmıştır. Bu tanıma göre ABÖS, “ölümcül epizodun uyku sırasında meydana geldiği, sağlıklı olduğu düşünülen bir yaş altındaki bebeklerin ayrıntılı hikaye ve fizik muayene, olay yeri incelemesi, otopsi, toksikolojik ve mikrobiyolojik araştırmalara rağmen nedeni belirlenemeyen ani ve beklenmedik bir şekilde ölümü” şeklinde adlandırılır (1).

ABÖS'ü diğer ani beklenmedik bebek ölümlerinden ayırmak için tanı kriterleri oluşturulmuştur. Otopsi ve radyografik incelemelerde travma ya da ciddi hastalığa işaret eden bulguların olmaması, enfeksiyonlar ya da doğumsal anormallikler gibi spesifik ölüm nedenlerinin dışlanması, alkol, ilaç ya da toksik madde intoksikasyonuna dair kanıtların olmaması bu kriterler arasındadır (3).

1.2. Epidemiyoloji

ABÖS, gelişmiş ülkelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı hastalıklar ve konjenital anomalilerden sonra bebek ölümlerinde üçüncü sırada yer almaktadır. Postneonatal (28 gün-1 yaş) bebek ölümlerinin birincil nedenidir (4). ABÖS, ilk ay ile bir yaş arasındaki ölümlerin %35-55'inden sorumludur ve vakaların

%95'i altıncı aydan önce meydana gelir. İlk birkaç haftada insidansı düşüktür, 2-4 ay arasında artar ve ABÖS için medyan yaş 11 haftadır (5). Cinsiyet farklılığının nedeni bilinmemekle birlikte erkek bebeklerde %30-50 daha sık görülmektedir (6). ABD'de yaşayan Hint ve Afrika kökenli kişilerde 2-3 kat daha fazla olduğu için ABÖS insidansında etnik kökenin de rol oynadığı düşünülmektedir (7). ABÖS vakaları her iki yarım kürede en çok kış aylarında görülür (8).

ABÖS'ün kesin nedeni belirsizliğini korusa da, önleyici tedbirlerin uygulanması ve risk faktörlerinin belirlenmesi insidansının azalmasına katkıda bulunmuştur. ABÖS azaltma kampanyaları ilk olarak Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da başlatılmıştır (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde ABÖS insidansı 1980'lerin ortalarından bu yana yüzde ellinin üzerinde azalmıştır. En büyük düşüş, 1992'de Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) "Uykuya Dönüş Kampanyası" sonrasında meydana gelmiştir. 1992 ile 2005 arasında, ABD'de sırt üstü yatırılan bebeklerin oranı %13'ten %72'ye çıkmış, ABÖS insidansı 1000 canlı doğumda 1,2'den 0,56'ya düşmüştür (10).

ABÖS insidansı dünya genelinde ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. 1000 canlı doğumda bildirilen insidans Hollanda'da 0,09, Japonya'da 0,19, Avustralya'da 0,22, Kanada'da 0,24, İngiltere'de 0,32 ve ABD'de 0,55'tir (11). Türkiye'de ABÖS insidansına ilişkin spesifik bir veri bulunmamakta olup, patoloji ve adli tıp vaka raporlarından bilgi alınmaktadır. 2006-2009 yılları arasında Denizli'de yapılan bir araştırma ABÖS'ün tüm bebek ölümlerinin %5,2'sinden sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (12). Bursa'da 2010-2012 yılları arasında bebek ölümlerinin ana nedenlerini araştıran bir diğer çalışmada ise prematürite (%36,3), konjenital malformasyonlar ve kromozomal hastalıklar (%34,3), perinatal nedenler (%12,9) ve ani bebek ölümü sendromu (%6,2) tespit edilmiştir (13). 2017 yılında Kayseri'de bebek ölüm nedenlerinin incelendiği bir çalışmada ilk üç nedenin prematürite (%48), doğumsal anomaliler (%21,6) ve ani bebek ölümü sendromu (%9,9) olduğu ortaya çıkmıştır (14). Bu bulgular, Türkiye'deki bebek ölüm nedenlerinin gelişmiş ülkelerle benzer olduğunu göstermektedir (13).

1.3. Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

ABÖS, gelişimsel, çevresel ve biyolojik risk faktörleri dahil olmak üzere birçok faktörün dahil olduğu bir durumdur (7). ABÖS riskini artıran veya buna karşı koruyucu olan faktörlerin belirlenmesi, büyük ölçüde epidemiyolojik vaka kontrol çalışmaları yoluyla gerçekleştirilmiştir. Risk faktörleri arasında yan ve yüzüstü pozisyon, doğum öncesi ve sonrası tütün dumanına maruz kalma, yumuşak veya yastıklı yüzeylerde uyuma, yatak paylaşımı, yumuşak yatak takımı, başın örtük olması ve aşırı ısınma ve prematürite sayılabilir. Koruyucu faktörler arasında emzirme, emzik kullanımı ve oda paylaşımı sayılabilir.

Ani Bebek Ölümü Sendromu riskiyle ilişkili genetik polimorfizmler, sodyum kanalopatisi (SCN5A) ve potasyum kanalopatisi gibi kardiyak iyon kanalopatilerinin yanı sıra serotonin taşıyıcı gen (5-HTT) promotör bölgesini içerir. Phox2a, RET, TLX3 ve ECE1 gibi genlerin dahil olduğu otonom sinir sistemi gelişimi de bir faktördür. İnterlökin-10'un yanı sıra kompleman C4A ve C4B gibi genleri içeren enfeksiyon ve inflamasyon da rol oynamaktadır (9).

1.3.1. Yan ve Yüzüstü Uyku Pozisyonu:

1965'te Birleşik Krallık'tan başlayarak ABÖS (15–20) ile ilişkili çok sayıda vaka-kontrol çalışmasında yüzüstü uyku pozisyonu bulunmuştur (21). Pek çok Batı ülkesinde ilk olarak 1980'lerde yüzüstü olmayan pozisyonlamayı ve ardından ancak 1990'larda başlayan sırtüstü yerleştirmeyi teşvik eden halk sağlığı kampanyalarının tümü, ABÖS oranlarındaki düşüşle ilişkilendirilmiştir. Sonraki çalışmalar yüzüstü uyku pozisyonu ile artan ABÖS riski arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (22–24). Fizyolojik çalışmalar yüzüstü pozisyonun artmış hiperkapni ve hipoksi (25–27), aşırı ısınma (28), azalmış serebral oksijenasyon (29), değişmiş otonomik kontrol (30) ve artmış uyarılma eşikleri (31) riski ile ilişkisini göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, yan uyku pozisyonu riskinin de yüzüstü pozisyona benzer olduğunu belirlemiştir (23).

Bebeklerin yüzüstü veya yan pozisyonda uyumasının ne zaman güvenli olduğuna dair spesifik öneriler yeterli değildir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar ABÖS riski devam ettiği için bebeklerin 1 yaşına gelene kadar sırtüstü pozisyonda tutulmaya devam edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bir bebek sırtüstü pozisyondan

yüzüstü pozisyona bağımsız olarak dönebildiğinde ve tersi, varsayılan uyku pozisyonunda kalmasına izin verilebilir (32).

1.3.2. Doğum Öncesi ve Sonrası Tütün Dumanı, Alkol ve Yasa Dışı Uyuşturucu Maruziyeti:

Birden fazla araştırma, hem anne karnında hem de çevresel tütün dumanına maruz kalmanın ABÖS riskini (33–37) doza bağlı bir şekilde (38–40) artırdığını bulmuştur. En güçlü risk, annenin sigara içmesiyle ortaya çıkar; babalar bebeğin doğumundan sonra sigara içtiğinde de küçük bir bağımsız risk mevcuttur (36,41)

İn-utero ve çevresel duman maruziyetinin etkilerini ayırmak zor olmakla birlikte, in-utero maruziyetin akciğer kompliyansını ve hacmini azalttığı, uyarılma mekanizmalarını bozduğu ve strese yanıt olarak kalp hızı değişkenliğini azalttığı bilinmektedir (42,43). Araştırmacılar, anne karnında dumana maruz kalmanın ortadan kaldırılması halinde ABÖS ölümlerinin üçte birinin önlenebileceğini tahmin etmektedirler (44,45).

Madde kötüye kullanımı genellikle birden fazla maddeyi içerir ve her bir etkiyi diğerlerinden veya sigaradan ayırmak zordur. Yapılan bir çalışmada, perikonsepsiyonel anne alkol tüketimi ABÖS riskinde altı kat artışla ve gebeliğin ilk üç ayında aşırı alkol tüketimi sekiz kat artışla ilişkilendirilmiştir (46). Başka bir çalışmada, annede alkolizm tanısı yedi kat artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (47). Annenin doğumdan sonra içmesinin de, özellikle bebeğin ölümünden önceki 24 saat içinde meydana geldiğinde, artan ABÖS riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (47,48). Ek olarak, annede uyuşturucu kullanımı ve ABÖS verileri çelişkili olsa da, genel olarak annede doğum öncesi uyuşturucu kullanımı, özellikle opiyatlar, ABÖS riskinde 2 ila 15 kat artış ile ilişkilidir (49–51). Bu nedenle ebeveynler hamilelik sırasında sigara içmemeli ve bebeğin çevresinde sigara içilmemelidir. Ayrıca gebelikte alkol ve yasa dışı uyuşturucular tüketilmemelidir. Bebek-yetişkin yatak paylaşımı bağlamında sigara içme veya alkol veya yasa dışı uyuşturucu madde tüketimi söz konusu olduğunda da önemli bir risk vardır (24,52,53).

1.3.3. Yumuşak veya Minderli Uyku Yüzeyleri:

Bebek karyolasında, beşikte veya portatif beşikte dar bir şilte gibi sağlam bir uyku yüzeyi en güvenli uyku yüzeyidir. Özellikle kanepeler ve koltuklar beşik şilte ile karşılaştırıldığında tehlikeli uyku yüzeyleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzeyler 67 kata kadar daha yüksek bebek ölümü riski taşır (54–56). ABD’de yapılan bir araştırma, 2004-2012 yılları arasında ABÖS, kazara boğulma ve yanlış tanımlanmış ölümler dahil olmak üzere, tüm bebek uykusuyla ilişkili ölümlerin %12,9’unu koltuklarda yatan ölümlerin oluşturduğunu bulmuştur (57). Ebeveynlere, bebeği uyuması veya bebekle birlikte bir kanepeler, kanepeler veya benzer şekilde yastıklı bir yüzey üzerine koymanın riskleri konusunda danışmanlık yapılması yerinde olacaktır.

1.3.4. Yatak Paylaşımı:

Yatak paylaşımı, bebeğin başka bir kişiyle aynı yüzeyde uyuması olarak tanımlanır. Vaka kontrol çalışmalarında, yatak paylaşımı ABÖS riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (52,54). Yatak paylaşımıyla ilgili riskler arasında boğulma tehlikesi oluşturan yumuşak şilte, birinin bebeğin üzerinden yuvarlanma olasılığı ve bebeğin nefessiz kalması ve aşırı ısınması riski yer almaktadır. ABD, Kanada, Avustralya ve Birleşik Krallık dahil çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalar, ebeveynlerin yaklaşık dörtte üçünün bebekleriyle aynı yatağı paylaştığını bildirdiğini göstermiştir (58). Birleşik Krallık, Avrupa ve Avustralya'dan 1.472 ABÖS vakası ve 4.679 kontrol ile 19 çalışmanın meta-analizine göre, düşük riskli bebekler için bile (örneğin, uyuşturucu veya alkol kullanmayan, sigara içmeyen ve emzirilen bebekler), yatak paylaşımı ilk 3 ayda ABÖS riskini beş kat artırmıştır (59). Ebeveyn ve bebek aynı odada fakat ayrı yataklarda uyuduğunda ABÖS riskinin yarı yarıya azaldığı ve bu durumun boğulmayı önlediği saptanmıştır (54,55). Bebek ölümlerine ilişkin bir ABD analizinde yatak paylaşımının 4 aylıktan küçük bebeklerde ölüm için en önemli risk faktörü olduğu bulunmuştur (32).

Bununla birlikte, anne sütü almış ve ebeveynleri sigara, alkol, ilaç veya yasadışı madde tüketmemiş bebekler için yatak paylaşımı konusunda tartışmalar vardır. Birleşik Krallık, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'daki dokuz veri setinden 1.472 ABÖS vakası ve 4.679 kontrol ile 19 çalışmanın bireysel düzeyde analizi, bu

düşük riskli bebekler için yatak paylaşımının ABÖS riskinin yaşamın ilk üç ayında beş kat, yaşamın ilk iki haftasında ise sekiz kat artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (59). Bu veriler ışığında en güvenli uygulama, bebeğin ebeveyn yatağının yanında kendi yatağında uyutulması olarak görülmektedir (25).

1.3.5. Uyku Yüzeyi ve Uyku Ortamı:

APA, ABÖS ve boğulmayı önlemek için uyku yüzeyi olarak sağlam, gömülü olmayan bir şilte kullanılmasını önerir. Yumuşak bir yüzey dengesizdir ve bebek karnının üzerine dönerse şekline uyum sağlayarak nefes almasını engelleyebilir ve potansiyel olarak boğulmaya neden olabilir (25). Bebek uyku ortamında yastıklar, battaniyeler, pelüş oyuncaklar gibi yumuşak nesnelere varlığının, bebek ölüm riskini uyku pozisyonundan bağımsız olarak beş kat ve bebek yüzüstü uyku pozisyonunda uyurken 21 kat arttırdığı gösterilmiştir (22). Yumuşak yataklar; aşırı ısınma ve bebeğin başının örtülmesi riskini artırır; bunların her ikisi de artmış ABÖS riski ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak ABD'de çocuk ölümleri üzerine yapılan bir analizde bebek uyku ortamında yumuşak yatak bulunmasının 4 ay ve üzeri bebeklerde ani ve beklenmedik ölümler için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (32).

Bebekler battaniyeyle uyumadıklarında en güvenlidirler (60,61). Ebeveynler, bebeklerinin üşüyeceğinden endişeleniyorsa, battaniyeye alternatif olarak bebek uyku tulumu veya giyilebilir battaniye önerilir. Güvenli bir bebek uyku tulumu, bebeğin içeriye kaymadığı ve başının örtülmediği bir tulumdur. Karyola kenarlarına takılan karyola tamponları ve benzeri ürünler, şilte veya karyola ile tampon arasına sıkışma ve tampon ped bağları ile boğulma riski nedeniyle önerilmemektedir (62,63).

1.3.6. Yüzün Örtük Olması ve Sıcaklık:

Bir vaka-kontrol çalışmasında, ABÖS kurbanlarının %24,6'sının başları örtük iken, kontrol bebeklerinin %3,2'sinin son uykuları sırasında başlarının örtük olduğu ortaya konulmuştur (64). Yorgan veya battaniye, bebeğin başını veya yüzünü örterek nefes almasını engelleyebileceğinden bebek uyku ortamında kullanılmamalıdır (24,64).

Artan oda sıcaklığı, yüksek vücut ısısı ve aşırı kat kat giysi veya kalın yatak örtüsü gibi aşırı ısınma göstergeleri, ABÖS riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. APA, aşırı ısınmayı önlemek için belirli bir oda sıcaklığı belirtmemiş olup; ortam sıcaklığına göre bebeklere ebeveynlerinden fazla bir kat giydirilmesini önermektedir. APA'ya göre bebeklerin yüzleri ve başları örtülmemeli, kalın battaniye kullanılmamalıdır (25). Son zamanlarda birçok ABÖS organizasyonu aşırı ısınmaya izin vermeyen ve bebeğin başını örtmeyen güvenli uyku tulumlarının kullanılmasını önermektedir. Battaniye kullanılıyorsa, ince olmalı, bebeğin koltuk altlarının altına, göğüs bölgesi aşağıda olacak şekilde yerleştirilmeli ve bebeğin ayakları beşiğin ayak ucuna kadar gelmeli, battaniye üç tarafından sıkıştırılmalıdır (65).

1.3.7. Sosyodemografik Faktörler:

ABÖS tüm sosyal çevrelerden bebekleri etkileyebilirken, daha düşük sosyoekonomik statüye, daha genç anne yaşına ve daha düşük anne eğitim düzeyine sahip bebeklerde ABÖS riski daha yüksektir (66). Yeni Zelanda'da yürütülen bir vaka kontrol çalışması, ABÖS olgularının yaklaşık yarısının en yoksul gruplarda meydana geldiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, en yoksul bölgelerde yaşayan bebekler 5,9 kat daha fazla ABÖS risk faktörüne sahiptir (67).

1.3.8. Doğum Öncesi Bakım:

Anneleri düzenli doğum öncesi bakım alan bebeklerin ABÖS riskinin daha düşük olduğunu gösteren önemli epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur (68). Çalışmalar, ABÖS'lü bebeklerin annelerinin canlı kontrol bebeklerinin annelerine kıyasla genel olarak daha az doğum öncesi bakım aldıklarını ve bakımı gebeliğin daha ileri dönemlerinde başlattığını göstermiştir (69,70).

1.3.9. Prematürite:

Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı doğan bebekler, miadında, normal doğum ağırlıklı bebeklere kıyasla ABÖS açısından dört kat risk altındadır (71,72). ABÖS oranlarındaki genel düşüğe rağmen, erken doğan veya düşük doğum ağırlıklı bebekler arasındaki oranlar halen daha yüksektir (73). Bunun çoğu, bozulmuş uyarılma mekanizmaları ve artan hiperkarbi riski ile olgunlaşmamış bir otonomik

sistemden kaynaklanıyor olabilir. Bu apne epizotlarının ABÖS ölümlerinden önce geldiğine dair bir kanıt olmadığından, artan ABÖS riski prematüre apnesi ile ilişkili görünmemektedir (74). Bununla birlikte, ABÖS riskinin artması, yüzüstü uyku pozisyonu ile de ilişkili olabilir (75). Muhtemelen mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarken ventilasyon durumunu iyileştirmenin bir yolu olarak yenidoğan yoğun bakım ünitesine yüzüstü yerleştirildikleri için, hastaneden taburcu olduktan sonra yüzükoyun yatırılma olasılıkları daha yüksektir (76). Bu nedenle, erken doğmuş bebeklerin klinik olarak stabil hale gelir gelmez sırtüstü yatırılmaları önerilir.

1.3.10. Anne Sütü:

Çok sayıda çalışma, anne sütü ile beslenmenin ABÖS'e karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (77). Çalışmalar, doğrudan emzirme ile sağlanmış anne sütü ile besleme arasında ayırım yapmamaktadır. 18 vaka-kontrol çalışmasının bir meta-analizi, herhangi bir şekilde anne sütü almanın koruyucu olduğunu, ancak emzirme süresi ile koruyucu etkinin arttığını bulmuştur (77). ABD, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'daki sekiz vaka kontrol çalışmasından elde edilen bireysel verilerin yakın tarihli bir meta-analizi, iki ay veya daha uzun süre emzirmenin koruyucu etkisini göstermiştir. Çalışma, daha uzun emzirme süresinin daha fazla koruma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (78). Ancak başka bir çalışma, herhangi bir emzirmenin, hiç emzirmemeye kıyasla ABÖS'e karşı daha koruyucu olduğunu göstermiştir (77).

1.3.11. Emzik Kullanımı:

Birkaç vaka kontrol çalışması ve meta-analiz, emzik kullanımının güçlü bir koruyucu etkisi olduğunu bulmuştur (65,79,80). Koruma mekanizması henüz net olmasa da, önerilen mekanizmalar artan uyarılabilirlik ve gelişmiş otonomik kontrolü içerir (81). Diğerleri, emziğin besleyici olmayan bir şekilde emilmesinin üst hava yolu çapını değiştirebileceğini belirtmektedir (82). Ancak unutulmamalıdır ki, emzik çoğu zaman uykunun başlamasından kısa bir süre sonra ağızdan düşse de, emzik bebek uykuya dalarken kullanılırsa emzik kullanımının koruyucu etkisinin görüldüğü unutulmamalıdır (83,84). Emzik kullanımının emzirmeye başlamayı engelleyebileceğine dair bazı endişeler olduğundan, doğrudan anne sütü ile beslenen bebeklere emzik verilmesi, emzirme iyice yerleşene kadar ertelenmelidir. APA,

emzirme iyice yerleştikten sonra her uyku saatinde bir emzik verilmesini önerir (85).

1.3.12. Bağışıklama:

ABD Aşı Olumsuz Olay Raporlama Sisteminin vaka kontrol çalışmaları ve analizleri, bağışıklama ile ABÖS arasında pozitif bir ilişki bulmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, ABÖS riskinin aşılama ile yarı yarıya azaldığını göstermiştir (86), ancak farklı veri analizi yöntemlerini kullanan diğer çalışmalar tutarlı bir şekilde bu düzeyde bir koruma bulamamıştır (87).

1.3.13. Oda Paylaşımı:

Bir bebeğin uyuyabileceği en güvenli yer ebeveyn yatak odasıdır, ayrı bir uyku yüzeyidir; bu ABÖS riskini %50'ye varan oranlarda azaltır (52,54,55,88). Ayrı bir odada uyurken ABÖS'den ölen bebeklerin, uyumak için yan yatırılmışlarsa, başları örtülü olarak bulunmaları ve yüzüstü pozisyonda yuvarlanmaları daha olasıdır (89). Kolay izleme ve besleme sağlamak için bebek uyku yüzeyinin ebeveynlerin yatağına yakın yerleştirilmesi önerilir. Yaşamın ilk 6-12 ayında yatak paylaşımı olmaksızın oda paylaşımı önerilir (90–93).

1.4. Etiyoloji İçin Öne Sürülen Teoriler

ABÖS'ün kesin patogenezini tam olarak anlayamamış olup genetik, gelişimsel ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonunu içerdiği düşünülmektedir. Tek bir teori tüm vakaları tam olarak açıklayamıyor olsa da, epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanan risk faktörlerini destekleyebilecek altta yatan mekanizmalara yönelik birkaç teori önerilmiştir.

1.4.1. Apne:

Uzun yıllar boyunca, apaçık yaşamı tehdit eden olaylar da dahil olmak üzere apne olaylarının ABÖS'ün habercisi olduğuna inanılmıştır. ABÖS'ü önlemenin bir yolu olarak bu bebeklere genellikle evde apne monitörleri reçete edilmiştir. Bununla birlikte, sonraki araştırmalar, yaşamı tehdit eden belirgin olayların ve apnenin ABÖS'ü öngörmediğini bulmuştur. Gerçekten de, 1970'lerde başlayan apne monitörlerinin kullanımındaki artış ile ABÖS oranındaki düşüşle ilişki kurulamamıştır (74).

1.4.2. Asfiksi:

Hem ABÖS'e karşı koruyucu olduğu bilinen uygulamalara hem de pulmoner otopsi bulgularına göre, birçok ABÖS olgusunda asfiksi birincil ölüm nedeni olarak kabul edilmiştir (94). Yüzüstü pozisyonda veya yumuşak bir yatakta uyuyan bebekler, ekshale edilen karbondioksiti yeniden soluyarak potansiyel olarak hipoksi ve hiperkarbiye yol açabilir. Bebekler ortam değişmediğinde ve kendi savunma mekanizmalarını kullanamadıklarında boğulma nedeniyle ölürlür (95).

Bebek uykusu ortamına odaklanan başka bir teori, belirli durumlarda bebeklerin dışarı verilen karbondioksiti yeniden soluyabileceğini öne sürmüştür. İlgili durumlar, bebeğin yüzükoyun yattığı ve/veya bebeğin yüzünün yatağa yakın olduğu durumları içerir. Bu koşullarda, solunan karbon dioksitten bir "cebin" bebeğin yüzünün etrafında toplandığı ve bebeğin oksijeni solumak yerine soluduğu karbondioksiti soluduğu teorize edilmiştir. Böylece bebek giderek hiperkarbik hale gelir ve yeniden solumayı kesintiye uğratan herhangi bir uyarıcı olmadıkça ölümle sonuçlanır (96,97). Yeniden soluma teorisinin, yumuşak yatak ve yüzüstü uyumanın neden olduğu risklerin bir kısmını açıklayabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, yeniden solumayı destekleyen kanıtların belgelendiği, ölen bebeklerden hiçbir fizyolojik veri yoktur.

1.4.3. Üçlü Risk Hipotezi:

Son yıllarda, bilim adamları arasında ABÖS'ün çok faktörlü bir kökene sahip olduğu konusunda artan bir fikir birliği mevcuttur. Üçlü Risk Hipotezi (98), prematüre doğmuş veya annesinin sigara içmesine maruz kalmış biri gibi hassas bir bebeğin homeostatik kontrolde kritik ancak istikrarsız bir gelişim döneminde olduğunu ve eksojen bir stres etkenine maruz kaldığını öne sürer. Model, bebeklerin yalnızca üç faktörün de mevcut olması durumunda ABÖS'ten öleceğini; ve savunmasızlığın kritik gelişim dönemine girene ve dışsal bir stres etkenine maruz kalana kadar uykuda kaldığını öne sürmektedir. ABÖS genellikle uyku sırasında ortaya çıkar ve en yüksek insidans, uyku düzenlerinin hızla olgunlaştığı 2-4 aylık yaş arasındadır. ABÖS'e giden son yolun, uykudan uyanmada başarısızlıkla bağlantılı olarak olgunlaşmamış kardiyorespiratuar kontrolü içerdiğine inanılmaktadır (97,99,100). Bu hipoteze destek,

ABÖS için başlıca risk faktörlerinin (yüzüstü uyuma, annenin sigara içmesi, prematüre olma, başın örtük olması) kan basıncı, kalp hızı ve bunların kontrolü üzerinde önemli etkileri olduğunu (101) ve aynı zamanda uykudan uyarılmayı bozduğunu gösteren çok sayıda fizyolojik çalışmadan ileri gelmektedir (102).

1.4.4. Kronik Hipoksi:

Çalışmalar, ABÖS'e yenik düşen bebeklerde kronik hipoksinin yaygın olduğunu göstermektedir. ABÖS vakalarının otopsileri, akciğer kompliyansında azalmaya ve kronik hipoksiye neden olduğu bilinen sürfaktan eksikliğini ortaya çıkarmıştır (103). Eritropoietin, laktat ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri gibi kronik hipoksi belirteçlerinin yükseldiği bulunmuştur (104–106).

1.4.5. Otonom Düzensizlik:

Otonomik düzenlemede bir azalma, ABÖS'te yer alan bir başka faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan nörolojik araştırmalar, ABÖS'ten ölen bebeklerin beyin sapında bir serotonin yıkım belirteci olan 5-hidroksitriptamin'de anormal serotonin seviyelerine işaret eden bir artış göstermiştir (107). Genetik çalışmalar ayrıca serotonin taşıyıcı protein 5-HTT'de serotonin taşınmasını etkileyen ve otonomik düzensizliğe ve kardiyak aritmilere potansiyel olarak katkıda bulunan polimorfizmleri tanımlamıştır (108).

1.4.6. Metabolik Bozukluklar:

Ani ve beklenmedik bebek ölümlerinin %5'ini metabolik bozukluklar oluşturur ve en yaygın neden yağ asidi oksidasyon bozukluklarıdır. Ailede metabolik hastalık öyküsü, sepsise benzer semptomlar, beslenme intoleransı, kusma, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperamonyemi ve yüksek transaminaz seviyeleri ABÖS vakalarında metabolik hastalık şüphesini artırmalıdır. ABÖS şüphesi olan bebeklerde metabolik bozuklukları ekarte etmek için metabolik testler yapılmalıdır (109).

1.4.7. Nöronal İmmatürite:

Nöronal olgunlaşmamışlık ve artan hücre ölümü, ABÖS'ten yer alan mekanizmalar olarak önerilmiştir. Araştırmalar olgun nöronların bir belirteci olan

nöronal nükleer antijende, nöronal olgunlaşmamışlığı gösteren önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (110). Ayrıca ABÖS'ten ölen bebeklerde hücre ölümü özellikle beyin sapında belirgin görünmektedir (111).

1.4.8. Gecikmiş Uyanma Tepkisi:

Dokuz haftadan küçük bebekler tipik olarak hipoksiye maruz kaldıklarında uyanma tepkisi gösterirler, ancak bu tepki büyüdükçe azalır. Doğum öncesi sigaraya maruz kalan bebeklerin, sigaraya maruz kalmayan bebeklere kıyasla işitsel uyarılara karşı daha düşük uyarılma tepkisine sahip olduğu bulunmuştur (4). Araştırmalar ABÖS riski yüksek olan bebeklerde hipoksiye uyarılma tepkisinde bir bozulma olduğunu göstermiştir (4,31).

1.4.9. Enfeksiyonlar:

Son çalışmalar ABÖS ile viral enfeksiyonlar, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. ABÖS'ten ölen bebekler, sitokin yanıtlarını etkileyebilen ve enfeksiyonlarla savaşıma yeteneğini bozabilen artmış interferon- γ seviyeleri göstermiştir (112). Ek olarak, ABÖS'ten ölen bebeklerde proinflatuar bir sitokin olan interlökin-6'nın yüksek olduğu bulunmuştur (113). Enflatuar sitokinlerdeki değişiklikler, ABÖS'den ölen bebeklerde bakteriyel biyomların rolü ve bunların genel enflatuar yanıt üzerindeki etkileri üzerine araştırmalara yol açmıştır. Staphylococcus aureus kolonizasyonu ABÖS olgularında kontrol gruplarına göre yüksek oranda saptanmıştır (114). Diğer çalışmalar ABÖS'den ölen bebeklerin nazofarenksinde Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium innocuum ve Staphylococcus aureus gibi bakterilerle kolonizasyon prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (115).

1.4.10. Kardiyak Patolojiler:

Kardiyak aritmilerin ABÖS'e potansiyel bir katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Prospektif bir çalışma, ABÖS'den ölen bebeklerde uzun QT sendromu ile ilişkili uzamış QT oranının daha yüksek prevalansını ortaya koydu (116). ABÖS vakalarında yapılan otopsiler, kardiyak sodyum kanal geninin iyon kanallarında (SCN5A) değişiklikler olduğunu ve bunun kardiyak aritmilere katkıda

bulunabileceğini göstermiştir (117). ABÖS vakalarının yaklaşık %10'u iyon kanalıyla ilişkili aritmileri içerir ve önemli bir oranı kardiyak sodyum kanal geni (SCN5A) ile ilişkilidir (118).

1.4.11. ABÖS-Miyokardit İlişkisi:

Son zamanlarda yapılan birtakım çalışmalar, ABÖS ile miyokardit ilişkisi üzerinde durmaktadır. Viral miyokardit, bebeklerde ve çocuklarda yaygın görülmekte olup çeşitli çalışmalar ve epidemiyolojik kanıtlar ABÖS vakalarında miyokarditi de içeren bir inflamatuvar sürecin varlığını düşündürmektedir (119–121). Ancak, gözlemciler arası değişkenlikle ilişkilendirilen Dallas kriterleri (122) kullanılarak miyokardit teşhisi zor olabilmektedir (123). İmmünohistokimyasal ve moleküler-patolojik tekniklerdeki gelişmeler, viral genomların saptanmasına izin vererek miyokardit tanısını iyileştirmiştir (124–128). Bu yeni yöntemler, önemli sayıda şüpheli ABÖS vakasında viral enfeksiyonların ve bazı durumlarda kronik miyokarditin varlığını doğrulamıştır. Malign potansiyeli olan taşiaritmiler ve bradiaritmiler, miyokarditte ani kardiyak ölümü ayırt etmede çok önemli bir rol oynar. Yayınlanmış çalışmalar, hem ABÖS kurbanlarından hem de kontrollerden alınan ölüm sonrası örnekleri prospektif olarak araştırmıştır (129).

Yapılan çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasında, ABÖS kurbanlarından ve kontrollerden alınan ölüm sonrası örnekler prospektif olarak incelenmiş ve ABÖS şüphesi olan vakalarda vakalarda viral miyokardiyal enfeksiyonu prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgulara dayanarak, viral miyokardiyal enfeksiyonların hücrel immünohistokimyasal tanısı için ön kriterler önerilmiştir (130). Söz konusu çalışmada, ABÖS şüphesi olan olgulardan ve kontrollerden alınan miyokard örnekleri enterovirüsler, adenovirüsler, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs varlığı açısından incelenmiştir. Test edilen tüm virüslerin varlığı şüpheli ABÖS vakalarının miyokardında tespit edilirken, kontrol grubundan alınan örneklerde virüsler negatif bulunmuştur (130).

1.5. ABÖS Otopsi Bulguları

Ani infant ölümlerinde, ölümden sonra mümkün olan en kısa sürede tüm vücut yüzeylelerinin tam bir dış muayenesi yapılmalıdır. Herhangi bir açıklanamayan

yaralanma veya lezyon olup olmadığı kaydedilmelidir. Ölü lekelerinin dağılımındaki uyumsuzluk, ebeveynlerin bebeklerinin konumunu bulduklarında yanlış bildirdiklerini gösterebilir (131). Yüz, servikal ve konjunktival peteşiyal kanamalar altta yatan sepsis, yakın zamanda şiddetli kusma veya boğmacadan kaynaklanan öksürük, hematolojik hastalık veya göğüs/boyun kompresyonuna işaret edebilir (132–135). Dismorfik özellikler, sağkalımı olumsuz yönde etkilemiş olabilecek altta yatan bir konjenital patolojiyi gösterebilir. İlk dış muayene tamamlandıktan sonra, yeni veya eski kemik yaralanmasını dışlamak için tam bir radyografik inceleme yapılmalıdır. ABÖS'ten ölen bebeklerde genellikle dış anormallikler yoktur; normal biçimli ve iyi beslenmiş görünürler. Yaralanmanın tek işaretleri, elektrokardiyografi (EKG) etiketlerinden göğüs üzerindeki baskılar, endotrakeal tüplerden ağız ve burun çevresinde küçük abrazyonlar, bilekler, dirsekler ve ayaklar çevresinde pikürler, tibia üzerinde intraosseöz ponksiyon yaraları gibi resüsitasyon girişimiyle ilişkili olanlardır (136–138). Nadiren agonal sol ventrikül yetmezliğinden ağızda ve burun deliklerinde köpüklü beyaz pulmoner ödem sıvısı olabilir (139). Distal hava boşluklarındaki küçük damarların yırtılması nedeniyle kanlı olabilir, ancak resüsitasyon girişimi olmadıkça açıkça kanlı olmamalıdır. Tıbbi müdahale olmadığında ağız ve burun çevresinde kan olması boğulma olasılığını artırmakta ve yatak örtüsünün daha yakından incelenmesini gerektirebilmektedir (140,141). Üst solunum yolunda pürülan mukus, ölüm öncesi üst solunum yolu enfeksiyonunu gösterir.

Karın boşluğu genellikle normal görünümündedir. Yaralanma veya kanama bulgusu yoktur, mevcut olan az miktarda intraperitoneal sıvı berraktır ve pürülan değildir. Göğüs boşluğunda en çarpıcı bulgu, timus bezi içerisinde ve bazen epikardiyum ve çoğul visseral yüzeyler üzerinde görülen çok sayıda peteşidir. (142) Etiyolojileri belirsizliğini korumakta olup ABÖS'e özgü olmasalar da, diğer durumlardan ölen bebeklerde olduğundan daha fazla sayıda bulunma eğiliminde oldukları görülmüştür (143).

Tanım gereği, ABÖS'lü bebeklerde histolojik bulgular belirgin değildir, çünkü önemli hastalık alternatif bir tanıyı garanti eder (144). Timus ve akciğerlerden alınan kesitler, makroskopik olarak not edilen peteşiye karşılık gelen interstisyel kanama alanlarını gösterir. Akciğerler tıkalı ve ödemlidir, bazen rastlantısal submukozal kronik inflamatuvar hücrelerin odakları vardır (145,146). Bu inflamasyon odaklarıyla

ilişkili sitokinlerin ölümcül epizoda dahil olma olasılığı varsayımsal olarak öne sürülmektedir (147–150).

Yıllar geçtikçe, ABÖS vakalarını kazara veya cinayete bağlı boğulmadan ayırmak için öne sürülen birkaç tartışmalı belirteç olmuştur ancak bunlar artık güvenilir kabul edilmemektedir. İlk olarak, intra-alveoler kanamanın üst üste binme veya boğulma nedeniyle hava yolu obstrüksiyonunu gösterdiği öne sürülmüştür (151). Bununla birlikte, daha sonra intraalveolar kanamanın çok genç yaşta çok yaygın bir bulgu olduğu ve resüsitasyon girişimlerinden, bebeğin vücudunun ölümden sonraki pozisyonundan ve ölüm sonrası dönemden etkilenebileceği not edilmiştir (152). "*Akciğer kanaması ... kasıtlı veya kazara boğulmanın ne gerekli ne de spesifik bir göstergesidir*" (153). Önceki travmayı veya boğulmayı düşündürmek için kullanılan diğer bulgu, intra-alveolar makrofajlardaki hemosiderin bulgusu olmuştur (154–157). Bununla birlikte, intra-alveolar hemosiderin, tipik klinik, tarihsel ve otopsi özelliklerine sahip, başka türlü dikkate değer olmayan ABÖS vakalarında da bulunabilmektedir (158). Hemosiderin ayrıca kan aspirasyonu epizotlarını takiben veya konjestif kalp yetmezliği veya mitral kapak stenozu gibi kronik pulmoner konjesyona neden olan tıbbi durumların bir sonucu olarak akciğerlerde birikebilir. "Mevcut literatürde, pulmoner hemosiderinin önceki asfiktik istismar şüphesi için gerekçe olarak kullanıldığını destekleyen çok az kanıt olduğu" (159) ve bu nedenle, önceki kanamanın etiyolojisinin bu histolojik bulgudan belirlenmesinin genellikle mümkün olmayacağı belirtilmiştir (160). Bu olguların histolojik değerlendirmesine yardımcı olmak için çeşitli kriterler önerilmiştir (161,162).

Ani ve beklenmedik bebek ölüm vakalarının otopsi soruşturması, yerleşik protokollere göre organize ve kapsamlı bir şekilde yapılmalıdır. Bu ölümlerin soruşturulması yalnızca patolojik bulgulara dayandırılmayacak olup, klinik ve aile öykülerini ölüm mahalli bulgularıyla birleştirmelidir. Bebek ölüm komitelerinin bu ölümlerin izlenmesindeki kritik rolü küçümsemez. Son olarak, ABÖS bebeklerindeki patolojik bulguların doğası gereği nonspesifik olduğu kabul edilmelidir ve düşük dereceli kronik enflamasyon, intra-alveoler kanama ve hemosiderin birikimi gibi rastlantısal bulgulara çok fazla vurgu yapılmaması hayati önem taşımaktadır. (142)

1.6. Şok Patofizyolojisi ve Şoka Bağlı Postmortem Değişiklikler

Fetal, neonatal ve pediatrik, yetişkin, nöropatolojik veya adli olmak üzere ne tür otopsi temelli patoloji uygulanıyor olursa olsun, hastanın terminal dönem hastalığına bağlı olarak lokalize veya sistemik organ yetmezliği ve bunun bir parçası olarak "şok" geçirdiği birçok vakayla karşılaşmaktadır.

Patolojik terimlerle şokun dört nedeni vardır; burada şok, dokuların yetersiz perfüzyonu olarak tanımlanır (163). Kardiyak şok, akut miyokard yetmezliği nedeniyle; örneğin, sol ventrikül enfarktüsü veya enfeksiyon, yani bir miyokardit nedeniyle meydana gelmektedir. Hipovolemik şok, kan hacminde önemli bir azalma olduğunda; örneğin kan kaybı, yanıklar veya dehidrasyon nedeniyle meydana gelmektedir. Septik şok, endotoksinlerin salınması ile ilişkili olabilen gram pozitif veya negatif bakteriyel enfeksiyon, mantar veya fırsatçı enfeksiyon olduğunda ortaya çıkmaktadır. Anafilaktik şok ise gıda bileşenlerine, ilaçlara veya kontrast maddeye IgE'nin bağlanması takiben mast hücrelerinin degranülasyonu ile sonuçlanan şok tablosudur. (164)

Dokuların hipoksisine ve iskemisine yol açan, dokuların hipoperfüzyonudur. Herhangi bir vakada yer alan organların sayısı ve aralığı, dokunun iskemi duyarlılığına ve hipoperfüzyonun süresine bağlıdır. En kötü durum senaryosu çoklu organ yetmezliği ve ölüm olacaktır. (164)

1.6.1. Şok Tablosunda Akciğerlerde Meydana Gelen Değişiklikler:

Akciğer, şoktan en çok etkilenen organdır. Akciğer patolojileri, hipovolemik şok geçirenlerin %50,3'ünde ve septik şok meydana gelen hastaların %65'inde görülebilen; kardiyojenik şokta, hasta akciğer patolojisinin gelişmesi için kardiyak olaydan çok hızlı ölebileceği için lezyonlar daha az sıklıkta görülür. (164)

Şokun akciğerler üzerindeki etkileri ilk olarak "şok akciğeri", "travmatik ıslak akciğer", "travma sonrası pulmoner yetmezlik" ve "Da Nang akciğeri" gibi çok sayıda isim altında tanımlanmıştır (165). Şok tablosunda akciğerlerde meydana gelen değişiklikler için modern adlandırma ise "Akut Respiratuvar Distress Sendromu" (ARDS). Patologun akciğerleri incelemesi gereken zamana kadar, değişiklikler ileri

bir aşamada olabilir. ARDS'de akciğerlerin klasik makroskopik görünümüleri, iki taraflı, üniform olarak büyümüş, solid, havasız akciğerlerdir. Normal lob mimarisi fazla belirgindir. Her bir akciğerin kesik yüzeyi kurudur ve plevral ve kesik yüzeylerde peteşiyal kanamalar görülebilir. (164)

Akciğerlerde görülen ilk mikroskopik değişiklikler, şok olayından sonraki 18 saat içinde ortaya çıkar ve sonraki 18 ila 72 saat arasında giderek daha belirgin hale gelir. Sonuçta, bu ilk aşama 2 ila 6 gün arasında sürebilir. Bu değişiklikler, ilk saldırı nedeniyle hasar gören alveoler kılcal damarları kaplayan endotel hücreleri üzerindeki etkiden kaynaklanmaktadır (166,167).

Bu hasar ve jeneralize vasküler vazodilatasyon, en erken değişikliklere yol açar ve bunlar şu şekilde özetlenebilir: Damarların tıkanması, polimorf sekestrasyon, alveollere kanama ve pulmoner ödem. Bu süre içinde alveol kılcal damarlarında fibrin ve trombosit kümeleri ve trombüs bulunabilir. Bunlar mevcut olduğunda damar lümeninin tamamen tıkanmasına neden olmaz. (164)

Nekrotik tip 1 pnömositler, endotel hücre hasarı nedeniyle kılcal damarlardan salınan sıvı ve proteinlerle birlikte alveollerden sıyrılarak hava boşluklarına geçerler (168). Bunlar, fibrin ile birlikte, alveol boşluklarını çevreleyen "hiyalen membranları" oluşturmak üzere çökeltir. Bunların ilk önce kanallar boyunca alveolar duvarların uçlarında başladığı, alveolar kanalları ve alveolar keselerin şeklini alacak şekilde 100 mikron kalınlığa kadar kademeli olarak büyüdüğü gözlemlenmiştir (169).

ARDS'nin bu akut evresinde meydana gelen son değişiklik, akciğer damarlarındaki megakaryositlerin sayısında genel bir artıştır. Akciğerdeki megakaryositlerin normal popülasyonunun 4-40 mk/cm² olduğu tahmin edilmektedir. Ancak şok dahil bir takım patolojik süreçlerde bu sayı 60-1.200 mk/cm²'ye kadar çıkmaktadır. Bunun tüketim koagülopatisi sırasında trombosit tüketimini takiben megakaryosit-trombositopoezin uyarılması sonucu kemik iliğinden megakaryosit salınımindaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (170).

ARDS'nin ilk aşaması zaman sıralamasında iyileşme aşamasının başlangıcı ile örtüşmektedir. Bu, 48 saat kadar erken bir zamanda ortaya çıkabilir veya daha yaygın olarak, başlangıçtan sonra 72 saate kadar ertelenir. Bu faz sırasında akciğerde görülen

başlıca değişiklikler Tip 2 pnömositlerin çoğalması, makrofajlar/plazma hücrelerinin sızması, miyofibroblast çoğalması ve yeni bazal membran oluşumudur. (164)

Dizideki son olay, interstisyel ve intra-alveolar organizasyon ve tipik olarak 8. günde ortaya çıkan fibrozistir. Bu durum alveollerin fibrozis ile oblitere olması nedeniyle 3 haftalık bir süre içinde ölüme yol açabilir. Vücudun diğer organlarında olduğu gibi, anafilaktik şoktan ölenlerde solunum sistemi, semptomların başlangıcı ile ölüm arasındaki hızlı zaman periyodu nedeniyle minimum değişiklik gösterebilir. (164)

1.7. Megakaryositler

Megakaryositler, trombositlerin üretiminde rol oynayan büyük bir kemik iliği hücreleridir. Megakaryositler, megakaryopoez adı verilen bir işlemle hematopoietik kök hücrelerden meydana gelmektedir (171).

Megakaryopoez sırasında hematopoietik kök hücreler, daha sonra megakaryosit-eritroid progenitörlerine (MEP'ler) dönüşen multipotent progenitör hücrelere farklılaşır. MEP'ler daha sonra kemik iliği mikroçevresinde bulunan sinyal ipuçlarına bağlı olarak eritroid hücrelere veya megakaryositlere dönüşür (171). Megakaryopoez, erken etkili multilineaj sitokinler (kök hücre faktörü, GM-CSF, IL3 ve IL6 gibi) ve trombopoietin gibi megakaryositlere daha spesifik olan sitokinler olarak iki faktör grubundan etkilenir: Kemik iliği stromal hücreleri, hepatositler ve proksimal renal tübüler epitel hücreleri tarafından üretilen trombopoietin, megakaryosit olgunlaşmasında çok önemli bir rol oynar (172).

Olgunlaştıktan sonra megakaryositler, proplatelet adı verilen uzun dallanma çıkıntılarını kemik iliği sinüzoidlerine doğru uzatır. Bu proplateletler parçalanmaya uğrar ve çok sayıda trombositin kan dolaşımına salınmasına yol açar. Trombopoez olarak bilinen bu süreç, dolaşımda gerekli trombosit seviyelerini korumak için sürekli olarak gerçekleşir. Megakaryositler ayrıca çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri üreterek hematopoezin düzenlenmesine katılırlar. Örneğin, megakaryositler, enflamasyonu ve bağışıklık tepkilerini modüle etmede yer alan trombosit faktörü 4 (PF4) ve beta-tromboglobulini salgılar (171). Megakaryositlerin üretim hızı, bireyin yaşı, sağlık durumu ve fizyolojik talepleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak

değişebilmektedir.

Megakaryositler öncelikle kemik iliğinde yerleşik bulunmakla birlikte belirli koşullar altında ekstramedüller yerleşimlerde bulunabilir ve postmortem dokuda gözlenebilmektedir.

Son yirmi yılda artan sayıda literatür, trombositlerin ve megakaryositlerin de bağışıklık sisteminde kritik rollere sahip olduğunu göstermiştir. 1890 yılında Howell (173) megakaryositleri ilk kez tanımlamış, kısa bir süre sonra 1906'da Wright (174) kemik iliğin damar sistemine uzun, kol benzeri çıkıntılar oluşturarak trombosit üreten megakaryositleri gözlemlemiştir. 1911'de akciğer megakaryositleri Hodgkin hastalığında tanımlanmış ve 1931'de Medlar ve Sasano (175) aktif tüberküloz enfeksiyonları sırasında akciğerde megakaryositlerin arttığını kaydetmiştir. Aschoff (176) başlangıçta megakaryositlerin kemotaktik uyarılar altında farklı dokulara göç ettiğini ve akciğer megakaryositlerinin kan yoluyla göç yoluyla kemik iliğinden kaynaklandığını öne sürmüştür. Bu bulgular, dolaşımdaki trombositleri üretip üretmedikleri ve dokuda ikamet edip etmedikleri veya kemik iliğinden göç edip etmedikleri de dahil olmak üzere, akciğerdeki megakaryositler hakkında hâlâ süregelen bir tartışma başlatmıştır (177).

Akciğer megakaryositlerinin keşfinden kısa bir süre sonra, Howell ve Donahue (178) akciğerdeki megakaryositlerin kemik iliği veya dalakta bulunan megakaryositlerden farklı bir görünüme sahip olduğunu açıklamıştır; bu da akciğer megakaryositlerinin kaynağı ve işlevi hakkındaki tartışmayı etkilemiştir. Howell ve Donahue (178), akciğer megakaryositlerinin çekirdeklerinin "taç veya sepet" görünümüne sahip olmadığını ve akciğer megakaryositlerinin nadiren merkezi yerleşimli çekirdeğe sahip dev hücreler olduğunu gözlemlemiş, bunun yerine, çekirdeği uzun bir "Y" şeklinde tanımlamıştır. Howell ve Donahue tarafından yapılan bu çalışmanın bir başka çarpıcı sonucu ise, arteriyel kanın venöz kandan daha fazla trombosit içerdiğini göstermiş olmalarıdır. Bu bulgu, akciğerde trombosit üretimine işaret etmektedir (178).

Howell ve Donahue (178), megakaryositlerin yalnızca kapillerlerde değil, tüm akciğer dokusu bölümlerinde mevcut olduğunu, bu nedenle megakaryositlerin kemik iliğinden göç etmiş olmaktan ziyade akciğerden kaynaklandığını öne sürmüştür.

Kemik iliği göç teorisini destekleyecek veri eksikliğine işaret etmiş ve akciğer kılcal damarlarının "dev hücrelerin" uzun süre "tutulmasına" izin verme olasılığının düşük olduğunu eklemiştir.

Hem MK'lerin hem de trombositlerin inflamatuvar hücre fonksiyonlarına sahip olduğuna ve doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklıkta aktif bir rol oynadığına inanılmaktadır. Özellikle MK'ler, MK'ler tarafından salınan IL-1 açısından zengin mikropartiküllerin inflamatuvar artriti şiddetlendiren sinovyal dokulara transferi gibi trombositten bağımsız olarak proinflamatuvar bir rol oynayabilmektedir (170).

MK'ler 1893'ün başlarında akciğerde keşfedildiğinden bu yana (179), akciğerde trombosit biyogenezinin dolaylı belirtileri hakkında çok daha fazla bilgi elde edilmiştir. MK'lerin akciğerde trombositleri serbest bırakma süreci, intravital mikroskopi yoluyla ilk kez dinamik ve doğrudan gözlemlendiği 2017 yılına kadar keşfedilmemiştir (180). Bu ampirik çalışmalara dayanarak akciğer, kemik iliğine ek olarak trombositin önemli biyojenik bölgelerinden biri olarak kabul edilmiştir (180,181). Ayrıca, akciğerde doğal olarak bulunan MK'ler, kemik iliğindeki MK'lerle aynı trombosit biyogenez rolünün yanı sıra daha temel fizyolojik işlevlere sahiptir (177).

Daha yeni kanıtlar, pulmoner doğal MK'lerin çeşitli immün düzenleyici fonksiyonlara sahip olduğunu (182) ve transkriptom dizileme sonuçlarının, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), kemokinler ve sitokinler (183) gibi doğal immünite ile ilgili daha fazla mRNA ifade ettiğini göstermektedir.

Platelet üretmenin yanı sıra, pulmoner megakaryositler immünomodülatör işlevleri ile öne çıkmaktadır. Kemik iliği MK'leri ile karşılaştırıldığında, pulmoner MK'ler, TLR'ler, çeşitli kemokinler ve enflamatuvar sitokinler gibi doğuştan gelen bağışıklık, iltihaplanma ve patojen tanıma ile ilgili birçok geni farklı şekilde eksprese etmektedir (184–186). Ek olarak, MK'ler, CD11c, CD80, CD40, ICAM-1, lenfosit fonksiyonu dahil olmak üzere yüksek oranda MHC sınıf II, dendritik hücre markörü ve antijen sunan hücre markörlerini eksprese etmiştir (187).

Yine birtakım çalışmalar, akciğer megakaryositlerinin de antijeni işleyip sunduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Akciğerdeki megakaryositlerin çoğunluğunun

damar dışında bulunduğu tespit edilmiş ve in vitro teknikler kullanarak akciğer megakaryositlerinin antijen işleme ve bakteri fagositozu yapabildiği gösterilmiştir (188).

1.7.1. Megakaryositlerin Dokuda Saptanması:

Bir doku örneğinde megakaryositleri tespit etmek için çeşitli laboratuvar tekniklerinden yararlanılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan bazı yöntemler arasında Hematoksilen ve eozin (H&E) boyama, immünohistokimyasal yöntemler, bazı özel boyalar ve elektron mikroskobu yer almaktadır (189).

H&E boyama, doku mimarisine genel bir bakış sağlayan ve megakaryositlerin karakteristik özelliklerine göre tanımlanmasına olanak tanıyan rutin bir histolojik teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Megakaryositler tipik olarak loblu çekirdeklere ve bol miktarda sitoplazmaya sahip büyük hücreler olarak görülmektedir. Bu boyama yöntemi, genel doku yapısını ve örnek içindeki megakaryositlerin görelî dağılımını görselleştirmeye yardımcı olmaktadır (190).

İmmünohistokimyasal yöntemler, megakaryositler tarafından eksprese edilen proteinleri tespit etmek için spesifik antikorların kullanılmasını içermektedir. Megakaryositleri tanımlamak ve göstermek için CD41 (Glikoprotein IIb/IIIa), CD42b (Glikoprotein Ib) veya CD61 (Glikoprotein IIIa) gibi belirteçleri hedefleyen antikorlar kullanılabilmektedir (191). Bu antikorların pozitif boyanması, doku örneğinde megakaryositlerin varlığını göstermektedir. CD41 ve CD61, olgun megakaryositlerin belirteci iken, CD34 hematopoietik kök hücrelerin bir belirteçidir. Kök hücreler olgunlaştığında, CD34 ekspresyonunu kaybederler ve daha fazla soy-spesifik olgun hücre markörü kazanırlar (192). CD79a, B-lenfoid hücrelerinin bir belirteçidir ve megakaryositlerde görülmemektedir. Bununla birlikte, bazı hematolojik bozukluklarda megakaryositlerde CD34 ve CD79a'nın anormal ifadeleri tarif edilmiştir (193,194).

Megakaryositlerin karakteristik özelliklerini ortaya çıkarmak için Giemsa veya May-Grünwald-Giemsa boyası gibi özel boyama teknikleri de kullanılabilir. Bu boyalar, megakaryosit çekirdeklerinin, sitoplazmik granüllerin ve diğer yapısal

detayların görselleştirilmesine izin vererek bunların tanımlanmasına yardımcı olmaktadır (195).

Elektron mikroskobu da (EM) megakaryosit (MK) hücresele biyolojisinde uzun bir geçmişe sahiptir. EM, doku örneklerinin yüksek çözünürlüklü görüntülenmesine izin vererek benzersiz ultrayapısal özelliklerine dayalı olarak megakaryositleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Megakaryositler, büyük boyutları, çok loblu çekirdekleri, trombosit sınır zarları ve bol miktarda sitoplazmik organelleri ile karakterize edilmektedir. Özellikle, canlı görüntüleme ve EM kombinasyonu, tamamen olgun MK'lerde meydana gelen süreçleri doğal ortamlarında araştırmak için umut vericidir. Gelecekte, EM'nin sağlık ve hastalıkta MK biyolojisindeki araştırmaların ön saflarında yer alacağı tahmin edilmektedir (196).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsanlar Üzerinde Tıbbi Araştırma Projeleri Etik Kurulu'nun (*Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen*) AZ 84/23 proje numaralı izniyle uygun bulunmuş ve tıpta uzmanlık tezi olarak 2023 yılında Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Patoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

1.8. Çalışma Protokolü

Çalışmaya; Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsünde daha önce otopsi yapılmış ve histopatolojik inceleme amacıyla doku preparatları hazırlanmış ABÖS şüphesi olan 35 vaka dahil edilmiştir. Ani ve beklenmedik bir şekilde ölen, tüm uygunluk kriterlerini karşılayan ve çalışma için dışlama kriterlerinin hiçbirini karşılamayan ABÖS şüphesi bulunan olgulardan alınan otopsi materyali, uygun vaka olarak olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya uygunluk kriterleri; doğumdan itibaren 12 aylık süre içinde ölüm, standart otopsi protokolü kullanılarak bir adli tıp uzmanı tarafından otopsi yapılan ve otopsinin ardından ABÖS veya muhtemelen ABÖS olarak belirlenen ölümler olarak belirlenmiştir. Otopsi yapılmamış olması, 12

aylıktan büyük bir bebeğin ölümü, ölümden hemen önce 24 saatten fazla hastanede kalış öyküsü olan vakalar, yapılan otopsi sonrasında sebebi belirlenmiş ölümler, histopatolojik ve toksikolojik incelemeler, biyokimya veya mikrobiyoloji dahil olmak üzere laboratuvar çalışmalarının sonucunda ölüm sebebi belirlenmiş ölümler ise dışlama kriterleri olarak kullanılmıştır. Belirli bir ölüm nedeni belirlendiği takdirde, bebek kesinlikle ABÖS olmayan bir vaka olarak sınıflandırıldığı için çalışma kaydına uygun bulunmamıştır.

Uygun vakalar sunulduktan sonra, kontrol seçim prosedürüne geçilmiştir. Kontrol grubu olarak karşılaştırma amaçlı Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2015-2022 yılları arasında tıbbi otopsi gerçekleştirilen ve çeşitli tıbbi nedenlere dayandırılarak ölüm sebebi belirlenen 24 vaka ile, Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsünde daha önce otopsi yapılmış ve yasal prosedürler sonucunda ölüm sebebi suffokasyon olarak belirlenmiş 3 infantisit vakası dahil edilmiştir. Yaşça 12 aydan daha büyük olan bebekler, ölüm sebebi ortaya konulamamış ve ABÖS şüphesi olan bebekler, incelemeye uygun doku preparatları mevcut olmayan bebekler kontrol grubunun dışında tutulmuştur.

ABÖS ve kontrol grubu vakalarının tıbbi kayıtları ve otopsi raporları incelenerek seçim kriterlerine uygunlukları doğrulanmış, vakaların demografik özellikleri ile dikkate değer tıbbi özellikleri kaydedilmiştir.

1.9. Örneklerin Hazırlanması

Çalışma için yeni bir örnek hazırlanmamış olup, daha önce otopsi yapılmış ve hazırlanmış, var olan doku preparatları kullanılmıştır. Bu preparatlar, daha önceden otopsi yapılmış ve akciğer dokusundan alınan örnekler %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde bekletilmiş olan, 0.5 cm'lik kesitler yapılarak elde edilen kesit yüzeylerinden örnekleme yapılarak doku örnekleri parafin bloklara gömülen, her bloktan 3-5 mikron kalınlığında iki veya daha fazla kesit alınarak mikroskopik bir lam üzerine monte edilen ve Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyanmış olan materyallerden elde edilmiştir. Vaka başına ortalama 5 slayt olduğu görülmüş ve incelenmiştir.

Arşiv kayıtlarından seçime uygun bulunan vakaların numaraları belirlenmiş ve ilgili vakaların var olan akciğer doku preparatları elde edilmiştir. Bu preparatlar ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

1.10. Örneklerin Analizi

Örneklerin mikroskopik incelemesi için Olympus® BX51 U-MDOB3 model 9C00580 seri numaralı ışık mikroskobu kullanılmıştır. Cihaz resimde gösterilmiştir (Resim 1).

ABÖS şüphesi olan vakaların her birinden alınan akciğer örnekleri mikroskopik olarak toplam 25 alanda (200x) incelenmiş ve alveoler kılcal damarların lümeninde bulunan megakaryositler sayılmıştır. ABÖS dışı sebeplerle öldüğü bilinen kontroller de aynı şekilde incelenmiştir. Gözlemin tutarlılığı açısından tüm örnekler aynı gözlemci tarafından incelenmiştir.

Elde edilen mikroskopik görüntülerin fotoğrafları, Olympus® cellSens Entry adlı bilgisayar programı aracılığıyla elde edilmiştir.

Tespit edilen tüm sayısal değerler, vakaların demografik özellikleri ve kayda değer tıbbi özellikleri ile birlikte Excel programına kaydedilmiştir.



Resim 1: Olympus® BX51 U-MDOB3 model 9C00580 seri numaralı ışık mikroskobu



Resim 2: İncelenen doku preparatlarından örnekler.

1.11. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verilmiş, verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov Testinden yararlanılmıştır.

Vakaların yaşlarının (ay) doğum ve ölüm mevsimleri arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır.

Resüsitasyon yapılan ve yapılmayan vakaların Megakaryosit sayılarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanılmıştır.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanılmış olup istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya ABÖS şüphesi olan 35 bebek dahil edildi. Vakaların yaş ortalaması 3.11 ± 2.59 ay olup minimum vaka yaşı 0 maksimum 10 aylık idi (Tablo 1). Vakaların %25.7'sinin 1 aylık bebekler olduğu görüldü (Grafik 1).

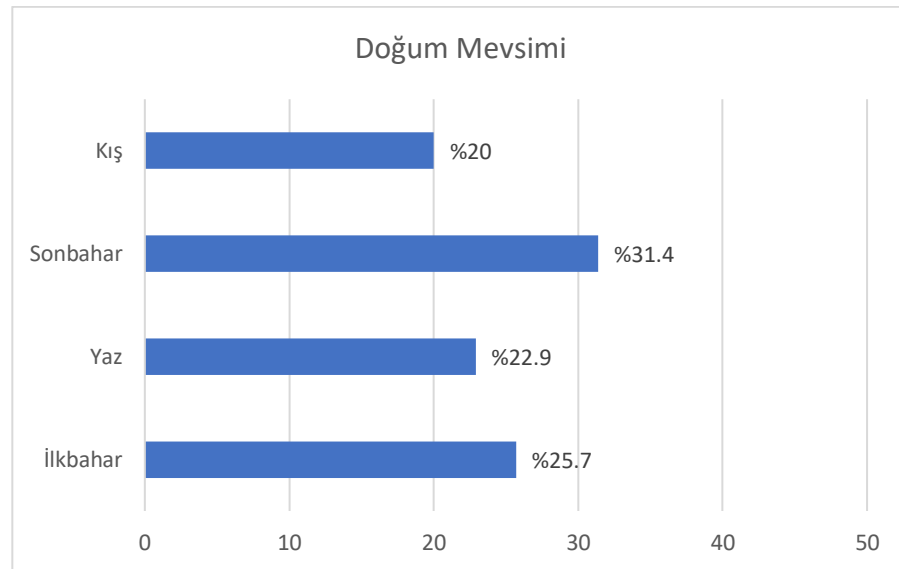
n=35	Ort \pm SS	
Yaş (ay)	Ortanca (Min-Max)	
	3.11 \pm 2.59	
	3 (0-10)	
	n	%
Vakaların yaş dağılımları		
0 aylık	1	2.9
1 aylık	9	25.7
2 aylık	6	17.1
3 aylık	8	22.9
4 aylık	3	8.6
5 aylık	3	8.6
6 aylık	2	5.7
7 aylık	1	2.9
8 aylık	1	2.9
10 aylık	1	2.9
Cinsiyet		
Kız bebek	10	28.6
Erkek bebek	25	71.4
Doğum mevsimi		
İlkbahar	9	25.7
Yaz	8	22.9
Sonbahar	11	31.4
Kış	7	20.0

Tablo 1: Vakaların yaş ve doğum özellikleri



Grafik 1: Vakaların yaş dağılımları.

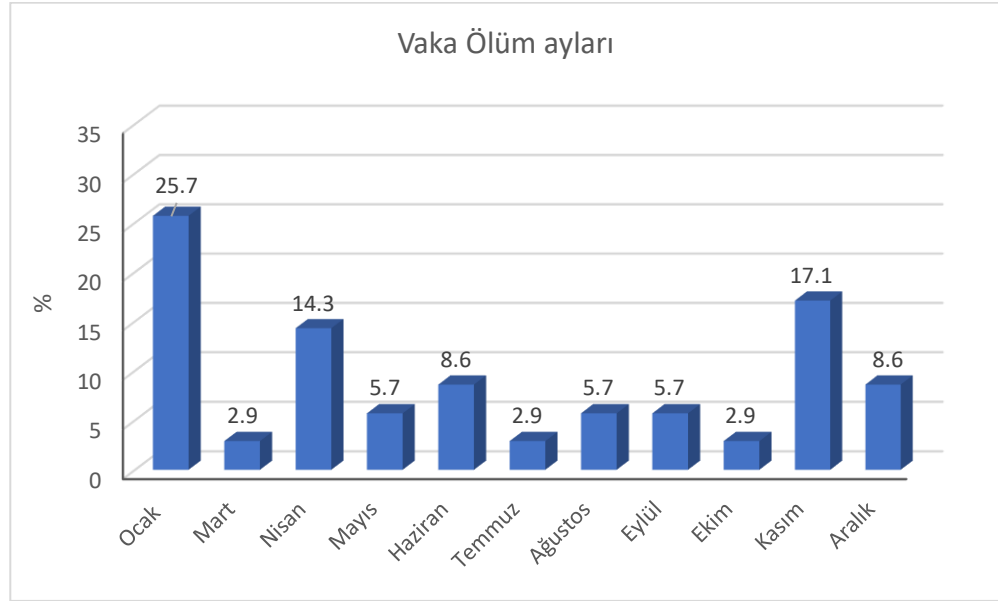
Vakaların % 28.6'sı kız , % 71.4'ü erkek olup %31.4'ünün sonbahar aylarında doğmuş olduğu saptandı (Grafik 2).



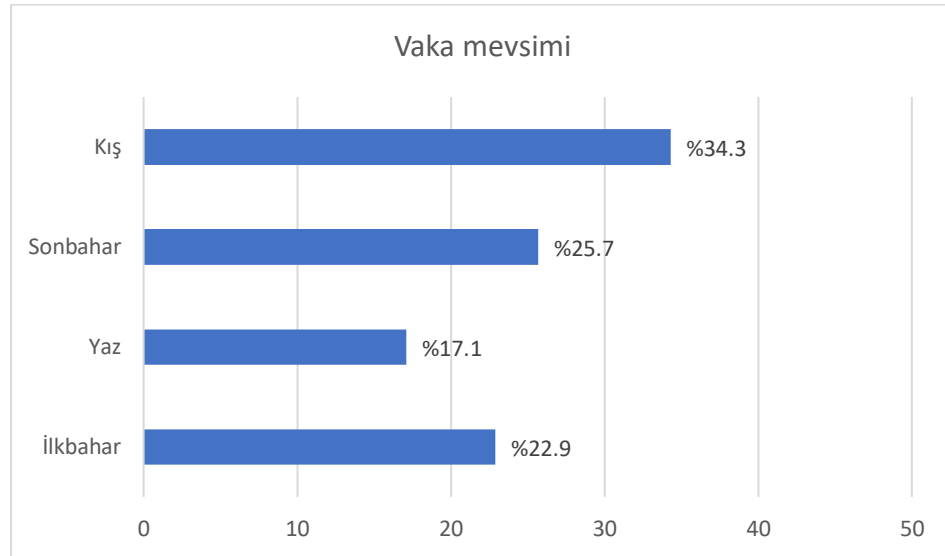
Grafik 2: Vakaların doğdukları mevsimlerin dağılımları

Vakaların ölüm özelliklerine bakıldığında, %25.7'sinin ocak ayında, %34.3'ünde de kış mevsiminde ölü bulunduğu saptandı (Grafik 3 ve 4). Vakaların %67.9'una ölmeden önce resüsitasyon yapılmış olduğu görüldü. Resüsitasyon yapılan

vakaların megakaryosit sayısı ortalaması 0.86 ± 1.26 olup 0 ile 4 arasında değişmekte idi. (Tablo 2).



Grafik 3: Vakaların ölüm aylarının dağılımları



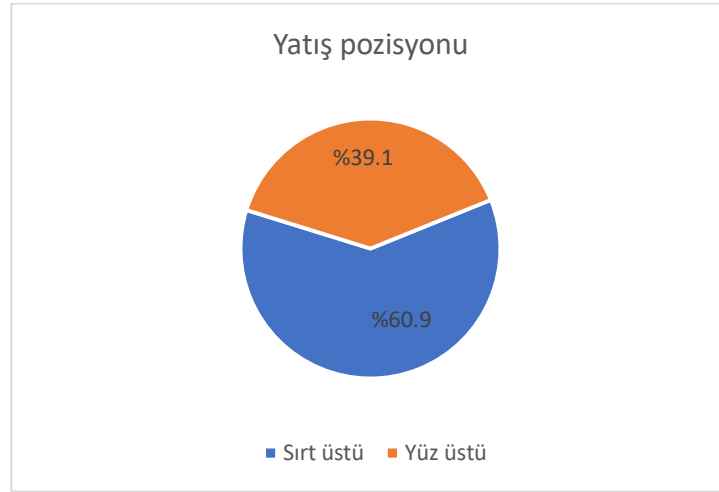
Grafik 4: Vakaların ölüm mevsimlerinin dağılımları

n=35	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Megakaryosit sayısı (n=28)	0.86±1.26	
	0 (0-4)	
	n	%
Vakaların Ölüm ayları		
Ocak	9	25.7
Şubat	-	-
Mart	1	2.9
Nisan	5	14.3
Mayıs	2	5.7
Haziran	3	8.6
Temmuz	1	2.9
Ağustos	2	5.7
Eylül	2	8.7
Ekim	1	2.9
Kasım	6	17.1
Aralık	3	8.6
Ölüm mevsimi		
İlkbahar	2	22.9
Yaz	6	17.1
Sonbahar	9	26.7
Kış	12	34.3
Resüsitasyon (n=28)		
Yok	9	32.1
Var	19	67.9
Yatış pozisyonu (n=23)		
Sırt üstü	14	60.9
Yüz üstü	9	39.1
Tıbbi öykü		
Yok	25	71.4
Var	10	28.6
Megakaryosit		
Yok	20	57.1
Var	15	42.9

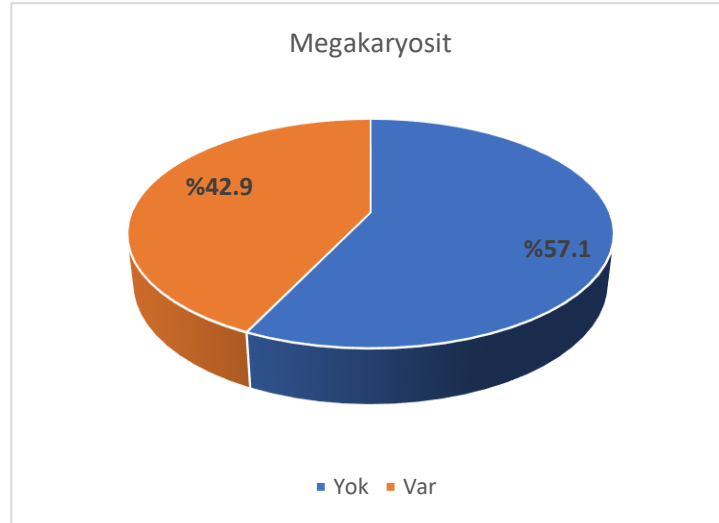
Tablo 2: Vakaların ölüm özellikleri

Vakaların %60.9'unun "sirt üstü" pozisyonda ölü bulunduğu belirlendi (Grafik 5). %28.6'sının tıbbi öyküsünün bildirilmiş olduğu görüldü. Tıbbi öyküsü olan hastaların %90'ında birkaç gün öncesinde soğuk algınlığı, ateş, öksürük bulguları olduğu belirlendi.

Vakaların %42.9'unun akciğer alveoler kılcal damarların lümeninde megakaryosit varlığı saptandı (Grafik 6).



Grafik 5: Vakaların yatış pozisyonları



Grafik 6: Vakalarda megakaryosit görülme oranları

35 vakadan 14'ünün tıbbi kayıtlarından evde sigara içilip içilmediği ve anne sütü alınıp alınmadığına dair veriye ulaşıldı. Vakaların %64.3'ünde evde sigara kullanımı olduğu, %42.9'unun anne sütü aldığı saptandı (Tablo 3).

	n	%
Evde sigara kullanımı (n=14)		
Yok	5	35.7
Var	9	64.3
Anne sütü alımı (n=14)		
Yok	8	57.1
Var	6	42.9

Tablo 3: Vakaların evde sigara kullanımı ve anne sütü alımı özellikleri.

Vakaların doğum ve ölüm mevsimlerine göre yaşam sürelerine bakıldığında: İlkbahar, yaz, sonbahar ve kış aylarında doğan vakaların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). İlkbahar, yaz, sonbahar ve kış aylarında ex olan vakaların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

	Yaşam süresi (ay)		p
	Ort \pm SS	Medyan (Min-Max)	
Doğum mevsimi			
İlkbahar	4.22 \pm 3.34	3 (1-10)	0.612 *
Yaz	2.88 \pm 1.55	3 (1-5)	
Sonbahar	2.36 \pm 1.69	2 (0-6)	
Kış	3.14 \pm 1.86	3 (1-6)	
Ölüm mevsimi			
İlkbahar	2.50 \pm 1.69	2.5 (1-6)	0.608 *
Yaz	2.83 \pm 1.60	3 (1-5)	
Sonbahar	2.78 \pm 2.33	2 (0-7)	
Kış	3.92 \pm 2.77	3.5 (1-10)	

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 4: Vakaların doğum ve ölüm mevsimlerine göre yaşam süreleri

Resüsitasyon yapılmayan vakalar ile yapılan vakalar arasında megakaryosit sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5). Resüsitasyon yapılmayan vakalar ile yapılan vakalar arasında megakaryosit görülme oranları açısından fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

	Megakaryosit sayıları		p
	Ort ± SS	Medyan (Min-Max)	
Resüsitasyon (n=28)			
Yok	1.11±1.45	0 (0-4)	0.595 *
Var	0.74±1.19	0 (0-4)	

* Mann Whitney U testi

Tablo 5: Resüsitasyon yapılmayan ve yapılan vakaların MK sayıları

	Resüsitasyon Yok		Resüsitasyon Var		p
	n	%	n	%	
	Megakaryosit				
Yok	5	55.6	12	63.2	1.000
Var	4	44.4	7	36.8	

* Ki-kare test/Fisher's Exact test

Tablo 6: Resüsitasyon yapılmayan ve yapılan vakalarda MK görülme oranları

Çalışmanın kontrol grubu olarak ABÖS dışı sebeplerle öldüğü tespit edilen 27 bebek alındı. Vakaların yaş ortalaması 2.33 ± 3.31 ay olup minimum vaka yaşı 0 maksimum 11 aylık idi (Tablo 7). ABÖS ve kontrol grubundaki vakaların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). ABÖS ve kontrol grubundaki vakaların megakaryosit varlığı oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). ABÖS ve Kontrol grubundaki vakaların megakaryosit sayıları arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$) ancak megakaryosit sayılarına bakıldığında kontrol vakalarında klinik olarak daha fazla olduğu görüldü (Tablo 8).

n=27	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Yaş (ay)	2.33±3.31 1 (0-11)	
	n	%
Kontrol Vakaların yaş dağılımları		
0 aylık	13	48.1
1 aylık	4	14.8
2 aylık	1	3.7
3 aylık	2	7.4
4 aylık	1	3.7
5 aylık	0	0
6 aylık	2	7.4
7 aylık	2	7.4
8 aylık	0	0
10 aylık	1	3.7
11 aylık	1	3.7
Cinsiyet		
Kız bebek	10	37.0
Erkek bebek	17	63.0

Tablo 7: Kontrol grubundaki vakaların özellikleri

	ABÖS		KONTROL		p value
	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	
Yaş (ay)	3.11±2.25	3 (0-10)	2.33±3.31	1 (0-11)	0.015 ^a
Megakaryosit sayısı	0.83±1.17	0 (0-4)	2.22±4.04	1 (0-20)	0.140 ^a
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	10	28.6	10	37.0	0.480 ^b
Erkek	25	71.4	17	63.0	
Megakaryosit varlığı					
Yok	20	57.1	12	44.4	0.321 ^b
Var	15	42.9	15	55.6	

a: Mann Whitney U test

b : Ki-Kare test

Tablo 8: ABÖS ve kontrol grubundaki vakaların karşılaştırmaları

Kontrol grubundaki vakalar içerisinde ARDS bulguları saptanmış olanlar ile olmayanların megakaryosit özellikleri karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

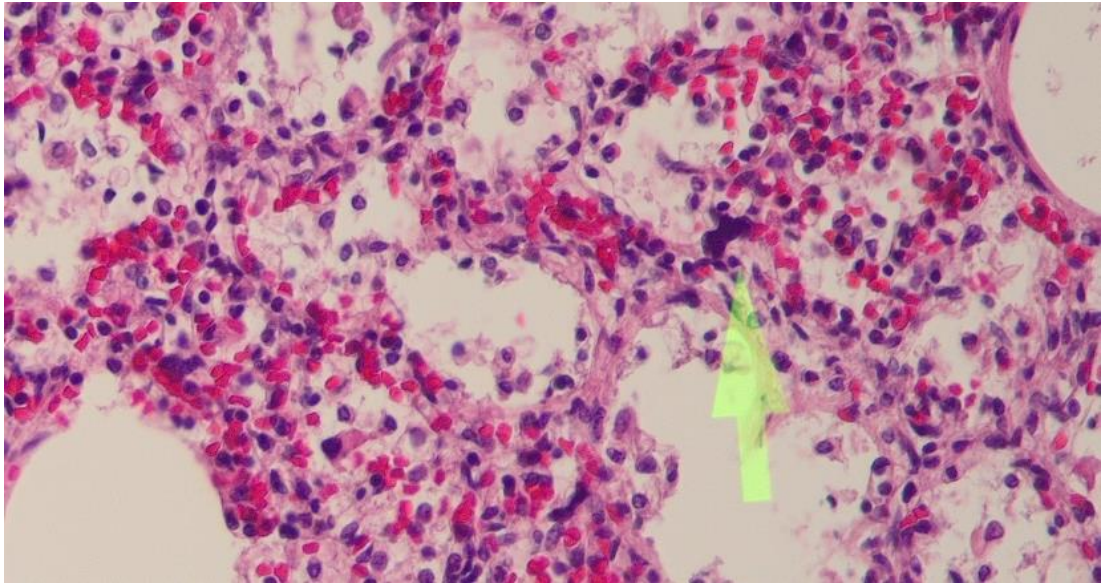
	ARDS Yok		ARDS Var		p value
	Mean \pm SD	Median (Min-Max)	Mean \pm SD	Median (Min-Max)	
Megakaryosit sayısı	1.94 \pm 2.24	1 (0-6)	2.70 \pm 6.14	0.5 (0-20)	0.604 ^a
	n	%	n	%	
Megakaryosit varlığı					
Yok	7	41.2	5	50	0.706 ^b
Var	10	58.8	5	50	

a: Mann Whitney U test

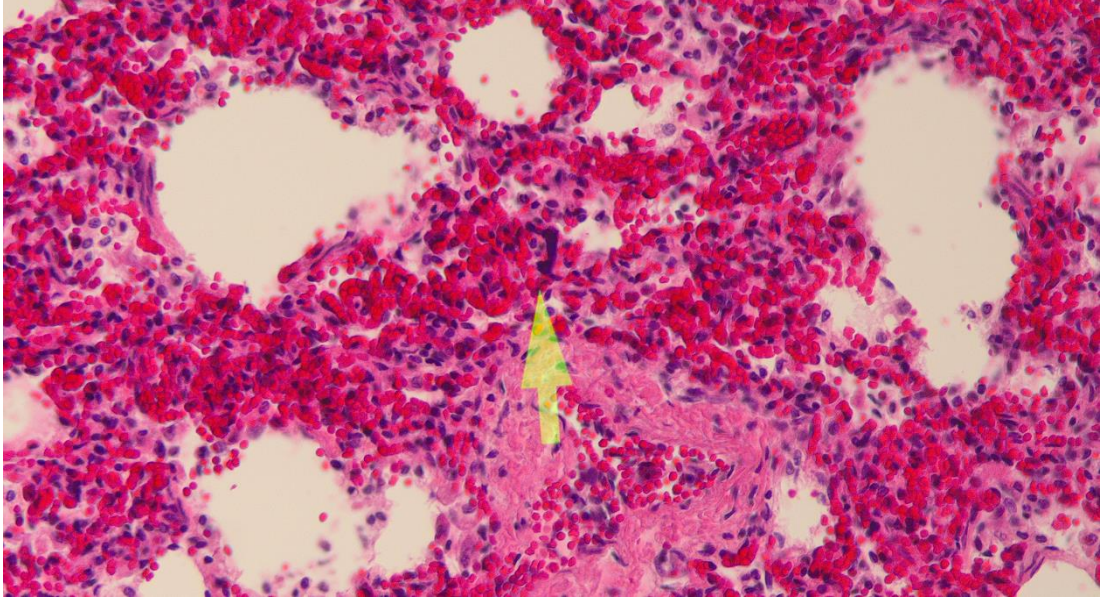
b : Ki-Kare test/Fisher's Exact Test

Tablo 9: Kontrol grubundaki vakalarda ARDS olanlar ile olmayanların MK özelliklerinin karşılaştırması

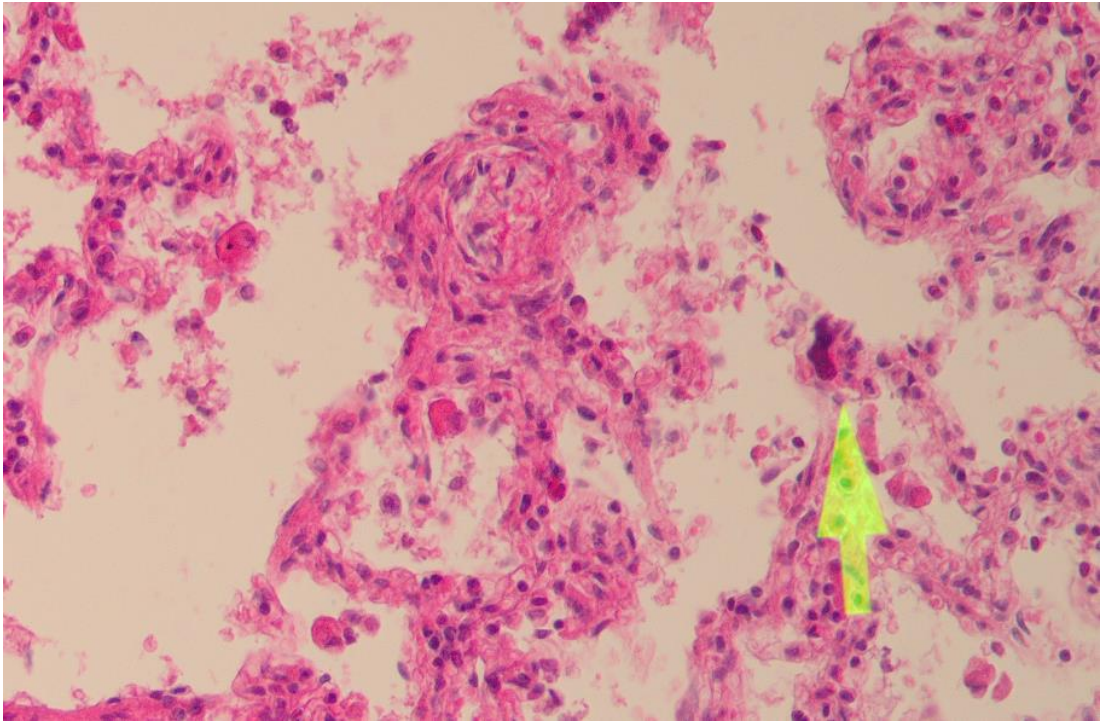
Saptanan megakaryositlerin tipik morfolojik görünümde olanları arasından seçilen örnek fotoğraflar şekilde görülmektedir. (Resim 3-8)



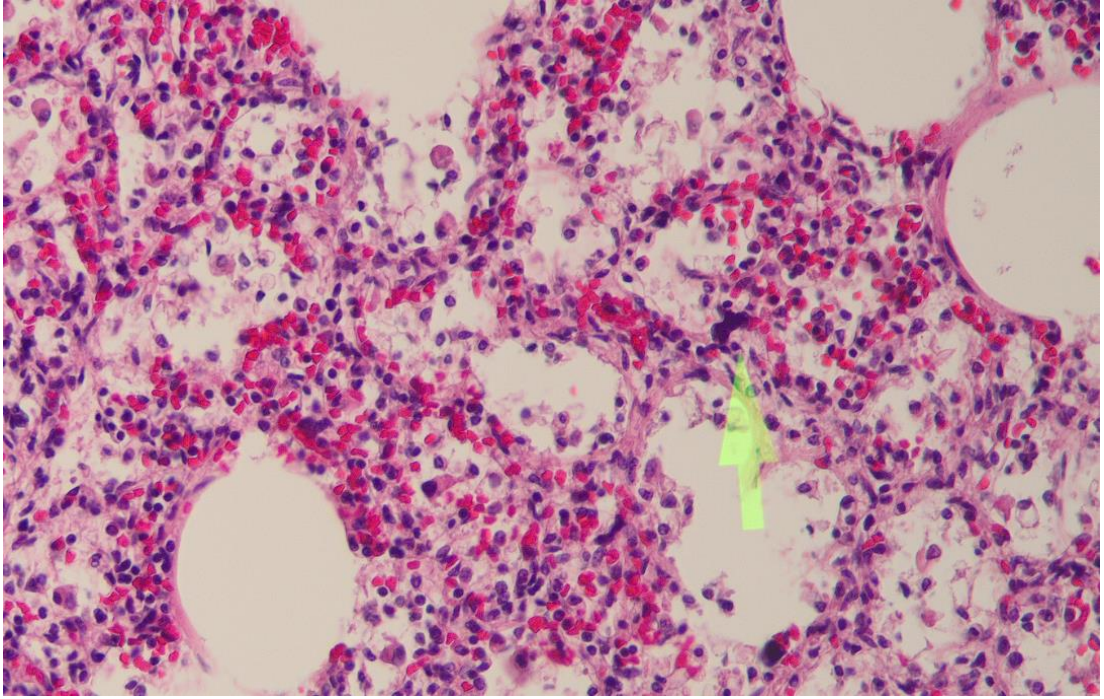
Resim 3: Akciğer kapiller damarlarında yer alan megakaryosit. (Sarı ok ile gösterilmiştir.) H&E boyama 200x büyütme.



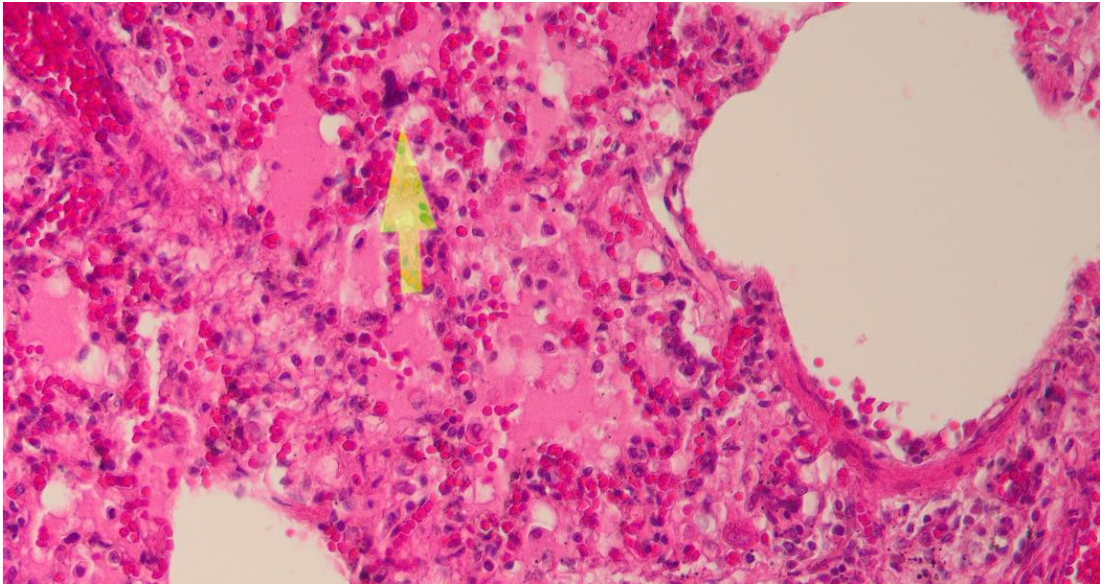
Resim 4: Akciğer kapiller damarlarında yer alan megakaryosit. (Sarı ok ile gösterilmiştir.) H&E boyama 200x büyütme.



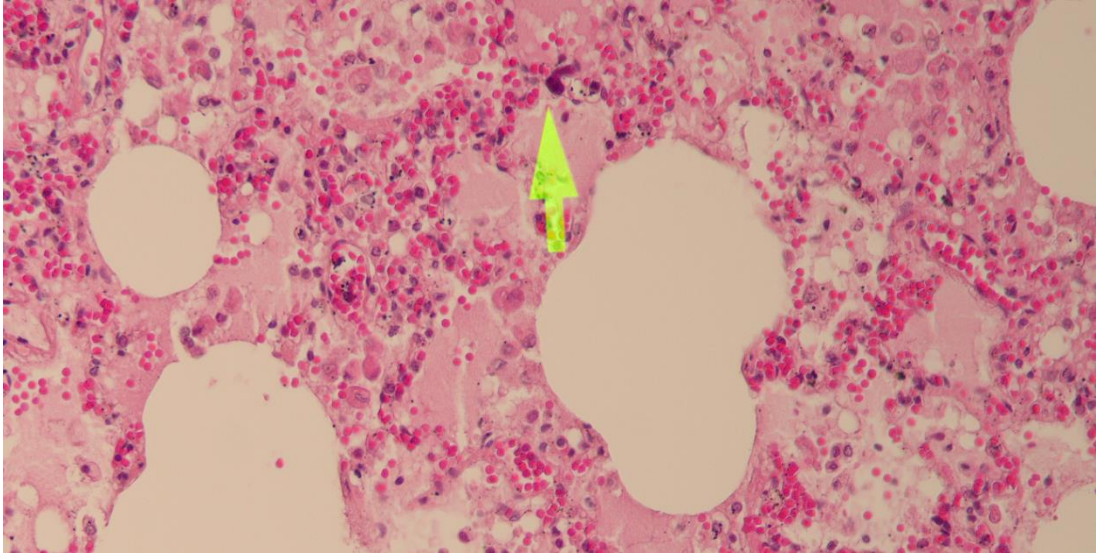
Resim 5: Akciğer kapiller damarlarında yer alan megakaryosit. (Sarı ok ile gösterilmiştir.) H&E boyama 200x büyütme.



Resim 6: Akciğer kapiller damarlarında yer alan megakaryosit. (Sarı ok ile gösterilmiştir.) H&E boyama 200x büyütme.



Resim 7: Akciğer kapiller damarlarında yer alan megakaryosit. (Sarı ok ile gösterilmiştir.) H&E boyama 200x büyütme.



Resim 8: Akciğer kapiller damarlarında yer alan megakaryosit. (Sarı ok ile gösterilmiştir.) H&E boyama 200x büyütme.

TARTIŞMA

ABÖS, 1 yaş altı bebeklerin uyku sırasında ortaya çıkan, ayrıntılı anamnez, olay yeri incelemesi ve otopsiye rağmen nedeni belirlenemeyen ani ve beklenmedik ölümü olarak tanımlanmaktadır (197). Gelişmiş ülkelerde prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı hastalıklar ve konjenital anomalilerden sonra bebek ölümlerinde üçüncü sırada yer almakta olup postneonatal (28 gün-1 yaş) bebek ölümlerinin birincil nedenidir (4). ABÖS'ün ortaya çıkış mekanizması halen açığa kavuşmamış olsa da, etiolojisinin aydınlatılması için birtakım teoriler öne sürülmüş, risk faktörleri belirlenmiştir. Son yıllarda, kardiyak aritmi nedenli ani ölüm mekanizması, ABÖS etiyojisi açısından popülerlik kazanmıştır (128–130).

Megakaryositler, hemostaz ve trombozda merkezi rollere sahip olan trombosit progenitörleridir. Postmortem dokuda ekstrameduller megakaryosit varlığına sıklıkla rastlanılmakta olup, en sık görüldüğü yerin akciğer dokusu olduğu bilinmektedir. Aabo ve Hansen tarafından yürütülen 365 tıbbi hastane otopsi ile önceden sağlıklı olan ve aniden ölen 21 adli otopsiyi içeren bir çalışmada, vakaların %94'ünde (hastane serilerinin %95'i ve adli serilerin %67'si) intravasküler MK'ler bulunmuştur. Bu

MK'ler ağırlıklı olarak akciğerlerde ve çok nadiren incelenen diğer organlarda (dalak, karaciğer ve böbrek) bulunmuştur (170).

Bazı klinikopatolojik durumların trombosit tüketimini arttırarak megakaryositopoez ve trombositopoezin uyarılmasını sağlayarak MK'lerin olgunlaşma oranını arttırdığı ve dolaşımdaki MK sayısında artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu artış, akut enfeksiyonlar, karaciğer yetmezliği, kanser, şok ve tromboembolizm durumlarında artan sayıda pulmoner MK görülmesine yol açmaktadır. Birçok çalışma, akciğer MK sayılarının inflamasyon ve yaralanma sırasında arttığını gösteren ikna edici kanıtlar tanımlamıştır (170,198,199). MK'lerin, koronavirüs hastalığı COVID-19, ARDS, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner fibrozis ve akciğer kanseri dahil olmak üzere pnömoni gibi akciğer hastalıklarının ilerlemesinde rol oynadığı giderek daha fazla dikkat çekmiştir (200). Akciğer MK sayılarının birçok inflamatuvar ve enfektif hastalıkla ilişkisi araştırılmışsa da, ani bebek ölümü sendromu ile akciğerdeki megakaryosit varlığı ve sayısının araştırıldığı bir çalışma literatürde yer almamaktadır.

Çalışmamızda ABÖS'ün; ani kardiyak aritmi nedenli ölüm benzeri, ölümün çok hızlı gerçekleştiği ve agonal dönemin çok kısa sürdüğü bir mekanizmaya sahip olduğu hipotezinden hareketle, ABÖS şüphesi olan infantlarda şokun neden olduğu histopatolojik değişikliklerin meydana gelip gelmediği araştırılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen ABÖS olgularının %42.9'unun akciğer alveoler kılcal damarların lümeninde megakaryosit varlığı saptanmıştır. Vakaların %17'sinde yalnızca 1 MK, vakaların %17'sinde ise 2 MK görülmüştür. Örneklerin %8,5'inde MK sayısının 2'den fazla olduğu görülmüştür. Olgularda megakaryositlerin seyrekliği; ABÖS şüphesi olan olgularda şok tablosunun meydana gelmesine izin verecek kadar süre geçmediğini, ABÖS'ün -kardiyak aritmi nedeniyle ölüm gibi- agonal dönemin çok kısa olduğu ani bir ölümden kaynaklandığının varsayılabileceğini göstermektedir.

Öte yandan ABÖS ve kontrol grubundaki vakaların MK varlığı oranları ve MK sayıları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır; fakat megakaryosit sayılarına bakıldığında kontrol vakalarında klinik olarak daha fazla olduğu görülmüştür (İki vakada 6 MK ve bir vakada 20 MK saptandı). Vaka sayısının az olması çalışmamızın

bir kısıtlılığı olup; daha geniş serilerde megakaryosit sayılarının incelenmesi halinde sayısal açıdan anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Çoğu tıbbi öğretide trombositleri, trombozun kemik iliği megakaryosit kaynaklı hücrel araçları olarak sunmaktadır. Ancak trombositler ek olarak doku hasarına ve patojenlere verilen yanıtlarda doğrudan rol alan, bağışıklık sisteminin kritik bir parçasıdır (177). Farklı çalışmalar, 30 insan nekropsisinde akciğerde 14 ila 65 MK/cm² yoğunlukla intrapulmoner megakaryositleri kaydetmiştir (201). Birkaç çalışma, adli nekropsilerle karşılaştırıldığında (tipik olarak travmatik, 4 MK/cm²) hastalık nekropsilerinde akciğerlerde megakaryosit yoğunluğunda (37 MK/cm²) bir artış ve önemli ölçüde daha yüksek sayıda megakaryosit gözlemlenmiştir (198). Kardiyovasküler veya solunum hastalığı olanlarda, megakaryosit sayısı da önemli ölçüde artmıştır (170,198). Brill ve Halpern (201) tarafından yapılan bir çalışma, otopsilerdeki megakaryositlerin sıklığını araştırmış ve tüm akciğer örneklerinde megakaryositlerinin mevcut olduğunu bulmuştur; ancak, dalak, karaciğer, böbrek ve kalp dahil olmak üzere inceledikleri diğer organlar için bu bulguyu tekrarlayamamıştır. Bu veriler, megakaryositlerin akciğerde yapısal olarak bulunduğunu ve sayılarının hastalık sırasında arttığını güçlü bir şekilde göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon veya infantlar üzerinde akciğer megakaryositlerinin rolüne ilişkin yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Fareler üzerinde yapılan moleküler çalışmalar, yeni doğmuş farelerin pulmoner MK'lerinde yüksek bir MHC II ve ICAM-1 ekspresyonu olmadığını, bu da pulmoner MK'lerin immünofenotipinin çevrenin etkisi altında ortaya çıkabileceğini göstermektedir (202,203). Hematopoiez için stabil ve bağışıklığı baskılayıcı bir mikro ortam sağlayan kemik iliğinden farklı olarak, akciğer dokusu sürekli olarak patojenler tarafından tehdit edilmektedir (204). Akciğer ve kemik iliği MK'leri arasında farklı immünofenotiplerin olmasının nedeninin bu olabileceği düşünülmektedir. (200) Bu bilgiler ışığında, infantlarda akciğer MK'lerinin farklı bir davranışa sahip olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Çalışmamızda ABÖS ve kontrol vakalarının MK sayıları arasında anlamlı fark bulunmamış olması da, infantlarda akciğer megakaryositlerinin farklı davranış sergilemesinden kaynaklanabilir. Konunun aydınlatılması için infant patolojisi ile ilgili çalışmalara ve daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır.

Hem kemik iliği hem de akciğer megakaryositleri için bağışıklık rollerine ilişkin anlayışımız, büyük ölçüde tanımlayıcı analizlerle sınırlı kalmaktadır (177). Çok sayıda çalışma, RNAseq ve tek hücreli RNA sekanslama verilerine dayalı olarak akciğer megakaryositlerinin immün-farklılaşmış bir fenotipini göstermiştir (180,188,205). Bununla birlikte, akciğer megakaryositlerinin belirli hastalık süreçlerinde bağışıklık tepkilerine ne ölçüde katkıda bulunabileceğine ilişkin birçok soru devam etmektedir. Akciğer megakaryositleri, dış çevre ile bir arayüzdedir ve bu nedenle sağlıklı koşullarda immün toleransın sürdürülmesinde ek rollere sahip olabilir, ancak bu potansiyel işlevler henüz keşfedilmemiştir.

Akciğer megakaryositlerinin hastalıktaki rolü önemli bir çalışma alanı sunmaktadır. Yapılan çalışmalar, pulmoner megakaryositlerin akciğer megakaryositlerine kıyasla birçok immünomodülatör molekülü daha yüksek seviyelerde eksprese ettiğini göstermiştir (180,188,205). Megakaryositler, doğal ve adaptif bağışıklık sistemi ve ayrıca hematopoietik gelişim için önemli olan çok sayıda sitokin ve kemokin içermektedir (180,188,205–212).

Mevcut veriler, akciğer ve kemik iliği megakaryositlerinin, benzer hücre belirteçleri ve trombosit üretim kapasitesi dahil olmak üzere birçok benzer özelliği paylaştığını, ancak akciğer megakaryositlerinin, onları kemik iliği muadillerinden ayıran immün hücre özelliklerine ve yeteneklerine sahip olduğunu göstermektedir. Akciğer megakaryositlerinin bağışıklık hücreleri olarak daha fazla araştırılmasının yanı sıra akciğer megakaryositlerinin trombosit bağışıklık fonksiyonlarını nasıl şekillendirebileceğinin araştırılması, çeşitli hastalıkların anlaşılmasında verimli bir araştırma alanı olacaktır (177).

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, ABÖS ve kontrol grubundaki vakaların yaşlarının ay cinsinden farklı olmasıdır. ABÖS grubundaki hastaların yaşları ay cinsinden kontrol grubuna kıyasla daha büyük bulunmuştur. Bunun nedeni, kontrol olarak seçilen 0-12 aylık vakaların büyük bölümünün doğal tıbbi nedenlerle ölümünün gerçekleştiği ve yaşamın ilk 1 yılında en sık ölüm sebebinin konjenital anomaliler olmasıdır. Konjenital anomaliler çoğunlukla yaşamın ilk günlerinden itibaren bulgu verir ve ilk 1 hafta içerisinde ölümle sonuçlanır. Dastgiri ve arkadaşları tarafından yapılan vaka serisinde, konjenital anomali ile canlı doğan tüm bebeklerin 1. hafta, 1.

yaş ve 5. yaş sonuna kadar yaşama oranları sırasıyla %94, %89 ve %88 olarak bulunmuştur (213) Bu durum, vaka ve kontroller arasında yaş dağılımının homojen olmamasına neden olmuştur. ABÖS hakkında geçmişte yapılan vaka-kontrol çalışmalarına bakıldığında, ABÖS-dışı, doğal ölüm olmayan kontrol vakası bulmanın zorluğu göz önündedir. Bu kriterleri karşılayan vakalar ancak yaşamın ilk 1 yılında kaza veya cinayet sebebiyle ölen bebekler olabileceğinden, ulaşılabilen hasta sayısı kısıtlı olmaktadır. Dettmeyer ve arkadaşlarının miyokardit ve ABÖS arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çok merkezli çalışmada, kontrol grubu olarak doğal olmayan pediatrik ölüm vakaları kullanılmıştır (130). Krous ve arkadaşları tarafından solunum yolu inflamasyonu ile üst solunum yolu enfeksiyonu ve postmortem kültür sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada ise kontrol grubu olarak kazaların ve yaralanmaların neden olduğu ani bebek ölümleri dahil edilmiştir (149). Yazarlar ideal yaklaşımın, kıyaslama amacıyla önceden sağlıklı olduğu bilinen, kaza veya yaralanma neticesinde meydana gelen ani infant ölümlerin incelenmesi olduğu görüşündedir. Bu şekilde, altta yatan hastalığın bulguları interfere etmesi önlenmiş olacaktır.

Çalışmamızın temel hipotezinin araştırılmasına yönelik olarak yapılan megakaryosit sayımının yanısıra, vakaların demografik özellikleri ve yatış pozisyonları da karşılaştırılmıştır. Mooney ve arkadaşları ABÖS vakalarının en sık 2-4 ay arasında görüldüğünü bildirmiştir (5). Çalışmamızda ise ABÖS en sık 1 aylık bebeklerde görülmüş olup görülme oranının 1-4. aylar arası kümelenme eğiliminde olduğu bulunmuştur. Peterson tarafından yapılan araştırmada da çalışmamızla uyumlu biçimde, ABÖS riskinin 1-4 aylık bebeklerde ve kış aylarında en fazla olduğu görülmüştür (214). ABÖS şüphesi olan vakaların %71'i erkek olup, erkek cinsiyetin ABÖS için bir risk faktörü olduğu bilgisini doğrulamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar ABÖS'ün mevsimsel bir dağılım gösterdiğini, sonbahar-kış aylarında doğan (101) ve sonbahar-kış aylarında ölen (102) bebeklerde ABÖS görülme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmada da ölüm özellikleri açısından benzer bir dağılım söz konusudur. ABÖS şüphesi ile ölen bebeklerin %34,3 ile en sık kış aylarında ve bunu takiben %26,7 ile sonbahar aylarında öldüğü saptanmıştır. Doğum özellikleri açısından ise farklı olarak sonbaharın başı çektiği, devamında ilkbaharın geldiği görülmektedir. Douglas ve arkadaşları, Şubat-Mayıs aylarında doğan bebeklerde ABÖS riskinin, Ağustos-Kasım aylarında

doğanlara göre üçte bir oranında azaldığını ortaya çıkarmıştır. Ölümün mevsimsel olarak görülme sıklığı, Eylül ayında doğanlar için Nisan ayına göre iki kat daha fazla bulunmuştur. Mayıs-Haziran aylarında doğanların, Kasım-Nisan aylarında doğanlardan ortalama altı hafta daha uzun yaşadıkları görülmüştür (215). Bizim çalışmamızda ise ilkbahar, yaz, sonbahar ve kış aylarında doğan vakaların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Geçmişte yapılan vaka-kontrol çalışmaları, yüz üstü ve yan yatmanın sırt üstü yatış pozisyonuna göre bir risk faktörü oluşturduğunu saptamış ve bebekleri sırt üstü yatırmanın yaygınlaşması ile ABÖS vakalarında azalma meydana geldiği görülmüştür. Çalışmamızda yatış pozisyonu hakkında otopsi raporlarından bilgi edinilebilen vakalardan %60,9'unun sırt üstü, %39,1'inin yüz üstü yatar vaziyette ölü bulunduğu saptanmıştır. Bu bulgu yaygın kabul gören görüş ile uyumlu olmamakla birlikte, çalışmada vaka sayısının az olmasının kısıtlayıcılığı akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, yatış pozisyonuna dair bilginin bebekleri ölü bulan bakım verenleri tarafından verilmiş olduğu, güvenilirliğinin sorgulanabilirliği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Evde sigara içilip içilmediği ve anne sütü alınıp alınmadığına dair veriye ulaşılan vakaların %64.3'ünde evde sigara kullanımı olduğu, %58'inin anne sütü almadığı saptanmıştır. Sonuçlar, yaşanan ortamda tütün dumanı maruziyetinin ABÖS için bir risk faktörü ve emzirmenin ABÖS'ten koruyucu olduğu bilgisi ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, ABÖS şüphesi olan vakalar içerisinde resüsitasyon yapıp yapılmadığı bilgisine ulaşılan olgular arasında da megakaryosit sayısı açısından bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Buradaki amaç, resüsitasyon prosedürlerinin uzamış şok ile ilişkili olabileceğinin irdelenmesidir. Resüsitasyon, doğrudan şokla sonuçlanan bir girişim değildir; amacı, normal dolaşımı ve solunumu eski haline getirmektir. Şok, resüsitasyonun kendisinin doğrudan bir sonucu olmaktan ziyade tipik olarak kardiyak arrest veya solunum yetmezliğinin altında yatan nedene bağlıdır. Öte yandan şok, resüsitasyon sırasında veya sonrasında meydana geldiği takdirde, agoni süresinin uzaması ile sonuçlanacağından, şok tablosunun histopatolojik delillerinin ortaya çıkmasına zaman tanımaktadır. Bu düşünceden hareketle resüsitasyon uygulanan ve

uygulanmayan vakaların megakaryosit sayıları karşılaştırılmış, ne var ki, megakaryosit sayıları ve görülme oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Postneonatal bebek ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olan ABÖS etiyojisinin aydınlatılması halen adli tıp alanında en çok çalışılan konular arasında yer almaktadır.

ABÖS'ün altında yatan mekanizmanın ortaya çıkarılması için günümüze dek pek çok çalışma yapılmış olup, bu alanda çalışmalar halen devam etmektedir. Son dönemlerde kardiyak aritminin ABÖS nedeni olabileceği üzerine çalışmalar dikkat çekmektedir. ABÖS'ün kardiyak aritmi gibi çok hızlı ölüme neden olan ve agoni döneminin çok kısa sürdüğü mekanizmalardan ileri geldiği hipotezinden hareketle, çalışmamızda ABÖS şüphesi olan vakalarda şok tablosunda görülen histopatolojik bulguların yer almayacağı öngörülmüş, bu önermeyi test etmek için akciğer megakaryosit sayıları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Literatürde ABÖS şüphesi olan vakaların alveolar kapillerlerinde megakaryosit sayısı ve bu vakalarda şok tablosunun ciddiyetine ilişkin bir araştırmaya rastlanmamış olması çalışmamızı önemli kılmaktadır. Yapılan mikroskopik incelemeler ve istatistiksel analiz sonucunda vakaların yarısından çoğunda megakaryosit varlığı saptanmamıştır. ABÖS vakaları ve kontrol grubunun akciğer MK sayıları arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, küçük örneklem boyutu çalışmamızın sonuçlarını sınırlamakta olup daha geniş seriler üzerinde yapılacak çalışmalar sonunda daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Pediyatrik popülasyon veya infantlar üzerinde şok ve özellikle akciğerlerdeki megakaryositler arasındaki ilişki üzerine literatürde oldukça sınırlı sayıda çalışma yer almakta olup, infantlarda ve daha büyük vaka serileri ile yapılacak araştırmalar bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi açısından yardımcı olacaktır.

Öneriler;

Daha fazla merkezin dahil edileceği, daha fazla vaka sayısı ile yapılacak çalışmalar ile, ABÖS şüphesi olan vakalarda akciğer megakaryosit sayılarının varlığı açısından daha tatmin edici sonuçlar elde edilebilir.

Megakaryosit sayılarının araştırılması ile eş zamanlı olarak vakalardaki miyokardit, kardiyomiyopati, ileti sistemi bozuklukları birlikte araştırılarak, miyokardit-ABÖS ilişkisi açısından anlamlı sonuçlara varılabilir.

Infantlarda şok histopatolojisinin ve akciğer MK embolisi davranışının erişkindekine benzer olup olmadığının tespiti için yapılacak çalışmalar, ABÖS histopatolojik bulgularını yorumlamada katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: A definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004.
2. Beckwith JB. Defining the sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;
3. Hymel KP, Block RW, Hibbard RA, Jenny C, Kellogg ND, Spivack BS, et al. Distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities. *Pediatrics*. 2006;
4. Weber MA, Hartley JC, Ashworth MT, Malone M, Sebire NJ. Virological investigations in sudden unexpected deaths in infancy (SUDI). *Forensic Sci Med Pathol*. 2010;
5. Mooney JA, Helms PJ, Jolliffe IT. Higher incidence of SIDS at weekends, especially in younger infants. *Arch Dis Child*. 2004;
6. Kattwinkel J, Brooks JG, Keenan ME, Malloy M, Willinger M, Scheers NJ. Changing concepts of sudden infant death syndrome: Implications for infant sleeping environment and sleep position. *Pediatrics*. 2000.
7. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2008 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2012;
8. Scheers-Masters JR, Schootman M, Thach BT. Heat stress and sudden infant death syndrome incidence: a United States population epidemiologic study. *Pediatrics*. 2004;
9. Carolan PL, Moore JR, Luxenberg MG. Infant Sleep Position and the Sudden Infant Death Syndrome: A Survey of Pediatric Recommendations. *Clin Pediatr (Phila)*. 1995;
10. Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: Stabilization of rates requires further action. *Pediatrics*. 2008.

11. Deleş B. A Preventable Syndrome : Sudden Infant Death Syndrome
Önlenebilir Bir Sendrom : Ani Bebek Ölümü Sendromu. 2019;2(2):65–71.
12. Karabulut A, Utku Y. Denizli İli Bebek Ölümleri: Ardışık Dört Yıllık
Değerlendirilmesi. Pamukkale Tıp Derg. 2010;(2):64–8.
13. Çatak B, Öner C. Do Infant Death Causes Change? A Database Originated
Cross-Sectional Study. Turkish J Fam Med Prim Care. 2019;
14. Yıldız S, Özdemir ME, Benli AR Investigation of Causes of Infant Death in
Kayseri Province in 2017. Turkish J Fam Med Prim Care. 2020;
15. Mitchell EA, Scragg R, Stewart AW, Becroft DM, Taylor BJ, Ford RP, et al.
Results from the first year of the New Zealand cot death study. N Z Med J.
1991;
16. Ponsonby A-L, Dwyer T, Gibbons LE, Cochrane JA, Wang Y-G. Factors
Potentiating the Risk of Sudden Infant Death Syndrome Associated with the
Prone Position. N Engl J Med. 1993;
17. Dwyer T, Ponsonby A-L, Gibbons LE, Newman NM. Prone sleeping position
and SIDS: Evidence from recent case-control and cohort studies in Tasmania.
J Paediatr Child Health. 1991;
18. Irgens LM, Markestad T, Baste V, Schreuder P, Skjaerven R, Oyen N.
Sleeping position and sudden infant death syndrome in Norway 1967-91. Arch
Dis Child. 1995;
19. Taylor JA, Krieger JW, Reay DT, Davis RL, Harruff R, Cheney LK. Prone
sleep position and the sudden infant death syndrome in King County,
Washington: A case-control study. J Pediatr. 1996;
20. Fleming PJ, Gilbert R, Azaz Y, Berry PJ, Rudd PT, Stewart A, et al.
Interaction between bedding and sleeping position in the sudden infant death
syndrome: A population based case-control study. Br Med J. 1990;
21. Carpenter RG, Shaddick CW. Role of Infection, Suffocation, and Bottle-
Feeding in Cot Death; an Analysis of Some Factors in the Histories of 110

- Cases and Their Controls. *Br J Prev Soc Med.* 1965;19:1–7.
22. Hauck FR, Herman SM, Donovan M, Iyasu S, Moore CM, Donoghue E, et al. Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: The Chicago infant mortality study. *Pediatrics.* 2003;
 23. Li DK, Petitti DB, Willinger M, McMahon R, Odouli R, Vu H, et al. Infant sleeping position and the risk of sudden infant death syndrome in California, 1997-2000. *Am J Epidemiol.* 2003;
 24. Fleming PJ, Blair PS, Bacon C, Bensley D, Smith L, Taylor E, et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: Results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *Br Med J.* 1996;
 25. Kanetake J, Aoki Y, Funayama M. Evaluation of rebreathing potential on bedding for infant use. *Pediatr Int.* 2003;
 26. Kemp JS, Livne M, White DK, Arfken CL. Softness and potential to cause rebreathing: Differences in bedding used by infants at high and low risk for sudden infant death syndrome. *J Pediatr.* 1998;
 27. Patel AL, Harris K, Thach BT. Inspired CO₂ and O₂ in sleeping infants rebreathing from bedding: Relevance for sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol.* 2001;
 28. Tuffnell CS, Petersen SA, Wailoo MP. Prone sleeping infants have a reduced ability to lose heat. *Early Hum Dev.* 1995;
 29. Wong FY, Witcombe NB, Yiallourou SR, Yorkston S, Dymowski AR, Krishnan L, et al. Cerebral oxygenation is depressed during sleep in healthy term infants when they sleep prone. *Pediatrics.* 2011;
 30. Yiallourou SR, Walker AM, Horne RSC. Prone sleeping impairs circulatory control during sleep in healthy term infants: Implications for SIDS. *Sleep.* 2008;
 31. Horne RSC, Ferens D, Watts AM, Vitkovic J, Lacey B, Andrew S, et al. The

- prone sleeping position impairs arousability in term infants. *J Pediatr.* 2001;
32. Colvin JD, Collie-Akers V, Schunn C, Moon RY. Sleep environment risks for younger and older infants. *Pediatrics.* 2014;
 33. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: Review of the epidemiological evidence. *Thorax.* 1997;
 34. Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, Smith I, Bacon C, Taylor E, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: Results from 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *Br Med J.* 1996;
 35. Haglund B. Cigarette smoking and sudden infant death syndrome: Some salient points in the debate. In: *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement.* 1993.
 36. Mitchell EA, Ford RPK, Stewart AW, Taylor BJ, Becroft DMO, Thompson JMD, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 1993;
 37. Klonoff Cohen HS, Edelstein SL, Lefkowitz ES, Srinivasan IP, Kaegi D, Chang JC, et al. The Effect of Passive Smoking and Tobacco Exposure Through Breast Milk on Sudden Infant Death Syndrome. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;
 38. MacDorman MF, Cnattingius S, Hoffman HJ, Kramer MS, Haglund B. Sudden infant death syndrome and smoking in the United States and Sweden. *Am J Epidemiol.* 1997;
 39. Schoendorf KC, Kiely JL. Relationship of sudden infant death syndrome to maternal smoking during and after pregnancy. In: *Pediatrics.* 1992.
 40. Haglund B, Cnattingius S. Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome: A population-based study. *Am J Public Health.* 1990;
 41. Liebrechts-Akkerman G, Lao O, Liu F, Van Sleuwen BE, Engelberts AC, L'Hoir MP, et al. Postnatal parental smoking: An important risk factor for SIDS. *Eur J Pediatr.* 2011;
 42. Fifer WP, Fingers S Ten, Youngman M, Gomez-Gribben E, Myers MM.

- Effects of alcohol and smoking during pregnancy on infant autonomic control. *Dev Psychobiol.* 2009;
43. Richardson HL, Walker AM, Rosemary SC. Maternal smoking impairs arousal patterns in sleeping infants. *Sleep.* 2009;
 44. Mitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Reviews on Environmental Health.* 2006.
 45. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the United States. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2010.
 46. Iyasu S, Randall LL, Welty TK, Hsia J, Kinney HC, Mandell F, et al. Risk factors for sudden infant death syndrome among Northern Plains Indians. *JAMA.* 2002;
 47. O'Leary CM, Jacoby PJ, Bartu A, Heather D'Antoine, Bower C. Maternal alcohol use and sudden infant death syndrome and infant mortality excluding SIDS. *Pediatrics.* 2013;
 48. L'Hoir MP, Engelberts AC, Van Well GTJ, Westers P, Mellenbergh GJ, Wolters WHG, et al. Case-control study of current validity of previously described risk factors for SIDS in the Netherlands. *Arch Dis Child.* 1998;
 49. Durand DJ, Espinoza AM, Nickerson BG. Association between prenatal cocaine exposure and sudden infant death syndrome. *J Pediatr.* 1990;
 50. Kandall SR, Gaines J, Habel L, Davidson G, Jessop D. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *J Pediatr.* 1993;
 51. Davidson Ward SL, Bautista D, Chan L, Derry M, Lisbin A, Durfee MJ, et al. Sudden infant death syndrome in infants of substance-abusing mothers. *J Pediatr.* 1990;
 52. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: Case control study.

- Lancet. 2004;
53. Vennemann MM, Hense HW, Bajanowski T, Blair PS, Complojer C, Moon RY, et al. Bed sharing and the risk of sudden infant death syndrome: Can we resolve the debate? *J Pediatr.* 2012;
 54. Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, roomsharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: A case-control study. *J Pediatr.* 2005;
 55. Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ, Platt MW, Young J, Nadin P, et al. Babies sleeping with parents: Case-control study of factors influencing the risk of the sudden infant death syndrome. *Br Med J.* 1999;
 56. Blair PS, Sidebotham P, Pease A, Fleming PJ. Bed-sharing in the absence of hazardous circumstances: Is there a risk of sudden infant death syndrome? An analysis from two case-control studies conducted in the UK. *PLoS One.* 2014;
 57. Sofas and Infant Mortality. *Pediatrics.* 2014;
 58. Horne RSC. Sudden infant death syndrome: current perspectives. *Internal Medicine Journal.* 2019.
 59. Carpenter R, McGarvey C, Mitchell EA, Tappin DM, Vennemann MM, Smuk M, et al. Bed sharing when parents do not smoke: Is there a risk of SIDS? An individual level analysis of five major case-control studies. *BMJ Open.* 2013;
 60. Blair PS, Sidebotham P, Evason-Coombe C, Edmonds M, Heckstall-Smith EMA, Fleming P. Hazardous cosleeping environments and risk factors amenable to change: Case-control study of SIDS in south west England. *BMJ.* 2009;
 61. Mitchell EA, Blair PS. SIDS prevention: 3000 lives saved but we can do better. *N Z Med J.* 2012;
 62. Thach BT, Rutherford GW, Harris K. Deaths and Injuries Attributed to Infant Crib Bumper Pads. *J Pediatr.* 2007;
 63. Scheers N, Woodard DW, Thach BT. Crib Bumpers Continue to Cause Infant Deaths: A Need for a New Preventive Approach. *J Pediatr.* 2016;

64. Blair PS, Mitchell EA, Heckstall-Smith EMA, Fleming PJ. Head covering - A major modifiable risk factor for sudden infant death syndrome: A systematic review. *Archives of Disease in Childhood*. 2008.
65. Alm B, Wennergren G, Möllborg P, Lagercrantz H. Breastfeeding and dummy use have a protective effect on sudden infant death syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2016.
66. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2004;
67. Mitchell EA, Stewart AW, Crampton P, Salmond C. Deprivation and sudden infant death syndrome. *Soc Sci Med*. 2000;
68. Getahun D, Amre D, Rhoads GG, Demissie K. Maternal and obstetric risk factors for sudden infant death syndrome in the United States. *Obstet Gynecol*. 2004;
69. Hoffman HJ, Hillman LS. Epidemiology of the sudden infant death syndrome: Maternal, neonatal, and postneonatal risk factors. *Clinics in Perinatology*. 1992.
70. Vennemann MMT, Findeisen M, Butterfaß-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Köpcke W, et al. Modifiable risk factors for SIDS in Germany: Results of GeSID. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2005;
71. Malloy MH, Hoffman HJ. Prematurity, sudden infant death syndrome, and age of death. *Pediatrics*. 1995;
72. Sowter B, Doyle LW, Morley CJ, Altmann A, Halliday J. Is sudden infant death syndrome still more common in low birthweight infants in the 1990s? *Med J Aust*. 1999;
73. Malloy MH. Prematurity and sudden infant death syndrome: United States 2005-2007. *J Perinatol*. 2013;
74. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy

- infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 2001;
75. Øyen N, Markestad T, Skjærven R, Irgens LM, Helweg-Larsen K, Alm B, et al. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: The nordic epidemiological SIDS study. *Pediatrics*. 1997;
 76. Gillies D, Wells D, Bhandari AP. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;
 77. Hauck FR, Thompson JMD, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2011.
 78. Thompson JMD, Tanabe K, Moon RY, Mitchell EA, McGarvey C, Tappin D, et al. Duration of breastfeeding and risk of sids: An individual participant data meta-Analysis. *Pediatrics*. 2017.
 79. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics*. 2005.
 80. Li DK, Willinger M, Petitti DB, Odouli R, Liu L, Hoffman HJ. Use of a dummy (pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome (SIDS): Population based case-control study. *Br Med J*. 2006;
 81. Yiallourou SR, Poole H, Prathivadi P, Odoi A, Wong FY, Horne RSC. The effects of dummy/pacifier use on infant blood pressure and autonomic activity during sleep. *Sleep Med*. 2014;
 82. Tonkin SL, Vogel SA, Gunn AJ. Upper airway size while sucking on a pacifier in an infant with micrognathia. *J Paediatr Child Health*. 2008;
 83. Franco P, Scaillet S, Wermenbol V, Valente F, Groswasser J, Kahn A. The influence of a pacifier on infants' arousals from sleep. *J Pediatr*. 2000;
 84. Weiss PPW, Kerbl R. The relatively short duration that a child retains a pacifier in the mouth during sleep: Implications for sudden infant death syndrome. *Eur J Pediatr*. 2001;

85. Kair LR, Kenron D, Etheredge K, Jaffe AC, Phillipi CA. Pacifier restriction and exclusive breastfeeding. *Pediatrics*. 2013;
86. Vennemann MMT, Höffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*. 2007.
87. Kuhnert R, Schlaud M, Poethko-Müller C, Vennemann M, Fleming P, Blair PS, et al. Reanalyses of case-control studies examining the temporal association between sudden infant death syndrome and vaccination. *Vaccine*. 2012;
88. Scragg RKR, Mitchell EA, Stewart AW, Ford RPK, Taylor BJ, Hassall IB, et al. Infant room-sharing and prone sleep position in sudden infant death syndrome. *Lancet*. 1996;
89. Blair PS, Platt MW, Smith IJ, Fleming PJ. Sudden Infant Death Syndrome and the time of death: Factors associated with night-time and day-time deaths. *Int J Epidemiol*. 2006;
90. American Academy of Pediatrics. AAP Policy Statement: SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2016 Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment Task Force On Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics*. 2016;
91. Infant S, Syndrome D. Sudden infant Death Syndrome: a guide for professionals. Lullaby Trust. 2013;
92. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, Sauerland C, Mitchell EA. Sleep environment risk factors for sudden infant death syndrome: The German sudden infant death syndrome study. *Pediatrics*. 2009;
93. Mitchell EA. Risk factors for SIDS. *BMJ (Online)*. 2009.
94. Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*. 2006.
95. NICHD. Infant Sleep Position and SIDS: Questions and Answers for Health Care Providers. 2007;20.

96. Kemp JS, Thach BT. Sudden Death in Infants Sleeping on Polystyrene-Filled Cushions. *N Engl J Med*. 1991;
97. Kinney HC, Thach BT. The Sudden Infant Death Syndrome Definition and Incidence of SIDS. *N Engl J Med*. 2009;
98. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: The triple-risk model. *Neonatology*. 1994;
99. Moon RY, Fu LY. Sudden infant death syndrome. *Pediatrics in Review*. 2007.
100. Harper RM, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic functions: Implications for sudden infant death syndrome. In: *Respiration Physiology*. 2000.
101. Horne RSC, Witcombe NB, Yiallourou SR, Scaillet S, Thiriez G, Franco P. Cardiovascular control during sleep in infants: Implications for Sudden Infant Death Syndrome. *Sleep Medicine*. 2010.
102. Franco P, Kato I, Richardson HL, Yang JSC, Montemitro E, Horne RSC. Arousal from sleep mechanisms in infants. *Sleep Medicine*. 2010.
103. Stray-Pedersen A, Vege Å, Opdal SH, Moberg S, Rognum TO. Surfactant protein A and D gene polymorphisms and protein expression in victims of sudden infant death. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2009;
104. Le Cam-Duchez VL, Coquerel A, Chevallier F, Vaz E, Menard JF, Basset C, et al. Erythropoietin blood level is increased in sudden infant death. *Biol Neonate*. 1999;
105. Butterworth J, Tennant MC. Sudden infant death syndrome: pH and lactate in brain. In: *Biochemical Society Transactions*. 1990.
106. Jones KL, Krous HF, Nadeau J, Blackbourne B, Zielke HR, Gozal D. Vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of infants who died of sudden infant death syndrome: Evidence for antecedent hypoxia. *Pediatrics*. 2003;

107. Paine SML, Jacques TS, Sebire NJ. Review: Neuropathological features of unexplained sudden unexpected death in infancy: Current evidence and controversies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2014.
108. Weese-Mayer DE, Zhou L, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, Marazita ML. Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome: A haplotype analysis. *Am J Med Genet*. 2003;
109. D Aliefendioğlu NG. Bir Bebeğin Aniden Ölümü. Sudden Death of a Baby. 2016;7(3):111–6.
110. Lavezzi AM, Corna MF, Matturri L. Neuronal nuclear antigen (NeuN): A useful marker of neuronal immaturity in sudden unexplained perinatal death. *J Neurol Sci*. 2013;
111. Sawaguchi T, Patricia F, Kadhim H, Groswasser J, Sottiaux M, Nishida H, et al. Pathological data on apoptosis in the brainstem and physiological data on sleep apnea in SIDS victims. *Early Hum Dev*. 2003;
112. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Hall ST, et al. Genetic and environmental factors affecting TNF- α responses in relation to sudden infant death syndrome. *Front Immunol*. 2015;
113. Vege, Rognum T, Scott H, Aasen A, Saugstad O. S cases have increased levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid. *Acta Pædiatrica*. 1995;
114. Blackwell CC, MacKenzie DAC, James VS, Elton RA, Zorgani AA, Weir DM, et al. Toxigenic bacteria and sudden infant death syndrome (SIDS): Nasopharyngeal flora during the first year of life. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;
115. Hight AR, Berry AM, Bettelheim KA, Goldwater PN. Gut microbiome in sudden infant death syndrome (SIDS) differs from that in healthy comparison babies and offers an explanation for the risk factor of prone position. *Int J Med Microbiol*. 2014;
116. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT Interval and the Sudden Infant Death

- Syndrome. *N Engl J Med*. 1998;
117. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2001;
 118. Towbin JA. The A, B, Cs of sudden infant death syndrome: An electrical disorder? *Heart Rhythm*. 2010.
 119. Rambaud C, Cieuta C, Canioni D, Rouzioux C, Lavaud J, Hubert P, et al. Cot death and myocarditis. *Cardiol Young*. 1992;
 120. Shatz A, Hiss J, Arensburg B. Myocarditis Misdiagnosed as Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). *Med Sci Law*. 1997;
 121. Råsten-Almqvist P, Eksborg S, Rajs J. Myocarditis and sudden infant death syndrome. *APMIS*. 2002;
 122. Thomas Aretz H. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;
 123. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation*. 1987;
 124. Dettmeyer R, Schlamann M, Madea B. Immunohistochemical techniques improve the diagnosis of myocarditis in cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int*. 1999;
 125. Dettmeyer R, Kandolf R, Schmidt P, Schlamann M, Madea B. Lymphomonocytic enteroviral myocarditis: Traditional, immunohistological and molecularpathological methods for diagnosis in a case of suspected sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int*. 2001;
 126. Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Haag C, Madea B. Coxsackie B3 myocarditis in 4 cases of suspected sudden infant death syndrome: Diagnosis by immunohistochemical and molecular-pathologic investigations. *Pathol Res Pract*. 2002;
 127. Dettmeyer R, Madea B. Sudden, Unexpected Death Related to Viral

- Myocarditis. In: Forensic Pathology Reviews. 2005.
128. Dettmeyer RB, Padosch SA, Madea B. Lethal enterovirus-induced myocarditis and pancreatitis in a 4-month-old boy. *Forensic Sci Int.* 2006;156(1):51–4.
 129. Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Padosch SA, Haag C, Kandolf R, et al. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: A prospective postmortem study. *Pediatr Res.* 2004;
 130. Dettmeyer R, Baasner A, Haag C, Bruch S, Schlamann M. Immunohistochemical and molecular-pathological diagnosis of myocarditis in cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS) - A multicenter study. *Leg Med.* 2009;
 131. Byard RW, Jensen LL. How reliable is reported sleeping position in cases of unexpected infant death? *J Forensic Sci.* 2008;
 132. Byard RW, Krous HF. Petechial hemorrhages and unexpected infant death. *Legal Medicine.* 1999.
 133. Hilton JMN. The pathology of the sudden infant death syndrome. In: *Paediatric Forensic Medicine and Pathology.* 1989.
 134. Pullar P. *The Coroner's autopsy. A guide to non-criminal autopsies for the general pathologist*, B. Knight. Churchill Livingstone, 1983.
 135. Oehmichen M, Gerling I, Meißner C. Petechiae of the Baby's Skin as Differentiation Symptom of Infanticide Versus SIDS. *J Forensic Sci.* 2000;
 136. Berry PJ. Pathological findings in SIDS. In: *Journal of Clinical Pathology.* 1992.
 137. Valdes-Dapena M. A pathologist's perspective on the sudden infant death syndrome--1991. *Pathology Annual.* 1992.
 138. Valdes-Dapena M. The sudden infant death syndrome: Pathologic findings. *Clinics in Perinatology.* 1992.
 139. Byard RW, Krous HF. Sudden infant death syndrome: Overview and update.

- Pediatric and Developmental Pathology. 2003.
140. Becroft DMO, Thompson JMD, Mitchell EA. Epidemiology of intrathoracic petechial hemorrhages in sudden infant death syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 1998;
 141. Krous HF, Nadeau JM, Byard RW, Blackbourne BD. Oronasal blood in sudden infant death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2001;
 142. Jhodie R Duncan RWB. SIDS. Sudden infant and early childhood death. The past, present and future. In: SIDS. 2018.
 143. Beckwith JB. Intrathoracic Petechial Hemorrhages: A Clue to the Mechanism of Death in Sudden Infant Death Syndrome? *Ann N Y Acad Sci.* 1988;
 144. Byard RW. Sudden infant death syndrome - a “diagnosis” in search of a disease. *Journal of Clinical Forensic Medicine.* 1995.
 145. Emery JL, Dinsdale F. Increased incidence of lymphoreticular aggregates in lungs of children found unexpectedly dead. *Arch Dis Child.* 1974;
 146. Williams AL. Tracheobronchitis and sudden infant death syndrome. *Pathology.* 1980;
 147. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol.* 2005;
 148. Guntheroth WG. Interleukin-1 as intermediary causing prolonged sleep apnea and SIDS during respiratory infections. *Med Hypotheses.* 1989;
 149. Krous HF, Nadeau JM, Silva PD, Blackbourne BD. A comparison of respiratory symptoms and inflammation in sudden infant death syndrome and in accidental or inflicted infant death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2003;24(1):1–8.
 150. Summers AM, Summers CW, Drucker DB, Hajeer AH, Barson A, Hutchinson I V. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Hum Immunol.* 2000;61(12):1270–3.

151. Yukawa N, Carter N, Ruddy G, Green MA. Intra-alveolar haemorrhage in sudden infant death syndrome: A cause for concern? *J Clin Pathol*. 1999;
152. Hanzlick R. Pulmonary hemorrhage in deceased infants: Baseline data for further study of infant mortality. *Am J Forensic Med Pathol*. 2001;
153. Berry PJ. Intra-alveolar haemorrhage in sudden infant death syndrome: A cause for concern? *Journal of Clinical Pathology*. 1999.
154. Becroft DMO, Lockett BK. Intra-alveolar pulmonary siderophages in sudden infant death: A marker for previous imposed suffocation. *Pathology*. 1997;
155. Hanzlick R, Delaney K. Pulmonary hemosiderin in deceased infants: Baseline data for further study of infant mortality. *Am J Forensic Med Pathol*. 2000;
156. Milroy CM. Munchausen syndrome by proxy and intra-alveolar haemosiderin. *Int J Legal Med*. 1999;
157. Schluckebier DA, Cool CD, Henry TE, Martin A, Wahe JW. Pulmonary siderophages and unexpected infant death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2002;
158. Byard RW, Stewart WA, Telfer S, Beal SM. Assessment of pulmonary and intrathymic hemosiderin deposition in sudden infant death syndrome. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997;
159. Forbes A, Acland P. What is the significance of haemosiderin in the lungs of deceased infants? *Medicine, Science and the Law*. 2004.
160. Weber MA, Ashworth MT, Anthony Risdon R, Malone M, Sebire NJ. The frequency and significance of alveolar haemosiderin-laden macrophages in sudden infant death. *Forensic Sci Int*. 2009;
161. Bajanowski T, Vege Å, Byard RW, Krouse HF, Arnestad M, Bachs L, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS)-Standardised investigations and classification: Recommendations. *Forensic Sci Int*. 2007;
162. Rognum TO, Arnestad M, Bajanowski T, Banner J, Blair P, Borthne A et al. Consensus on diagnostic criteria for the exclusion of SIDS. *Scand J Forensic Sci*. 2003;9:62–73.

163. Janssen W, editor. Post-mortem Changes. In: Forensic histopathology. Berlin: Springer-Verlag; 1984. p. 13–46.
164. Ruddy GN. The Pathology of Shock Versus Post-mortem Change. In: Essentials of Autopsy Practice. 2004.
165. Katzenstein ALA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;
166. Corrin B. Lung pathology in septic shock. *J Clin Pathol.* 1980;
167. Schlag G, Redl H. Morphology of the microvascular system in shock: Lung, liver, and skeletal muscles. *Crit Care Med.* 1985;
168. Orell SR. Lung Pathology in Respiratory Distress Following Shock in the Adult. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A Pathol.* 1971;
169. Moon VH. The pathology of secondary shock. *Am J Pathol.* 1948;
170. Aabo K, Hansen KB. Megakaryocytes in pulmonary blood vessels. I. Incidence at autopsy, clinicopathological relations especially to disseminated intravascular coagulation. *Acta Pathol Microbiol Scand - Sect A Pathol.* 1978;
171. Italiano JE, Shivdasani RA. Megakaryocytes and beyond: The birth of platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2003.
172. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *Journal of Clinical Investigation.* 2005.
173. Howell WH. Observations upon the occurrence, structure, and function of the giant cells of the marrow. *J Morphol.* 1890;
174. Wright JH. Die Entstehung der Blutplättchen. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1906;
175. Medlar EM, Sasano KT. The Significance of Lesions Resembling Hodgkin's Disease in Tuberculosis. *Am J Pathol.* 1931;7(491):491–8.
176. Aschoff L. Über capilläre Embolie von riesenkernhaltigen. *Virchows Arch Path Anat Phys.* 1893;134:11–26.

177. Livada AC, Pariser DN, Morrell CN. Megakaryocytes in the Lung: History and Future Perspectives. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;
178. Howell WH, Donahue DD. The production of blood platelets in the lungs. *J Exp Med.* 1937;
179. Kaufman RM, Airo R, Pollack S, Crosby WH. Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung. *Blood.* 1965;
180. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017;
181. Slater DN, Trowbridge EA, Martin JF. The megakaryocyte in thrombocytopenia: A microscopic study which supports the theory that platelets are produced in the pulmonary circulation. *Thromb Res.* 1983;
182. Trowbridge EA, Martin JF, Slater DN. Evidence for a theory of physical fragmentation of megakaryocytes, implying that all platelets are produced in the pulmonary circulation. *Thromb Res.* 1982;
183. Zucker-Franklin D, Philipp CS. Platelet production in the pulmonary capillary bed: New ultrastructural evidence for an old concept. *Am J Pathol.* 2000;
184. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature.* 2014.
185. Müller AM, Medvinsky A, Strouboulis J, Grosveld F, Dzierzakt E. Development of hematopoietic stem cell activity in the mouse embryo. *Immunity.* 1994;
186. Palis J, Robertson S, Kennedy M, Wall C, Keller G. Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the mouse. *Development.* 1999;
187. Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2019.
188. Pariser DN, Hilt ZT, Ture SK, Blick-Nitko SK, Looney MR, Cleary SJ, et al.

- Lung megakaryocytes are immune modulatory cells. *J Clin Invest*. 2021;
189. Breton-Gorius J. Megakaryocyte morphology and identification. *Platelets*. 2013;24(5):319–22.
 190. Jones ML, Bancroft JD, Gamble M. Connective Tissues and Stains. In: *Theory and Practice of Histological Techniques*. 2008.
 191. Taylor CR, Levenson RM. Quantification of immunohistochemistry - Issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. *Histopathology*. 2006.
 192. Ayyanar P, Kar R, Dubashi B, Basu D. CD34 and CD79a immunopositivity in megakaryocytes. *Hum Pathol Case Reports*. 2021;
 193. Pellegrini W, Facchetti F, Marocolo D, Pelizzari AM, Capucci A, Rossi G. Expression of CD34 by megakaryocytes in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2000;
 194. Chuang SS, Yung YC, Li CY. von Willebrand factor is the most reliable immunohistochemical marker for megakaryocytes of myelodysplastic syndrome and chronic myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2000;
 195. Jones ML. *Histotechnology a self instructional text, 5 th edition* . *J Histotechnol*. 2020;
 196. Scandola C, Erhardt M, Rinckel JY, Proamer F, Gachet C, Eckly A. Use of electron microscopy to study megakaryocytes. *Platelets*. 2020.
 197. Kattwinkel J, Hauck FR, Keenan ME, Malloy M, Moon RY, Willinger M, et al. The changing concept of sudden infant death syndrome: Diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics*. 2005.
 198. Sharma GK, Talbot IC. Pulmonary megakaryocytes: “missing link” between cardiovascular and respiratory disease? *J Clin Pathol*. 1986;
 199. SMITH EB, BUTCHER J. The incidence, distribution and significance of Megakaryocytes in normal and diseased human tissues. *Blood*. 1952;

200. Huang DY, Wang GM, Ke ZR, Zhou Y, Yang HH, Ma TL, et al. Megakaryocytes in pulmonary diseases. *Life Sciences*. 2022.
201. Brill R, Halpern MM. The frequency of megakaryocytes in autopsy sections. *Blood*. 1948;
202. Cunin P, Bouslama R, Machlus KR, Bonet MM, Lee PY, Wactor A, et al. Megakaryocyte emperipolesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets. *Elife*. 2019;
203. Guo L, Shen S, Rowley JW, Tolley ND, Jia W, Manne BK, et al. Platelet MHC class I mediates CD8⁺ T-cell suppression during sepsis. *Blood*. 2021;
204. Boilard E, Machlus KR. Location is everything when it comes to megakaryocyte function. *Journal of Clinical Investigation*. 2021.
205. Yeung AK, Villacorta-Martin C, Hon S, Rock JR, Murphy GJ. Lung megakaryocytes display distinct transcriptional and phenotypic properties. *Blood Adv*. 2020;
206. D'Atri LP, Etulain J, Rivadeneyra L, Laponi MJ, Centurion M, Cheng K, et al. Expression and functionality of Toll-like receptor 3 in the megakaryocytic lineage. *J Thromb Haemost*. 2015;
207. Finkielstein A, Schlinker AC, Zhang L, Miller WM, Datta SK. Human megakaryocyte progenitors derived from hematopoietic stem cells of normal individuals are MHC class II-expressing professional APC that enhance Th17 and Th1/Th17 responses. *Immunol Lett*. 2015;
208. Kang H-K, Chiang M-Y, Ecklund D, Zhang L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Megakaryocyte Progenitors Are the Main APCs Inducing Th17 Response to Lupus Autoantigens and Foreign Antigens. *J Immunol*. 2012;
209. Zufferey A, Speck ER, Machlus KR, Aslam R, Guo L, McVey MJ, et al. Mature murine megakaryocytes present antigen-MHC class I molecules to T cells and transfer them to platelets. *Blood Adv*. 2017;
210. Beaulieu LM, Lin E, Morin KM, Tanriverdi K, Freedman JE. Regulatory

- effects of TLR2 on megakaryocytic cell function. *Blood*. 2011;
211. Crist SA, Elzey BD, Ahmann MT, Ratliff TL. Early growth response-1 (EGR-1) and nuclear factor of activated T cells (NFAT) cooperate to mediate CD40L expression in megakaryocytes and platelets. *J Biol Chem*. 2013;
 212. Cunin P, Nigrovic PA. Megakaryocytes as immune cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2019.
 213. Dastgiri S, Gilmour WH, Stone DH. Survival of children born with congenital anomalies. *Archives of Disease in Childhood*. 2003.
 214. Peterson DR. Evolution of the epidemiology of sudden infant death syndrome. *Epidemiol Rev*. 1980;
 215. Douglas AS, Alexander E, Allan TM, Helms PJ. Seasonality of birth in Sudden Infant Death Syndrome. *Scott Med J*. 1996;