



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

**İNVAZİF VE NONİNVAZİF VENTİLE EDİLEN PREMATÜRE
BEBEKLERDE, SERUM IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 VE TNF-ALFA DÜZEYİ İLE
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Cansu YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



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

**İNVAZİF VE NONİNVAZİF VENTİLE EDİLEN PREMATÜRE BEBEKLERDE,
SERUM IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 VE TNF-ALFA DÜZEYİ İLE BRONKOPULMONER
DİSPLAZİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Cansu YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

BURSA-2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iii
GİRİŞ	1
I. <i>Bronkopulmoner Displazi</i>	2
I.A Bronkopulmoner Displazi Epidemiyolojisi / İnsidansı	3
I.B Bronkopulmoner Displazi Patofizyolojisi	6
I.B.a Prematürite / İmmatürite	7
I.B.b Mekanik Ventilasyon (Volüt travma / Barotravma)	11
I.B.c Hiperoksi / Oksidan Stres	12
I.B.d İnflamasyon / Enfeksiyon	13
I.B.e Antenatal Faktörler	15
I.B.f Sıvı Yüklenmesi / Patent Duktus Arteriozus	15
I.B.g Genetik Etkiler	16
I.B.h Beslenme	16
I.C Bronkopulmoner Displazi Patolojisi	16
I.D Bronkopulmoner Displazinin Önlenmesi / Tedavi	19
I.D.a Mekanik Ventilasyon	19
I.D.b Oksijen Tedavisi	20
I.D.c Beslenme Tedavisi	21
I.D.d Diüretik tedavisi	22
I.D.e İn hale Bronkodilatör Tedavisi	22
I.D.f Sistemik Bronkodilatör Tedavisi	22
I.D.g Anti-inflamatuvar Tedavi	23
I.D.h Nitrik Oksit Tedavisi	23
I.E Bronkopulmoner Displazide Prognoz	23
II. <i>İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1</i>	24
III. <i>Sitokinler</i>	27
GEREÇ VE YÖNTEM	31
Örneklerin Alınması Ve Çalışma Yöntemi	32
Ekstrasellüler Sitokin Ölçümleri	34
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 Düzey Ölçümleri	35
İstatistiksel Değerlendirme	35
BULGULAR	36
TARTIŞMA	66
KAYNAKLAR	76
EKLER	86
TEŞEKKÜR	89
ÖZGEÇMİŞ	90

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, seri olarak alınan serum insülin bezeri büyüme faktör-1 (IGF-1) düzeyleri ile trakeal aspirat sıvısında bakılan IGF-1 ve sitokin düzeylerinin prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazinin (BPD) önceden tahmin edilebilirliğini araştırmaktır.

Bu prospektif çalışmaya Ocak 2015- Aralık 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 32 hafta ve altındaki prematüre bebekler alındı. Tüm hastaların yatışlarının 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerindeki kan örneklerinde IGF-1 ile izlemde entübe olan olguların trakeal aspirat sıvısında (TAS) IGF-1, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin konsantrasyonları ELISA ile ölçüldü. Çalışmaya 40 prematüre bebek alındı ve 14 (%35) bebekte BPD tanısı konuldu. BPD gelişen olguların bakılan serum IGF-1 düzeyi, BPD gelişmeyen olgularinkinden anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. İlave olarak, BPD gelişen olguların TAS pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu belirlendi. BPD gelişen olguların TAS IGF-1 düzeyi, BPD gelişmeyen bebekler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Orta ve hafif BPD' ye göre, ağır BPD' de serum IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük, TAS sitokin düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulundu. BPD gelişiminin önceden tahmin edilmesini sağlayabilmek için yapılan ROC (Receiver operating characteristics) analizi ile serum IGF-1 ve TAS pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerinin (TNF α , IL-6, IL-8, IL-10) cut-off değerleri saptandı.

Bu çalışmada serum IGF-1 ve TAS'da ölçülen sitokin konsantrasyonları ile BPD gelişiminin prematüre bebeklerde önceden tahmin edilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematüre, bronkopulmoner displazi, sitokinler, IGF-1.

SUMMARY

Cytokines (TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL- 10) and serum IGF-1 levels for bronchopulmonary dysplasia development in invasive and noninvasive ventilated premature infants.

The aim of this study is to determine the importance of cytokine and insulin like growth factor (IGF-1) levels in tracheal aspirate samples (TAS) and IGF-1 levels in serum for predicting bronchopulmonary dysplasia (BPD) risk in premature infants.

The study was conducted in Uludag University Medical Faculty Neonatal Intensive Care Unit between January 2015 and December 2015. Premature infants who born 32 gestational weeks and before were enrolled. The blood samples of all patients were obtained on days 1st, 3rd, 7th, 21st and 28th for testing serum IGF-1 levels. Tracheal aspirate samples were obtained IGF-1, anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine levels with ELISA. The study included forty premature babies, thirty five percent (n= 14) of whom had the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. Serum samples of the babies with BPD had significantly lower IGF-1 than the samples of infants without BPD. In addition, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine concentrations were significantly higher in BPD group. There was no statistically significant difference between TAS IGF-1 levels in infants who developed BPD compared with the who do not develop BPD. According to the medium and mild BPD, severe BPD was found significantly lower serum IGF-1 levels and significantly higher cytokine levels in the TAS. We used receiver operating characteristics (ROC) analysis in order to predict the risk of BPD development and determine the cut off levels of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines (TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10) in tracheal aspirate and serum IGF-1.

This study suggests the prediction of serum IGF-1 levels and cytokine levels in tracheal aspirate samples for development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.

Key words: Premature, bronchopulmonary dysplasia, cytokines, IGF-1.

GİRİŞ

Prematüre bebeklerde postnatal büyüme geriliği oldukça sık görülen bir sorundur. Postnatal büyüme geriliğinin, multifaktöriyel bir hastalık olan bronkopulmoner displazi (BPD) gelişiminde rol oynayan etkenlerden biri olduğu bilinmektedir. BPD patogenezinde prematürite, akciğer immatüritesi başta olmak üzere, mekanik ventilasyona maruziyet, artmış serbest oksijen radikalleri ve immatür antioksidan sistem, maternal koryoamnionit ve postnatal enfeksiyonlar, nötrofiller ve makrofajlardan salgılanan pro-inflamatuar sitokinlerin neden olduğu inflamasyon, semptomatik patent duktus arteriozus (PDA) ve yetersiz protein alımı, genetik gibi çeşitli faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde perinatal ve neonatal bakımda olan gelişmeler, prematüre bebeklerin yaşam şanslarını artırmıştır. Fakat yaşam oranlarındaki artış, morbidite oranlarındaki artışı da beraberinde getirmiştir. BPD insidansı, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde %10-54 gibi büyük oranlarda görülmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1) postnatal büyümede etkili olduğu gibi akciğer gelişiminde ve hasar iyileşme süresince de rol oynar. Hiperoksinin IGF-1 stimülasyonunu artırarak akciğer fibroblastlarında ve epitel hücrelerinde artış yaptığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1). Respiratuvar Distres Sendromlu (RDS) yenidoğanların yapılan otopsilerinde akciğer dokusunda artmış IGF-1 gösterilmiştir (2). Ayrıca düşük postnatal serum IGF-1 düzeyi ile BPD gelişimi arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Prenatal ve postnatal dönemde oluşan inflamasyonun da BPD gelişimine yol açan etkenlerden biri olduğu bilinmektedir. BPD' de inflamatuvar yanıt önemlidir. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin düzeylerinin BDP gelişimindeki nedensel ve prediktif rolünü araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (4,5). Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa) inflamatuvar yanıtta en erken oluşan sitokin olup, İnterlökin-1 (IL-1) , IL-6, IL-8 gibi

sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. IL-10 ise anti-inflamatuar olarak görev yapmakta ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltmaktadır. Serum ve trakeal aspirat sitokin düzeylerine bakıldığında pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin dengesindeki bozukluklar BPD gelişiminde suçlanmıştır. Yetersiz anti-inflamatuar yanıtın BPD için risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı; seri olarak alınan serum IGF-1 düzeyleri ile trakeal aspirat sıvısında (TAS) bakılan IGF-1 ve sitokin düzeylerinin BPD' yi öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırmaktır. Bu araştırmanın BPD ile ilişkisi gösterilirse; BPD yi önleyici veya erken dönemde tedavi edici protokollerinin oluşturulmasını sağlayan önlemler alınması mümkün olabilecektir.

I. Bronkopulmoner Displazi

BPD, prematür bebeklerde görülen kronik bir akciğer hastalığıdır. Perinataloji ve neonatolojideki ilerlemelere karşın, BPD kısa ve uzun dönem etkileri ile prematüre bebeklerde neonatal morbidite ve mortalitenin majör sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir (6). Prematürite, fetal büyüme geriliği, akciğer inflamasyonu ve genetik gibi birçok sebep BPD gelişiminde rol oynamaktadır (7,8).

Northway ve ark. (9), 1967 yılında yüksek oksijen konsantrasyonu ve uzamış mekanik ventilasyonla tedavi edilmiş ağır RDS' li prematür bebeklerde klinik, radyolojik ve patolojik değişiklikler ile BPD' yi tanımlamışlardır. Pusey ve ark. (10), 1969 yılında RDS' nin BPD için mutlak prekürsör olmadığını göstermişlerdir. Bancalari ve ark. (11), 1979 yılında en az üç gün mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve 28 günden uzun oksijen ihtiyacı devam eden, artmış solunum eforu bulguları ve akciğer radyolojik bulguları olan yenidoğanlarda gelişen solunum yetmezliği olarak BPD' yi yeniden tanımladılar. Bancalari ve Jobe (12), prematüre bir bebekte yaşamın ilk haftası ile BPD tanısı konulacağı zaman arasından geçen 3 haftalık süreçte devam eden solunum sıkıntısı ve solunum desteği gereksiniminin

olduğu süreç için yeni bir tanımlama önermişlerdir. Bu süreçteki solunum desteğinin sonuçta BPD riskini belirleyen hava yolu obstüksiyonu, apne, PDA, sepsis gibi nedenlere bağlı olabileceğini, hangi nedenlerle olursa olsun bir tanı grubu olarak tanımlanması gerektiğini belirtmiş ve bu durum için 'prematürenin solunumsal instabilitesi' tanımını önermişlerdir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterler günümüzde kabul edilen tanımlama ve sınıflama sistemi olarak Tablo-1' de gösterilmiştir. Yeni BPD; çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) (<1000 gram) küçük prematür bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, gebelik yaşı <32 haftanın altında olanlar için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 hafta olanlar için postnatal 28 günde veya bunlardan daha erken zamanda taburculuk sırasında devam eden ≥%21 FiO2 gereksinimi olarak tanımlanmıştır (13).

Eski ve yeni BPD arasındaki patolojik farklılıklar Tablo-2' de özetlenmiştir (14).

I.A Bronkopulmoner Displazi Epidemiyolojisi / İnsidansı

BPD insidansını etkileyen faktörler (15):

- 1-Erken doğum haftası
- 2-Düşük vücut ağırlığı
- 3-Uzun süreli mekanik ventilasyon
- 4-Yüksek ventilatör basınçları ve tidal volüm
- 5-Yüksek oksijen konsantrasyonu
- 6-Enfeksiyon/enflamasyon şeklinde sınıflandırılabilir.

Artan bilgi ve gelişen teknoloji ile birlikte; yaşıatılan prematür sayısındaki artışa bağlı BPD oranları da yüksek seyretmektedir. BPD insidansı çeşitli merkezler arasında; ÇDDA bebeklerde %15- 50 arasında değişmektedir (16). Doğumların yaklaşık %13' ü prematüre bebeklerdir (<37 hafta). Prematurelerin %15' inde mekanik ventilasyon ihtiyacı olup, mekanik ventilatör ihtiyacı olanların da %15' inde BPD görülmektedir (17). BPD insidansı 500 gram ve 699 gram olan prematür bebeklerde %85 iken, 1500

gram üzerinde doğum ağırlığı olan prematürlerde %5 oranında görülmektedir (18).

Tablo-1: Bronkopulmoner displazi tanımı ve sınıflaması

Değerlendirme zamanı	Gebelik yaşı <32 hafta Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Gebelik yaşı ≥32 hafta >28. Gün <56. Gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O2 gereksinimi + PM 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) Ek O2 gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O2 gereksinimi + Postnatal 56. Gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) Ek O2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. Hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması	Postnatal 56. Gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. Hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O2 gereksinimi ve / veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. Gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O2 gereksinimi ve / veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, PM: Postmenstrüel, nCPAP: nazal pozitif hava yolu basıncı

Tablo-2: Eski ve yeni Bronkopulmoner Displazi arasındaki patolojik farklılıklar

Eski Bronkopulmoner Displazi	Yeni Bronkopulmoner Displazi
-Değişken atelektazi ve aşırı havalanma alanları	-Daha az şiddetli arteryel / arteriolar damar lezyonları
-Şiddetli hava yolu epitelyal lezyonları (hiperplazi, skuamoz metaplazi)	-Değişen derecelerde hava yolu düz kas hiperplazisi
-Hava yolu düz kas hiperplazisi	-Az ve dismorfik kapillerler
-Belirgin damarsal lezyonlar	-Değişen derecelerde interstisiyel fibroproliferasyon
-Aşırı fibroproliferasyon	-Az, geniş ve basit yapıda alveoller
-Azalmış iç yüzey alanı ve alveol sayısı	

Neonatal Research Network'da 23. gebelik haftasının altında doğan bebeklerde BPD insidansı %73 iken bunların %56 sında ciddi hastalık gelişmiştir. 28. gebelik haftasında doğan bebeklerde BPD insidansı %23 iken, BPD ile birlikte ağır hastalığı olanlar ise %8 oranında bulunmuştur (19). RDS ile birlikte BPD insidansını artırmakta olup; RDS tanısıyla takip edilen ÇDDA ve ADDA prematüre bebeklerde BPD görülme sıklığı %25-35 arasındadır (20). Fakültemizde BPD sıklığı, Köksal N ve ark. (21) tarafından yapılan bir çalışmada %30-35 arasında belirtilmiştir. Bu çalışmada BPD sıklığı literatürle uyumlu olarak, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı bulunmuştur. BPD sıklığının azalmasının prematür doğumların önlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22). Tablo-3' de tanı kriterleri ve doğum ağırlığına göre BPD insidansı belirtilmiştir (23).

Tablo-3: Tanı kriterleri ve doğum ağırlığına göre Bronkopulmoner displazi insidansı

Doğum ağırlığı	Oksijen bağımlılığı	
	Postnatal 28 günlük	Postkonsepsiyonel 36 hafta
<750 gram	%90-100	%54
750-999 gram	%50-70	%33
1000-1249 gram	%30-60	%20
1250-1499 gram	%6-40	%10

I.B Bronkopulmoner Displazi Patofizyolojisi

Akciğerin yapısal ve fonksiyonel immatüritesi başta olmak üzere yetersiz ekspirasyon sonucu pozitif basınç (PEEP) ve ilerleyici alveolar kollaps ile karakterli RDS nedeniyle gelişen atelektotravma, mekanik ventilasyona bağlı aşırı havalanma (barotravma, volutravma), artmış serbest oksijen radikalleri ve immatür antioksidan sistem, maternal koryoamnionit ve postnatal enfeksiyonlar, nötrofiller ve makrofajlardan salgılanan pro-inflamatuar sitokinlerin neden olduğu inflamasyon, semptomatik PDA ve pulmoner konjesyon ve yetersiz protein alımı patogeneze sorumlu en önemli faktörlerdir (24). Genellikle fetal pulmoner inflamatuvar yanıt, bakteri ve diğer organizmalarla karşılaştıktan sonra amniyotik sıvıda oluşmaya başlar. Doğumdan sonra mekanik ventilasyon ve hiperoksi maruziyeti sonucu akciğer inflamasyonu şiddetlenir. Karmaşık bir ağ gibi görünen inflamatuvar süreçte; kemokinler ve inflamatuvar hücrelerin kan damarlarından transendotelial migrasyonunda rol alan adhezyon molekülleri rol oynar. Pro-inflamatuar sitokinler ve proteazlar doku hasarına neden olur. Modülatör görevi gören anti-inflamatuar sitokinler, binding proteinler, reseptör antagonistleri, hormonlar ve büyüme faktörleri akciğer hasarının iyileşmesinde Şekil-1’ de gösterildiği gibi rol alırlar (25).

BPD gelişimi multifaktöriyeldir. Tablo-4’ de BPD gelişiminde rol alan başlıca risk faktörleri belirtilmiştir (26).

Tablo-4: Bronkopulmoner displazi için başlıca risk faktörleri (37).

Prematürite	Erken sürrenal yetmezlik
Mekanik ventilasyon (baro / volutravma)	Düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığı
Hiperoksi / oksidan stres	RDS' nin şiddeti
Antenatal / postnatal enflamasyon enfeksiyon, proteolitik zedelenme	Erkek cinsiyet
PDA / sıvı yüklenmesi	Beyaz ırk
Genetik etkiler	Ailede astım hikayesi
Hava yolu reaktivitesine yatkınlık	Antenatal maturasyon kriterleri
Nütrisyonel problemler	Pulmoner ödem

I.B.a Prematürite / İmmatürite

Son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. haftasını tamamlamamış olan yenidoğan bebekler dünya sağlık örgütüne göre prematür olarak adlandırılır (27).

Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olması açısından, preterm, gestasyon yaşına göre üç grupta incelenebilir:

1. İleri derecede preterm (gestasyon yaşı 24-31 hafta)
2. Orta derece preterm (gestasyon yaşı 32-36 hafta)
3. Sınırdaki preterm (gestasyon yaşı 37 haftalık)

Aynı amaçla preterm, doğum ağırlığına göre de 3 grupta incelenebilir:

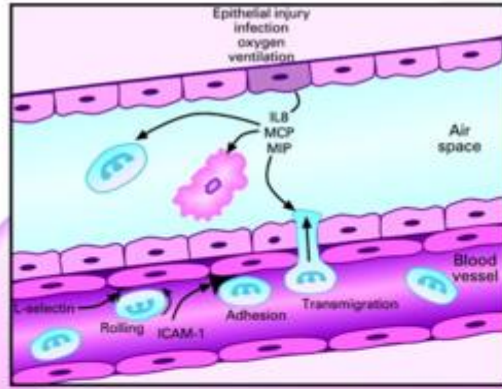
1. Düşük doğum ağırlıklı (DDA) preterm (<2500 gram)
2. ÇDDA preterm (<1500 gram)
3. ADDA preterm (<1000 gram)

Neonatolojideki hızlı ilerleme, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile 28 hafta olan viabilite sınırı 24 haftaya düşürülmüştür. Dört yüz elli gram olduğu bilinen viabilite sınırının da daha aşağıya çekilmesi olasıdır (28). DDA' lığı (<2500 gram), çoğunlukla prematüriteye bağlı meydana gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde DDA bebeklerin %70' inde intrauterin büyüme geriliği (İUBG) görülmektedir (22). Son yıllarda tüm

dünyada ve ülkemizde perinatal ve neonatal bakımda olan gelişmeler, prematüre bebeklerin mortalite oranlarını düşürmüş ve çok küçük bebeklerin yaşam şanslarını artırmıştır (29). Fakat yaşam oranlarındaki artış, morbidite oranlarındaki artışı da beraberinde getirmiştir (30).

Prematürite sorunları; immatürasyona bağlı, tüm sistemleri içeren sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların en önde gelenleri solunum güçlüğü sendromu, anemi, apne, retinopati, nekrotizan enterokolit (NEK), PDA, periventriküler kanama ve bronkopulmoner displazidir (28).

Embriyonal dönemde ön bağırsak endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması “transcription factor / hepatocyte nuclear factor-3 β ” kontrolündedir. Bu dönemde alveolar epitelial hücrelerden salgılanan mitojenik peptid olan “vascular endothelial growth factor” (VEGF) vasküler yapılanmayı stimüle eder. “Transforming growth factor- β ” (TGF- β) akciğer morfogenezisinde inhibitör etkiye sahiptir. Şekil-2’ de görüldüğü gibi alveolar epitel ve komşu pulmoner kapillerler arasındaki kompleks sinyal etkileşimleri sonucu, normal pulmoner vasküler büyüme gerçekleşir. VEGF, endotelial hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır. Endotelden VEGF salgılanmasını inhibe eden herhangi bir pulmoner zedelenme pulmoner vasküler büyüme ve gelişmeyi bozar. Patolojinin ilerlemesi sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gibi ağır vasküler problemlere neden olur (31,32).



kemokin ve adezyon molekülleri

CC10: klara hücreli sekretuar protein
 FGF: fibroblast büyüme faktörü
 ICAM1: hücreler arası adezyon molekülü
 IL:interlökin
 MCP:monosit kemoatraktan protein
 MIP:monosit inflamatuvar protein
 MMP:matrix metallo proteaz
 O₂, OH: serbest oksijen radikali, hidroksil radikali
 aifa PI: aifa proteaz inhibitörü
 TGF aifa: transforming growth faktör aifa
 TIMP: metalloproteaz doku inhibitörü
 TNF aifa: tümör nekroz faktör aifa
 VEGF: damar endotelial büyüme faktörü

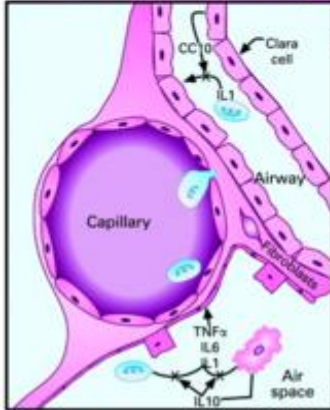
Polymorphonuclear leucocyte
 Macrophage

BPD de HISTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

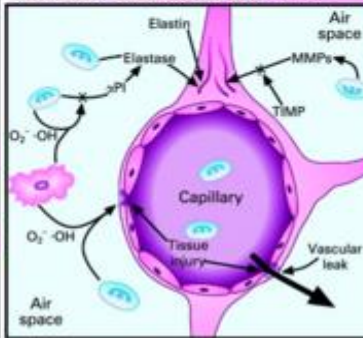
BPD
 -hava yolu septasyonlarında azalma
 -epitelyal maturasyonda gecikme (tip2-tip1)
 -kapiller damarlarda azalma
 -mezenkimal kalınlaşma

AĞIR BPD
 -peribronşiolar ve septal fibrozis

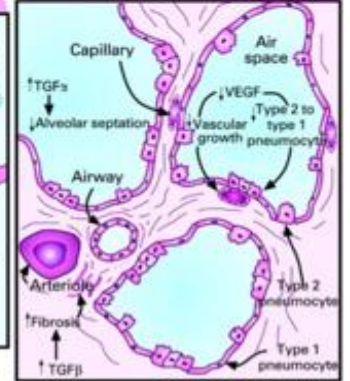
pro-/antiinflamatuvar sitokinler



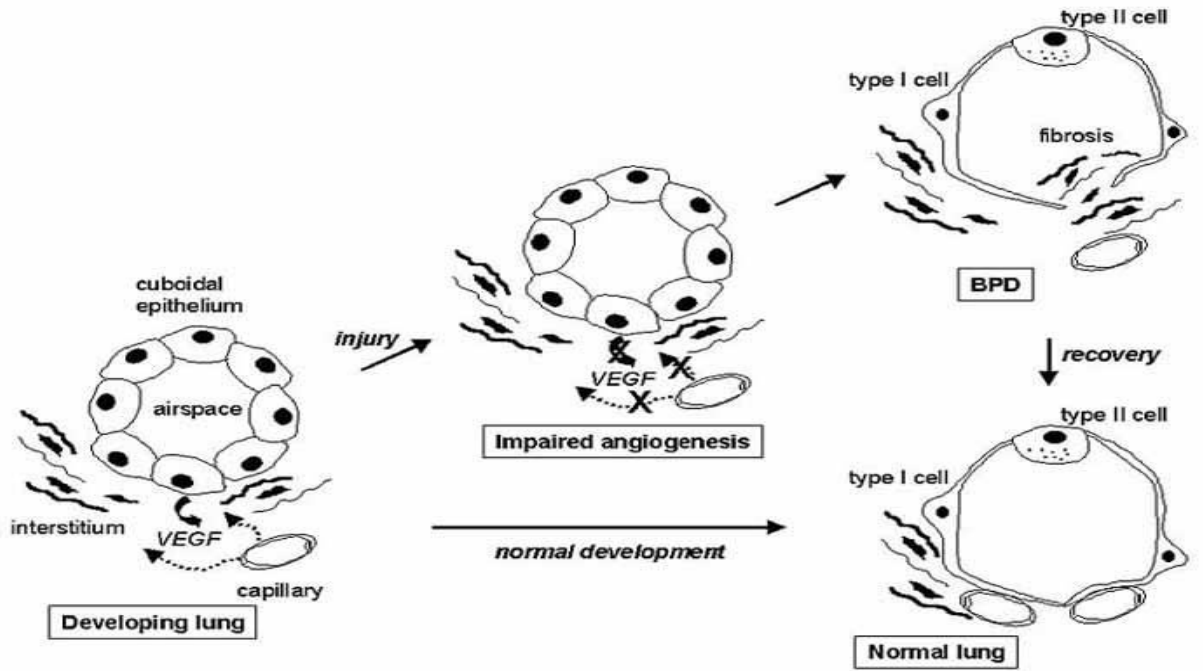
proteazlar ve oksidatif yaralanma



büyüme faktörleri



Şekil-1: Bronkopulmoner displazi gelişim basamakları (49).



Şekil-2: Vasküler endotelial growth faktör etkisinde akciğer gelişimi (32).

Prenatal akciğer gelişimi 5 evrede gerçekleşir ve postnatal dönemde de devam eder. Akciğerlerin fetal ve embriyonal gelişim evreleri (31):

1. Embriyonal evre (0 ile 7 hafta): Hava yolları bronkopulmoner segmentlere kadar uzanır.

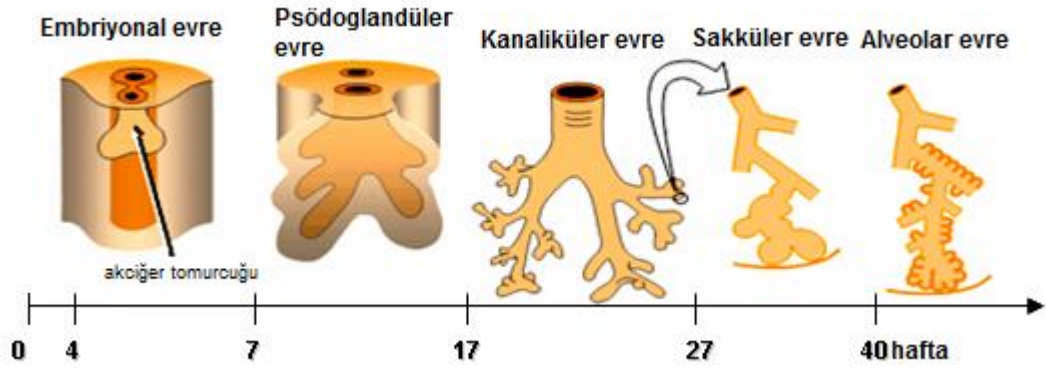
2. Psödoglandüler evre (7 ile 16 hafta): Asinoslara kadar 16-25 jenerasyon ikili hava yolları bölünmüş olur. Respiratuvar epitel ve kıkırdak farklılaşır. Preasiner vasküler yapının damarsal gelişimi tamamlanır.

3. Kanaliküler evre (16 ile 26-28 hafta): Uç epitel hücreleri kübik yapı alır (bronş epitelinden farklıdır). Tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması başlar. Yirminci gestasyonel haftada distal pulmoner sirkülasyon gelişir. İnterstisiyel doku azalır (Geleceğin alveolar üniteleri incelik.)

4. Sakküler evre (26-28 ile 32-36 hafta): Sakküler duvarların interstisiyel boşlukları belirgin azalır. Sekonder krestler (alveollerin progenitörleri) silindirik sakküllere bölünür. Bu krestler iki katlı kapiller tabaka içerir.

5. Alveolar evre (32-36 hafta ile postnatal 2 yaş). Asiner yapı kompleksleşir. Kapillerler ile birleşerek alveolleri oluşturur.

Kanaliküler dönem kritik bir dönemdir. Kanaliküler dönem ve öncesinde (<26-28 hafta) postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozar. Akciğerlerin gelişimi hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşir. Alveolar septasyon tamamlanmadığı ve alveolar progenitörler tersiyer (silendirik) sakküllere bölünemediği için (Şekil-3) alveolar sayı azalır ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar. Sakküler dönem ve sonrasında (>26-28 hafta) oluşan pulmoner hipoksi, akciğer zedelenmesi ve rejenerasyonunda ise asiner / alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur (31).



Şekil-3: Akciğer gelişim evreleri.

Yeni BPD tanısı ile ölen bebeklerin akciğer patolojilerine bakıldığında fibrozis ve havayolu hasarlanmasının az olduğu, bununla beraber normal alveolar septasyon ve mikrovasküler gelişimin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Bu anatomik bulgular eski BPD' den farklı olarak, yeni BPD' de hasarlanmanın daha az olduğunu göstermektedir. Yeni BPD, normal akciğer gelişiminin engellendiği süreçten kaynaklanan bir sendromdur (33).

I.B.b Mekanik Ventilasyon (Volütravma / Barotravma)

Prematüre hayvan çalışmalarında, yüksek basınçlı ve yüksek volumlu mekanik ventilasyon uygulamaları sonucunda sürfaktan eksikliği olan akciğerlerde hasarlanma olduğu gösterilmiştir. Bu deneysel bulgular yüksek volüm ve yüksek basıncın akciğerde enflamatuvar reaksiyon ve zedelenmeyi başlatabileceğini göstermektedir (34).

Surfaktanı eksik veya daha önceden enflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde baro / volutravmanın olumsuz etkileri daha belirgindir. Baro / volutravma ile oluşan aşırı gerilme, endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa, bu da nötrofillerin pulmoner dolaşımında tutulmasına ve enflamatuar mediatörlerin salgılanmasına yol açar. Endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği ve akciğer sıvısında artış saptanır (13). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda prematüre akciğerlerde az miktarda matur makrofaj ve granülosit bulunurken, mekanik ventilasyon başladıktan hemen sonra granülositlerin arttığı saptanmıştır (35). Preterm bebeklerde yüksek ossilasyonlu ventilasyon (HFO) ile konvansiyonel ventilasyon karşılaştırıldığında her iki ventilasyon tekniğinin de proinflamatuvar yanıtı benzer şekilde uyardığı saptanmıştır (36). Doğum odasında erken nazal pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulamaları veya hızlı ektübasyonla nazal CPAP uygulamasına geçiş BPD riskini azaltmaktadır (27). Sonuç olarak, konvansiyonel ve HFO dahil olmak üzere mekanik ventilasyonun tüm şekilleri akciğer dokusunda hasarlanmaya yol açabilir.

I.B.c Hiperoksi / Oksidan Stres

Yüksek oksijen konsantrasyonu ve serbest oksijen radikallerinin BPD gelişiminde önemli bir yeri vardır (37). Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantajlı olarak yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalma sonucunda reaktif oksijen / reaktif nitrojen ürünleri artmakta ve oksidan streste artış olmaktadır (13).

Antioksidan savunma mekanizması hücre içi ve hücre dışı olmak üzere ikiye ayrılır. Vitamin C, ürik asit ve bilirubin hücre dışı antioksidan savunma mekanizmasını oluşturur. Glutatyon ise majör hücre içi antioksidan savunma mekanizmasını oluşturur. Hücre içi antioksidan enzimler gebeliğin son kısmına doğru artar. Doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde vitamin C düzeyi düşer. Prematürelere antioksidan savunma mekanizması tam gelişmemiştir (38). Premature yenidoğanlar; süperoksit dismutaz ve katalaz antioksidan sistemleri henüz gelişmediği için oksijen toksisitesine bağlı hasarlanmaya daha yatkındırlar (39). Hiperoksi durumunda açığa çıkan serbest oksijen radikalleri özellikle O₂⁻ (süperoksit anyon), H₂O₂⁻ (hidrojen

peroksit) ve OH- (hidroksil radikali); lipitler, proteinler ve DNA gibi molekülleri etkileyerek lipit peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açmaktadır. Böylece serbest oksijen radikalleri sürfaktan sentezini azaltır ve inflamatuvar hücreler için kemotaktik faktör görevi yaparak yaygın doku hasarına sebep olur. Hiperoksi, apopitozisi artırmakta distal hava yollarındaki dallanmayı duraksatmaktadır (40). Uzamış oksijen maruziyeti sonrasında akciğerlerde metalloproteazlar aracılığıyla intersitisyel fibrozis olmakta ve akciğerlerde zedelenme meydana gelmektedir (36). Hiperoksiye maruz kalan, yenidoğan fareler ve ratlarda yapılan bir çalışmada BPD' ye benzer progressif bir akciğer hastalığı geliştiği gösterilmiştir (37). Sonuç olarak prematür bebeklerde aşırı oksijen maruziyeti sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin pro-inflamatuvar etkisi ile akciğerler zarar görmektedir (38).

I.B.d İnflamasyon / Enfeksiyon

Prenatal enfeksiyonlardan korioamnionit ve postnatal enfeksiyonlardan sepsis, NEK gibi durumlar BPD gelişimi için bir risk faktörüdür. BPD gelişen hastalarda koryoamnionit varlığında amniotik sıvıda ve kanda IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-alfa' nın arttığı gösterilmiştir (41,42). Pulmoner ve sistemik enfeksiyonlar, uygunsuz resüsitasyon, yüksek oksijen maruziyeti, mekanik ventilasyon, korioamnionit öyküsü ve çeşitli postnatal faktörler; prematürelere immatür hava yollarında ve intersitisyumda inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (43).

Akciğer inflamasyonunda, nötrofiller ve makrofajlar kritik rol oynar. Kronik akciğer hasarı gelişen bebeklerin havayolu sekresyonlarında inflamatuvar hücre olarak yaşamın ilk haftasında nötrofiller ön planda iken, sonra alveolar makrofajlar ön plana geçmektedir (44). İnflamasyon sürecinde aktive hale gelen nötrofiller pulmoner vasküler sistem endoteline yapışır. Böylece hasarlayıcı olaylar başlar. Nötrofillerin apopitozu uygun şekilde yapılamazsa nötrofillerin yaşam süresi uzar. Uzun ömürlü neonatal nötrofiller ise pulmoner enflamasyonda artışa neden olurlar. Nötrofillerin apopitozu Fas Reseptörlerine (FasR) bağlanan endojen Fas ligant tarafından tetiklenir. Yenidoğanların FasR' leri azalmıştır. Bu nedenle neonatal nötrofillerin yaşam süresi uzundur. İnflamasyonda, alveolar ve pulmoner makrofajlar da BPD' nin

tüm evrelerinde önemli role sahiptir. Sitokin salınımı ile karşılaşan akciğerde, pulmoner enflamatuvar cevap sonrası anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile BPD oluşur (45).

CD68 pozitif makrofajlar, RDS' nin erken evrelerinde ölen preterm bebeklerin akciğer dokularında çok sayıda saptanmaktadır (46). BPD gelişen bebeklerin TAS' ında yüksek oranda saptanan IL-8 bu faktörlerin içinde en önemlisi gibi görünmektedir. IL-8 özellikle, doğumdan sonra ilk 10 gün, 28. gestasyonel haftanın altında doğan, mekanik ventilasyon uygulanmış bebeklerin TAS' ında yüksek oranda saptanır. Fakat, IL-8 BPD için spesifik değildir. BPD ile ilişkili diğer kemokinler; monosit kemoatraktan proteinler (MCP-1, MCP-2 ve MCP-3) ve makrofaj inflamatuvar proteinler (MIP-1 alfa, MIP-1 beta) dir (47). Trakeasında Ureaplasma urealyticum kolonizasyonu olan, hava yolu sekresyonunda MCP-1 düzeyi artmış olan bebeklerde BPD riski artmıştır (48). MCP düzeyleri pulmoner hemoraji gibi akciğer hasarlanmalarında da artış gösterdiği için BPD' ye spesifik değildir (49). Akciğer zedelenmesinde Lökotrien B4 ve anafatoksin C5a yolları da rol oynamaktadır (50,51). İnflamatuvar hücreler kapiller damar duvarından hava boşluğuna veya intersitisyumun ekstraselüler matrixine transmigrasyon yapar. Bu yolakta görevli adezyon molekülleri; selektinler, integrinler ve immunglobulinlerdir. Bu adezyon molekülleri akciğerde parankimal hasarlanmaya neden olarak BPD gelişiminde rol alırlar (52). BPD gelişen bebeklerin yaşamın ilk 10 gününde hava yollarında İnterselüler Adezyon Molekülü 1 (ICAM-1) yüksek konsantrasyonda bulunur (53). Matrix metalloproteinazların trakeal aspirat sıvısında çok yüksek veya çok düşük seviyede saptanmaları da BPD gelişimi ile ilişkili gösterilmiştir (54). Anti-inflamatuvar olan IL-10; TNF alfa, IL-1 beta, IL-6 ve IL-8 üretimini inhibe eder (47). Pro-inflamatuvar sitokinlerin artmış aktivitelerinin dengelenememesinin, en önemli anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un yetersiz üretiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (55). Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik BPD gelişiminde önemli yer tutmaktadır (56). Diğer anti-inflamatuvar sitokin ise clara hücre proteini (CC10) dir. CC10,

inflatuar hücre kemotaksisini ve fibronektin bağlanmasını inhibe eder. CC10, surfaktanın fosfolipit komponenti olan fosfolipaz A2 sekresyonunu inhibe eder (47).

Mekanik ventilasyondan önce lipopolisakkarit (LPS) uygulanan ve uygulanmayan hayvan modellerinde, proinflamatuvar sitokinlerin bronkoalveolar lavajda düzeylerine bakılmış. Mekanik ventilasyonla sitokin salınımının arttığı ancak LPS uygulamasının sitokin yanıtını daha fazla artırdığı ve akciğer hasarlanmasına yol açtığı saptanmıştır (53). RDS'den iyileşen ve daha sonra BPD gelişen bebeklerin hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, Lökotrien B4, TNF-alfa, IL-8, Platelet Aktivatör Faktör (PAF), ICAM-1, fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranoik asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (50).

I.B.e Antenatal Faktörler

RDS olmadığı halde BPD gelişen prematüre bebeklerde bu durum antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. En önemli iki faktör antenatal glukokortikoid uygulaması ve antenatal enflamasyon / enfeksiyon varlığıdır. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonunun sağlandığı, böylece RDS' nin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (57). Antenatal glukokortikoid uygulaması ile erken akciğer matürasyonu ve alveolar gaz hacmi artar; fakat daha sonraki alveolarizasyon ve akciğer gelişimi olumsuz etkilenir (58). Crowley (59), 22 yıllık metaanalizinin sonuçlarına göre antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının %50 azaldığı, fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma görülmediği bildirmiştir. Bunun nedeni BPD açısından en fazla risk altında bulunan bebeklerin yaşam oranlarının artması ve böylece sıklıkta azalma olmamasıdır (60).

I.B.f Sıvı Yüklenmesi / Patent Duktus Arteriozus

Özellikle Prematürelere orta / ağır PDA' ya bağlı meydana gelen soldan sağa şant ile pulmoner kan akımı artar ve pulmoner konjesyona neden olur. Sonuçta pulmoner kan akımı ve interstisiyel akciğer sıvısı artar,

akciğer kompliansı azalır, hava yolu direnci artar, mekanik ventilasyon ile oksijen desteği ihtiyacı daha da artarak devam eder. Bu durum akciğer fonksiyonunu ve gaz alışverişini olumsuz yönde etkileyerek BPD gelişimine neden olabilir (61). PDA varlığında pulmoner kan akımının artması mekanik ventilasyon ihtiyacını artırmakta; lökosit aktivasyonu ve birikimi ile inflamasyonu uyarmaktadır (37). PDA' dan bağımsız olarak da hayatın ilk günlerinde aşırı sıvı uygulanan ve fizyolojik diürezisi geciken RDS gelişmiş prematüre bebeklerde BPD riski belirgin artar (62).

I.B.g Genetik Etkiler

BPD gelişiminin; alveologenezisi etkileyen büyüme faktörleri, sitokinler, ligandlar, reseptörler, sinyal molekülleri, transkripsiyon faktörleri, matrix proteinleri, retinoidler ve elastin gibi pek çok faktör mekanizmalarındaki sorundan kaynaklanabileceği düşünülmekte ve araştırmalar devam etmektedir (63). Genetik faktörlerden; cinsiyet ve ırk farklılıkları, Sürfaktan Protein-B geninin intron4 bölgesindeki polimorfizm ve Sürfaktan Protein-C genindeki dominant mutasyonlar BPD ile ilişkili olabilir (9).

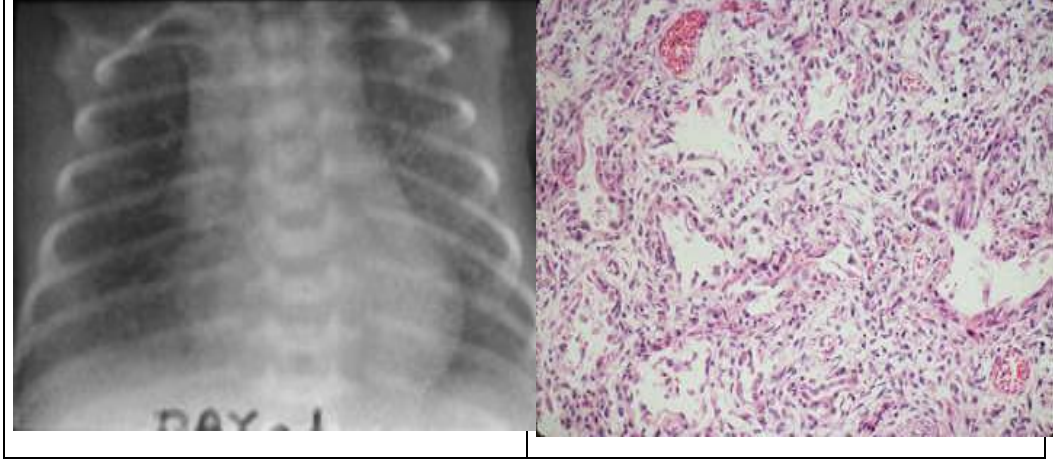
I.B.h Beslenme

Beslenme BPD' nin gelişiminde önemli rol alır. BPD' li bebeklerin nefes almak, stres ve inflamasyona karşı koyabilmek, oluşan hasarı önleyebilmek ve gerekli büyümeyi yakalayabilmek için artmış enerji ihtiyaçları vardır. Hayvanların akciğer dokularında oluşan toksik olan lipit hidroperoksidazlarına karşı uzun zincirli yağ asitlerinin koruyucu etkisi olduğu iddia edilmiştir. Diyetle lipit peroksidasyonunu engelleyen vitamin A ve E, antioksidan enzimlerdeki bakır, çinko, mangan gibi eser elementler ve yüksek oranda poliansatüre yağ asitlerinin BPD gelişimine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (64).

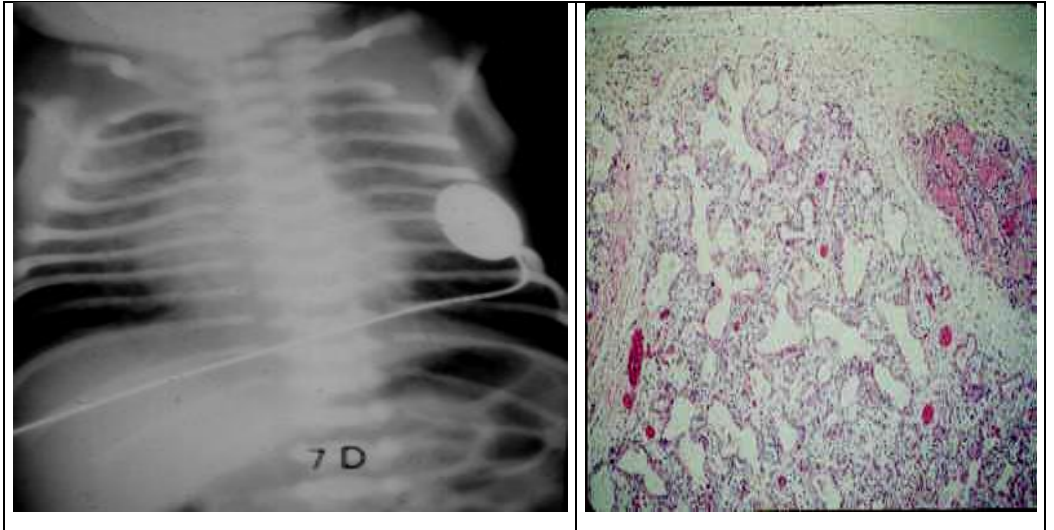
I.C Bronkopulmoner Displazi Patolojisi

Respiratuar distress ile birlikte oksijen ve ventilasyon ihtiyacı devam ederse hipoksi, hiperkapni, oksijen bağımlılığı ve sağ kalp yetmezliği meydana gelir. Akciğer grafisinde pulmoner intersitisyel amfizem, atelektazi, infiltrasyon artışı ve kist formasyonları görülür. Mekanik ventilatör bağımlı

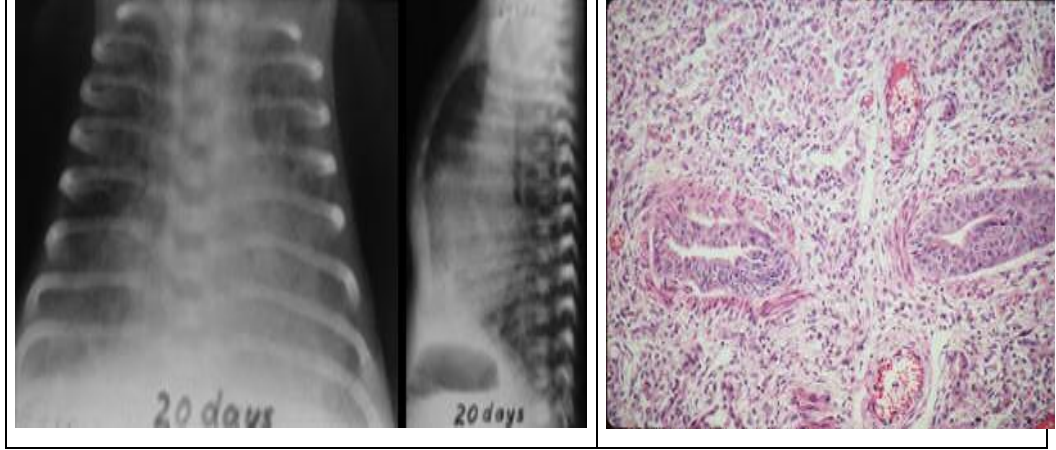
hastalarda, akciğerdeki radyolojik değişiklikler 4 evreye ayrılarak incelenmiştir (9).



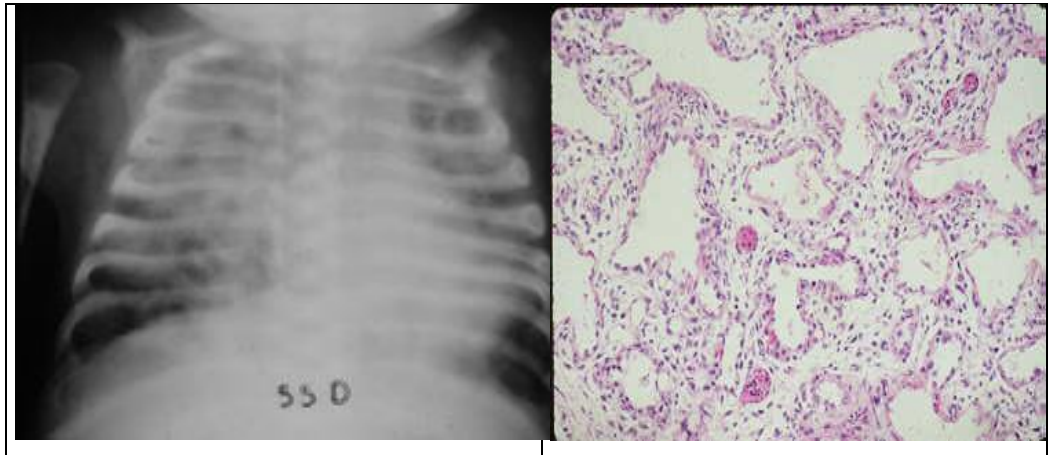
Şekil-4: Evre1: Respiratuar distres sendromu; akut akciğer hasarı olur (1-3 gün). Alveolar ve interstisyel ödemle beraber hiyalen membranlar, atelektazi, bronş mukozasında nekroz olur.



Şekil-5: Evre 2: Eksudatif bronşiolitis; Her iki akciğerde opasifikasyon olur (4-10 gün). Yaygın atelektazi, yer yer amfizematöz alanlar, bronş mukozasında yaygın nekroz, hava yollarını hücresel artıklar, grafide yer yer yoğunluk artışı ve hava bronkogramları olur.



Şekil-6: Evre 3 Proliferatif bronşiolitis; Her iki akciğerde küçük radyolüsen alanlar olur (10-20 gün). Bronş ve bronşiolerde yaygın metaplazi, hiperplazi, amfizem, masif interstisyel ödem, röntgende havalanma artışı ve atelektazi alanları nedeniyle kistik görünüm olur.



Şekil-7: Evre 4 Obliteratif fibroproliferatif bronşiolitis; Genişlemiş radyolüsen alanların etrafında radyodansite görülür (>30 gün). Masif fibroz, alveoller ve hava yollarında tahrip, bronş düz kaslarında hipertrofi, pulmoner arteriol ve kapillerde kayıp ve kalan damarlarda medial müküler hipertrofi olur.



Şekil-8: Klasik BPD (3 ay) de; PA-Akciğer grafisinde heterojen havalanma, yer yer kistik alanlar görünürken, bilgisayarlı tomografide sağ üst lobda fibrotik bantlar ve subsegmental ateletazi, sol akciğerde yaygın retiküler opasiteler görünmektedir (9).

I.D Bronkopulmoner Displazinin Önlenmesi / Tedavi

BPD tedavisi, nutrisyonel destek, sıvı kısıtlaması, ilaç tedavileri, oksijen tedavisi ve enfeksiyon tedavisi gibi durumları kapsamaktadır. Tedavide esas altta yatan major patofizyolojiyi düzeltmektir. Pulmoner ödem varlığında diüretiklerle tedavi, bronkokonstriksiyon ve havayolu hiperreaktivitesi varlığında bronkodilatör tedavi, inflamasyon varlığında steroidler, kor pulmonale varlığında vasodilatörler, kronik akciğer hasarı varlığında antioksidanlar, nütrisyon, enfeksiyondan korunma şeklinde tedavi uygulanmalıdır (65).

I.D.a Mekanik Ventilasyon

Yeterli solunum çabası olmayan ve resüsitasyon ihtiyacı olan küçük prematüre bebeklerde BPD ile sonuçlanan akciğer hasarının doğum salonunda uygulanan ilk pozitif basınçla başladığı bilinmektedir. Doğum salonunda fizyolojik bir fonksiyonel rezüdiel kapasite ve oksijenasyon sağlamaya çalışırken, barotravma, volutravma, ateletotravma ve surfaktan inaktivasyonunun en aza indirilebilmesi için ölçülebilen PEEP ile CPAP uygulaması en uygun ve kanıt değeri en yüksek yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (65).

Solunum yetersizliği olan prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon ile destek süresi en aza indirilmeli ve sürfaktan tedavisi mümkün olan en

erken sürede uygulanmalıdır. Akciğerlerin aşırı havalanmasından kaçınılmalıdır (66). Ventilatördeki hastanın hedeflenen kan gazı değerleri pH 7.25-7.45 arası, PaO₂ 60-80 mmHg ve PaCO₂ 45-65 mmHg aralığında olmalıdır (67). Geç dönemde ventilasyon stratejisi kan gazı değerlerine göre ayarlanır. Erken ekstübasyon ve nazal CPAP son yıllarda hacim / basınç travması ve oksidatif hasardan korumak için en çok önerilen solunum desteği yöntemleridir (68).

I.D.b Oksijen Tedavisi

Yapılan araştırmalara göre düşük veya yüksek oksijen saturasyonu BPD gelişimini etkilememektedir (69).

Ventilasyon perfüzyon dengesizliğine bağlı alveolar hipoksemi sonucu BPD gelişir. Akciğerin vasküler gelişimi bozulur, akciğerde perivasküler alanlardaki oksijen seviyesi azalır. BPD' li bebeklerde, kronik alveolar hipoksemi sonucunda pulmoner arter basıncı artar ve pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, sağ ventrikül yetmezliği ve yavaşlamış somatik ve beyin gelişimi olur (70). Güncel uygulama nazal kanül yardımı ile bebek uyanık iken arteriyel oksihemoglobin saturasyonunu (SaO₂) %90-95 arasında olacak şekilde oksijen desteğinin yapılmasıdır (71). Klinik ve ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon bulguları varsa, SaO₂ %95-96 olmalıdır (72). Bebek uyanık iken 10 dakika süreyle oda havasında oksijen saturasyonu %92' nin üzerinde ise oksijen kesilmelidir. Oksijen terapisi ilk olarak uyanık iken azaltılır. Taburculuktan 2-3 ay sonra destek oksijen ihtiyacı artmış veya yetersiz kalmışsa eşlik eden gastroözefagiyal reflü, aspirasyon, daha önce tanı almamış doğumsal siyanotik kalp hastalığı gibi durumların varlığına bakılmalıdır. Geçici olarak beslenme veya ajitasyon sırasında destek oksijen tedavisi önerilmemiştir. Eğer hipoksi uzarsa idame destek oksijen dozu ya çok düşüktür veya bebeğin artmış sağdan sola şanlı epizodik pulmoner hipertansiyonu olabilir. Oksijen tedavisi diüretik ve sıvı kısıtlaması sonlandırıldıktan sonra kesilmelidir (13). Oksijen tedavisi kesildikten sonra yeterli kalori alımına rağmen ilerleyen haftalarda hastanın kilo alımı %20' den daha fazla azalıyor veya duruyorsa, anlamlı intermittan hipokseminin güçlü bir kanıtı olarak düşünölmeli ve oksijen tedavisi yeniden

başlatılmalıdır (71). Ev oksijen tedavisinin amacı gelişmekte olan akciğerin büyüme tamirini hızlandırmak, hematokrit değerlerini normal aralıkta tutmak, pulmoner hipertansiyon riskini azaltmak, sağ ventrikül performansını iyileştirmek, büyümeyi hızlandırmak ve nörogelişimsel durumu en iyi duruma getirmektir (73).

I.D.c Beslenme Tedavisi

Malnütrisyon; akciğer büyümesini, maturasyonunu ve tamir mekanizmalarını olumsuz etkiler. Bunun nedenleri arasında intrauterin büyüme kısıtlılığı, yetersiz protein ve enerji alımı, solunum iş yükünün fazla olması, enflamasyon, steroid tedavisi, artmış katabolizma ve beslenme intoleransı, gastroözofagial reflü gibi enteral beslenme sorunları sayılabilir (74). Pediatrik Gastroenteroloji Avrupa Topluluğu, Hepatoloji ve Beslenme (ESPGHAN) prematüre bebeklerde yeterli enerji olarak 110-135 kcal/kg/gün önermektedir (75). Fakat BPD' nin aktif döneminde 140-150 kcal/kg/gün enerji alımı gerekebilir (76). ESPGHAN' ın beslenme komitesi doğum ağırlığı <1000 gram olan bebeklerde 4-4,5 g/kg/gün, 1000-1800 gram olan bebeklerde 3,5-4 g/kg/gün protein alımını önermektedir . Minimal lipit alımı esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek şekilde 0,5-1 g/kg/gün ile başlanmalıdır. ESPGHAN' ın beslenme komitesi ise anlamlı bir lipit alımının 4,8-6,6 g/kg/gün veya 4,4-6 g/100kcal olarak bildirmiştir (75). Prematüre beslenmesinde; gerekli supplementer besinler (24-30 kal/30 ml formül mama), protein ve yağ asitleri yeterli büyümenin sağlanması için desteklenmelidir (77). BPD' li bebeklerde prematüre osteopenisi riski yüksek olduğu için 120-140 mg/kg/gün kalsiyum tuzları, 60-90 mg/kg/gün fosfat, 800-1000 IU (yaşamın ilk aylarında) D vitamini önerilmektedir. Prematüre bebeklerde antioksidan olan vitamin A düzeyi düşüktür (74). A vitamini desteği verilen prematüre bebeklerde yapılan bir meta analizde BPD gelişimini %17 oranında azalttığı gösterilmiştir (78). Fakat oral vitamin A tedavisinin faydası yoktur, intramüsküler uygulanması bir dezavantajdır (79). Bakır, çinko ve manganez gibi eser elementler ise akciğerlerin antioksidan savunmasını artırırlar. Çok merkezli bir çalışmada intratrakeal olarak uygulanan insan rekombinant bakır çinko süperoksit dismutazın BPD sıklığını

değiştirmediği fakat akciğer iyileşmesine katkı sağlayarak hastanede kalış sũresini kısalttığı gũrũlmũřtũr (80).

I.D.d Diũretik tedavisi

BPD tanısı almış akut sıvı yũklemesi olan bebeklerde kısa sũreli diũretik tedavisi, akciğerde oksijen ve ventilasyon ihtiyaını azaltabilir. Diũretik olarak furosemid 1 mg/kg/doz intravenũz gũnde iki kez veya 2 mg/kg/gũn oral tek doz uygulanır. Loop diũretikleri pulmoner intersitisyel amfizemi ve pulmoner vaskũler direnci azaltır, pulmoner fonksiyonları geliştir ve mekanik ventilasyonla oksijenden ayrılmayı kolaylaştırır. Fakat uzun sũreli diũretik kullanımının hiponatremi, hipokalemi, alkaloz, azotemi, hipokalsemi, hiperkalsiũri, kolelitiazis, renal taş, nefrokalsinozis ve ototoksiste yan etkileri vardır. Diũretik tedavi olarak BPD' li hastalarda aldosteron inhibitũrleri ile beraber tiazid diũretikleri kullanılabilir. BPD' li bebeklerde spironolaktan ile tiazid diũretiklerinin birlikte kullanımı sonucu da artan idrar çıkışı ile akciğer kompliansı iyileşir (77).

I.D.e İnhale Bronkodilatatũr Tedavisi

Bronkodilatatũrler, bronşial dũz kas hũcrelerinde gevşeme sağlayarak hava yolu direncini azaltırlar. Bronkodilatatũr ilaçlar; beta 2 agonistler ve antikolinerjikler olarak ikiye ayrılır. Beta 2 agonistler içinde albuterol en sık kullanılan ilaçtır. Akciğerde etkisi 4-6 saat içinde başlar. Albuterolũn hipertansiyon ve taşikardi yan etkileri olabilir. Antikolinerjik ilaçlar içinde ipratropiyum bromid en sık kullanılan ilaçtır. Albuterol ve ipratropiyum bromidin birlikte kullanımı tekli kullanımlarından daha efektiftir ve yan etkileri çok azdır. Mevcut aerosol uygulamaları ile uezellikle mekanik ventilatũre bağlı iseler, BPD' li bebeklerin hava yolu ve akciğerine giden ilaç miktarının ne kadar olduğu belirsizdir. ũnkũ akciğerlerde dũz kas gevşemesi yaşamın ilk birkaç haftasında gũrũnmez. Bu nedenle BPD' nin erken evrelerinde aerosol tedavi endikasyonu yoktur (77).

I.D.f Sistemik Bronkodilatatũr Tedavisi

Metilksantinler; solunumu uyarır, apneyi ũnler, diafragma kontraktilesini arttırır. Metilksantinler aynı zamanda BPD' li bebeklerde, direk dũz kaslarda gevşeme yaparak; pulmoner vaskũler direnci azaltır ve akciğer

kompliyansını artırır. Metilksantinlerin diüretik etkisi de vardır. Tüm bu etkileri ile mekanik ventilasyondan ayrılmayı kolaylaştırır. Teofilin ve diüretikler arasında sinerjistik bir etki vardır. Teofilin 30-40 saat içinde karaciğerde kafeine metabolize olur. Taşikardi, gastroözofagial reflü, ajitasyon, nöbet gibi yan etkileri olabilir. Kafeinin etki süresi teofilinden daha uzundur. İntravenöz veya enteral uygulanabilirler (77). Kafeinin, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde BPD oranını azalttığı bildirilmiştir (81).

I.D.g Anti-inflamatuar Tedavi

Sistemik kortikosteroidlerden deksametazon BPD' yi önleme ve ekstubasyonu hızlandırmada kullanılabilir. Erken (<96 saat), orta erken (7-14 gün) ve geç (>3 hafta) dönem uygulamaları mevcuttur. Erken ve orta erken tedavi BPD insidansını azaltmaktadır (82). Ancak hipertansiyon, hiperglisemi, gastrointestinal kanama ve perforasyon, hipertrofik kardiyomyopati, sepsis, kilo alım azlığı, baş çevresi büyümesi, nörogelişimsel gecikme, serebral palsi gibi yan etkiler siktir (77). Ağır akciğer hastalığı olmadıkça rutin deksametazon kullanımı önerilmemektedir. Kısa süreli tedavi amacıyla 0,25 mg/kg/gün dozunda 5-7 gün verilebilir. BPD tedavisinde sistemik steroidler ancak 3 haftadan sonra kısa süreli kullanılmak üzere önerilmektedir. Nörogelişimsel sorunların erken ve uzun süreli steroid tedavisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (83). İn hale beklametazonun ise BPD' yi önlemediği fakat sistemik steroid kullanımını azalttığı ve mekanik ventilatörden ayrılmayı kolaylaştırdığı gösterilmiştir (77).

I.D.h Nitrik Oksit Tedavisi

Nitrik oksit (NO) damar tonusunu gevşetici özelliği ile sistemik kan basıncını düşürmeyen potent seçici pulmoner vazodilatatördür. Düşük doz inhale NO' in, BPD gelişiminde akciğer fonksiyonu, kardiyak fonksiyon ve oksijenizasyon üzerine akut etkisi yoktur. Fakat düşük doz inhale NO kullanımı; ağır BPD' li bebeklerin oksijenizasyonunu artırabilir, FiO2 ve ventilasyon ihtiyacını azaltabilir (77).

I.E Bronkopulmoner Displazide Prognoz

Altı aydan uzun süreli mekanik ventilasyona bağımlı kalmak, BPD' nin mortalite oranını artırmaktadır. RDS sonrası gelişen BPD' li bebeklerde

mortalite oranı %10-25' tir. Respiratuar sinsitial virüs (RSV) ile enfeksiyona ve kor pulmonaleye bağlı gelişen kardiyorespiratuar yetmezlik en sık ölüm sebebidir. Hayatta kalan BPD' li bebekler genellikle oksijen tedavisi, diüretik tedavisi ve bronkodilatator tedavileri ile taburcu olurlar. BPD' nin nonkardiak komplikasyonları; büyüme geriliği, nöromotor gerilik, prematüre retinopatisi, nefrolitiazis, osteopeni ve elektrolit imbalansıdır. Tonsiller ve adenoid hipertrofisi, vokal kord paralizisi, subglottik stenoz, trakeomalazi gibi hava yolu problemleri görülebilir. Subglottik stenoz trakeostomi gerektirebilir. BPD' nin kardiyak komplikasyonları ise; pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, sistemik hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi, aortapulmoner kolletarallerdir. BPD' li bebeklerin ilk 1-2 yıl içinde tekrar hastaneye yatış oranı yüksektir. Akciğer fonksiyon bozukluklarının 7-10 yaşlarına geldiklerinde devam ettiği görülür. BPD öyküsü olan adölesan döneme gelmiş kişilerde hava yolu obstrüksiyonu, hiperaktivitesi ve hiperinflasyonu görünür (77). Göğüs deformitesi, astım ve respiratuar sorunlar BPD öyküsü olan çocuklarda daha fazla görünmektedir (84). Amerikan pediatri akademisi, BPD' li bebeklere ve çok küçük prematüre bebeklere RSV' ye karşı geliştirilen insan monoklonal antikorlarının (palizivumab) uygulanmasını önermektedir. RSV sezonunda ayda bir 15 mg/kg/doz intramusküler palizivumab kullanılması RSV bağlı hastaneye yatışlarda %55, hastanede tedavi edilenlerin kalış süresinde %42 azalma sağlamıştır. Ekim-Kasım ayında altı aylık veya daha büyük BPD' li hastalara influenza aşısı da önerilmektedir (85).

II. İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1

Fetal büyüme ve gelişmede; fetusun genetik faktörleri, maternal ve fetal beslenme, oksijenizasyon, büyüme faktörleri, maternal fetal ve plesantal kaynaklı büyüme hormonları etkilidir. Fetal büyüme; insülin, glukoz ve IGF-1' in sinerjistik etkisiyle olmaktadır. Özellikle fetal ve plesantal büyümede insülin benzeri büyüme faktörü önemli rol oynamaktadır (86).

IGF-1; 70-amino asitli, 7,6 kDa (kilo dalton), tek zincirli, insüline yapısal benzerliği olan glikozillenmemiş bir polipeptidir. IGF-1; IGF-1 reseptör (IGF-1R) aracılığıyla, hücre bölünmesinin uyarılması, farklılaşması, göçü, gelişimi, apoptozun inhibisyonu ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. IGF-1R; tetramerik yapıda, disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmış 2 α ve 2 β zincirinden oluşan tip 1 yüzey reseptörüdür. IGF-1, altı adet IGF bağlayıcı protein (IGFBP) birine bağlanarak kompleks oluşturur ve yüzey reseptörüne bağlanır. IGF-1, IGF-1R α subünitinin sisteinden zengin kısmına bağlanır, konformasyonel değişikliğe neden olarak β zincirinin intraselüler kısmında otoposforilasyona neden olur. Tirozinin fosforilasyonu β zincirindeki tirozin kinaz aktivitesini artırır. Daha sonra adaptör proteinler β zincirine bağlanır ve hücre proliferasyonu ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynayan intraselüler sinyal kaskadını başlatır (87).

IGF-1 seviyeleri arteryel ve venöz kordon kanı serumunda benzerdir ve fetal orjinlidir. IGF-1 fetal dokularda 9. gebelik haftasından ve fetal dolaşımında 15. gebelik haftasından itibaren saptanır. Kordon serumundaki IGF-1 düzeyleri ile doğumdaki vücut ölçüleri korelasyon gösterir. Prematüre doğanlar matür yenidoğanlara göre daha düşük IGF-1 düzeylerine sahiptir. Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) doğanlar, gestasyonel yaşa uygun (AGA) doğanlara göre daha düşük IGF-1 seviyelerine sahiptir. IGF-1 düzenlenmesinde diyetle alınan protein ve enerji miktarı da etkilidir (88). Uzamış hiperoksiye bağlı akciğer hasarı proliferatif değişikliklerle karakterizedir. İnflamatuar alveolar eksudalar respiratuar ünitelerde kollaps ve konsolidasyona neden olarak fibroblast proliferasyonunu uyarırlar. Alveolar epitel hasarı sonucunda epitel hücresi proliferasyonu olur. Bronşiyal glandlarda hiperplazi, bronşiyoler düz kaslarda ve vasküler yapılarda hipertrofi olur. IGF-1 ve IGF-2 bu olaylarda aktif rol oynar. IGF-1 ve IGF-2; proliferasyon, diferansiasyon, hücre migrasyonu, apoptozis ve ekstraselüler matriks sentezinde önemli rol alır. Bu işlevleri reseptörler ve bağlayıcı proteinler aracılığıyla yaparlar. IGF-1 mezokimal hücrelerde bulunurken, IGF-2 ise bol miktarda havayolu epitelinde bulunur. IGF-2 çoğunlukla fetal yaşamda eksprese edilirken, IGF-1 postnatal yaşamda eksprese edilir.

Postnatal sıçan akciğerinde IGF-1 kolaylıkla saptanırken, IGF-2 ekspresyonu gösterilemez (89).

VEGF, akciğerin vasküler gelişiminde önemli bir yere sahiptir. VEGF sinyalizasyonu bozulduğunda, anjiogenezis bozulur; alveolarizasyon hasar görür ve BPD gelişimine neden olur (90). IGF-1, insan retinasının normal vaskülarizasyonunda önemli rol oynar. IGF-1' in yetersizliğinin, VEGF sinyalizasyonunu bozarak, prematür retinopatisi (ROP) gelişiminde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (91).

Doğumda plasenta ve amniyotik sıvının kaybı olduğu için, serum IGF-1 seviyeleri intrauterin fetusa göre prematüre yenidoğanlarda oldukça düşüktür. Az beslenme, asidoz, hipotiroksinemi ve sepsis gibi durumlarda eklendiğinde prematüre yenidoğanlarda IGF-1 düzeyi düşer (92). Düşük postnatal serum IGF-1 düzeyi ile BPD gelişimi arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Epitel hücreleri, mezenşimal hücreler ve alveolar makrofajlarda sentezlenen IGF-1 prenatal ve postnatal akciğer gelişimi için gereklidir. Normal sıçan akciğerinde IGF-1 mesajcı Ribo Nükleik Asit (mRNA) fetal yaşamda bol miktarda bulunur, terme yakın miktarı azalır. IGF-1 protein ekspresyonu fetal yaşamda belirgindir, 3. trimesterde düşer ve neonatal akciğerde güçlkle saptanır (2). Akciğer hasarında IGF-1, fetal akciğerde kollejen üretimini artırarak ve fibroblast proliferasyonunu sağlayarak, akciğer hasarının onarımında önemli bir rol oynar. Buna paralel olarak BPD gelişen prematüre bebeklerin TAS' ında erken postnatal dönemde serbest IGF-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (93).

Artmış matriks depolanması kronik akciğer hasarında karakteristik bir özelliktir. IGF-2 proteoglikan sentezini, IGF-1 ise kollagen sentezini ve proteoglikan sentezini stimüle edebilir. Bu da sözkonusu faktörlerin ekstraselüler matriks sentezi yaparak akciğer hasarında önemli rollerinin olabileceğini gösterir. IGF-1; büyüme hormonu, beslenme ve çeşitli trofik ajanlardan etkilenir. Erişkin hayvanlarda beslenme azlığına bağlı, serum ve doku IGF-1 düzeyleri düşük bulunur. Kontrol grubuna göre, oksijene maruz

kalan hayvanlarda tartı alımı daha düşüktür. Bu bulgular artmış solunum işi için artmış kalori ihtiyacı olduğunu göstermektedir (94).

III. Sitokinler

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan peptid ve glikoprotein yapıda olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuar olayları düzenleyen çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Molekül ağırlıkları 8-110 kDa arasındadır. Otokrin, parakrin, endokrin ve jakstakrin etkileri vardır (95). Lenfosit, monosit ve makrofajlardan sentezlenirler (96).

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar (97):

Grup1- Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler: Viral enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan sitokinler ile bakterilere karşı korumayı sağlayan reaksiyonları başlatan sitokinlerdir.

Tip I İnterferonlar (IFN)

Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)

İnterlökin-1 (IL-1)

İnterlökin-6 (IL-6)

Kemokinler

Grup2- T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarına yanıtı temin eden sitokinler: Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinlerdir.

İnterlökin-2 (IL-2) (T Hücre Büyüme Faktörü)

İnterlökin-4 (IL-4) (IgE Sentez Regülatörü)

Transforming Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

Grup3- Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler: Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4 + ve CD8 + T lenfositler tarafından

uyarılırlar ve enflamatuar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar.

İnterferon Gama (IFN-Gama) (Mononükleer Fagositlerin Birincil Aktivatörü)

Lenfotoksin (LT) (Nötrofil Aktivatörü)

İnterlökin-10 (IL-10) (Mononükleer Fagositlerin Negatif Regülatörü)

İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil Aktivatörü)

İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) Ve T Hücre Stimülatörü)

Grup4- İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler:

Hemotopoezi uyaran sitokinlerdir.

C-Kit-Ligand

İnterlökin-3 (Koloni Stimüle Eden Faktör)

Granulosit-Makrofaj Koloni Simulatör Faktör (Gm-Csf)

Monosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (M-Csf)

Granulosit Koloni Stimülatör Faktör (G-Csf)

İnterlökin-7 (IL-7)

İnterlökin-9 (IL-9)

İnterlökin-11 (IL-11)

Tablo-5: Pro-inflamatuvar / anti-inflamatuvar sitokinler

Pro-inflamatuvar sitokinler:	Anti-inflamatuvar sitokinler:
TNF-alfa	IL-4, IL-13
IL-1	IL-10, IL-1 β
IL-6	IL-12, IL-1 Ra
IL-8	Clara cell protein 10 (CC10)

Tablo-5' de başlıca pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler belirtilmiştir. Erken inflamatuvar cevapta; IL-8 (CXCL8), TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 önemli mediyatörlerdir. Bu sitokinler; barotravma / volutravma, endotoksin ve mikroorganizma maruziyeti, hipoksi, hiperoksi durumlarında; alveolar makrofajlarda, hava yolu epitel hücrelerinde, fibroblastlarda, tip 2 pnömositlerde ve endotelial hücrelerde sentezlenirler (98). BPD gelişen

bebeklerin alveolar hücrelerinde ve hava yolu sekresyonlarında pro-inflamatuar sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6, CXCL8 gibi) yüksek oranda bulunmuştur (99). Mekanik ventilatöre bağlı premature bebeklerin hava yolu sıvısındaki IL-1' in, Nükleer Faktor Kappa B (NF-kb) bağımlı yoldan hava yolu epitelinde CXCL8 ekspresyonuna neden olduğu görülmüştür (100). RDS' li bebeklerin trakeobronşial sıvısındaki nötrofil ve makrofajlarda NF-kb aktivasyonu gösterilmiştir (82). RDS nedeniyle ölen prematüre bebeklerin akciğer dokusundaki aşırı miktardaki TNF-alfa pozitif makrofajların, intersitisyel glikozaminglikan yıkımı ve endotelial bazal membran kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (101). Aynı zamanda RDS' li bebeklerin postmortem akciğer dokularında intersitisyel alanda ve bronkoalveolar epitelinde CXCL8 mRNA ekspresyonu tesbit edilmiştir (102). Bu bulgular pretem bebeklerin akciğer dokularında hasarın başlamasında ve devam etmesinde CXCL8 ekspresyonunun ve diğer pro-inflamatuar sitokinlerin önemini vurgulamaktadır. Prematüre bebeklerin akciğer dokusundaki ve hava yollarındaki pro-inflamatuar sitokinlerin mRNA ekspresyonunun yüksek olması inflamasyonu düzenleyen IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18 anti-inflamatuar ekspresyonundaki bir yetersizliği yansıtabilir (103). RDS' li prematüre bebeklerin havayolu örneklerinde IL-10 mRNA' sını tesbit edilemez, fakat mekonyum aspirasyonu olan term bebeklerin tüm hücrelerinde tesbit edilebilir (104). IL-10' a maruz kalan prematurelerin inflamatuvar akciğer hücrelerinde pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı azalmaktadır (105). Pro-inflamatuar sitokinlerin daha fazla olması, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik, akciğer hasarında önemli bir özellik olarak kabul edilir. Havayolunda ve akciğer dokusunda nötrofillerden salınan anti-inflamatuar hücreler, inflamasyonun baskılanmasına yardımcı olur (106).

Pro-inflamatuar sitokinler: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-16 dir. Nötrofillerin göçü için IL-8 ana kemotaktik faktör iken, akut faz cevabı olarak IL-1 β ve IL-6 aktif rol oynar. BPD gelişen bebeklerin TAS' ında pro-inflamatuar sitokin seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (107).

Anti-inflamatuar sitokinler: IL-10, IL-4, IL-13 dir. Anti-inflamatuarlar; B hücrelerinin ve makrofajların üretilmesinden, farklılaşmasından ve

proliferasyonundan sorumludurlar. Bir hipoteze göre anti-inflamatuar düzeyinin düşüklüğü, BPD gelişimine neden olabilir. Ancak BPD' li prematüre bebeklerin trakeal sıvısında IL-10 gibi "anti-enflamatuar" sitokin düzeylerinde çelişkili bulgular mevcuttur. Vento ve ark.'nın (108) BPD gelişimi ile sitokin düzeyleri arasında yaptığı araştırmada IL-10 düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Fakat McColm ve ark. (109) IL-10 ile BPD arasında ilişki bulamamışlardır.

Pro-inflamatuar sitokin olan TNF-alfa apoptozise neden olur ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Jonsson ve ark. (110) tarafından yapılan bir çalışmada TNF-alfa düzeyi ile BPD arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Sonuç olarak BPD gelişiminde çeşitli sitokinlerin rol oynayabileceği çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (111).

Çalışmanın amacı BPD gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini ele almak, BPD ile serum IGF-1 ve trakeal aspirat IGF-1 ve IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-alfa düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak ve IGF-1 ve bahsedilen sitokinlerin BPD gelişimi açısından bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğurtulup, UÜTF Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan, gestasyon yaşı 32 hafta ve altında olan 40 prematüre bebek alındı. Major konjenital anomalisi olan, immün yetmezliği olan ve çalışma kapsamında eksitus olan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma planlandıktan sonra UÜTF Etik Kurul Komitesinden 28.01.2014 tarihli 2014-2/24 nolu karar ile onam alındı. Tüm bebeklerin veli/vasilerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı. Çalışma UÜTF Bilimsel Araştırma Projesi tarafından (KUAP(T)-2013-73) kabul edilip, desteklendi.

Hastaların demografik verileri ve klinik takipteki özellikleri kaydedildi. Tüm olgularda annenin yaşı, preeklampsi, antenatal steroid kullanımı, in vitro fertilizasyon (IVF) gebelik, koryoamnionit, erken membran rüptürü, diyabetes mellitus öyküleri sorgulandı. Bebeklerin gestasoyonel yaşları, doğum kiloları, cinsiyetleri, doğum şekilleri (normal vajinal yol, sezeryan), APGAR skoru, İUBG durumları belirlendi. Yenidoğan izlemi sırasında gelişen ROP, NEK, PDA, intraventriküler kanama (İVK), RDS, sepsis gibi sorunlar kaydedildi. İzlemde olguların sürfaktan ihtiyaçları, mekanik ventilasyon süreleri (gün), maksimum aldıkları hidrasyon miktarları (ml/kg), enteral beslenmeye başlama zamanları (gün) kaydedildi. Sürfaktan verilen hastalar, sürfaktan verilme şekline göre minimal invazif sürfaktan tedavisi (MİST) / entübasyon sonrası sürfaktan verilmesi sonra ekstübasyon (INSURE) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların, yatış yapıldıktan sonra ampirik antibiyoterapileri düzenlendi. Kan kültüründe üremesi olan hastalar belirlendi. Hastaların entübe edildiklerinde veya yatışlarının ilk gününde bakılan lökosit (K/ μ L), nötrofil (K/ μ L), hemoglobin (g/dL), trombosit (K/ μ L), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve serum amiloid a (SAA) sonuçları kaydedildi. CRP <0,5

mg/dL, PCT <0.5 ng/mL, SAA <6,8 mg/dL değerleri negatif olarak yorumlandı.

BPD tanısı Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından kabul gören son tanımlamaya göre konuldu (tablo-1) (13). Postnatal 36. haftadaki oksijen bağımlılıklarına göre hafif, orta, ağır BPD olarak sınıflandırıldı. ROP tanıları prematüre retinopatisinin uluslararası sınıflamasına (IC-ROP) göre yapıldı (Tablo-6) (112). NEK, tanısı Bell sınıflamasına göre belirlendi (Tablo-7) (113). PDA tanısı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından Doppler Ekokardiyografi ile konuldu. İVK, transfontanel ultrasonografi (TFUS) yapılarak Papile evrelemesine göre Tablo-8' de gösterildiği gibi sınıflandırıldı (114). SGA bebekler gestasyonel haftasına göre Şekil-9' da gösterildiği gibi Lubhenco'nun (115) büyüme eğrisine göre belirlendi.

Tablo-6: Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflaması

EVRE	BULGULAR
Evre 1	Demarkasyon hattı
Evre 2	Kabartı oluşumu
Evre 3	Vitröz boşluğa doğru fibrovasküler proliferasyon
Evre 4	Parsiyel retinal ayrılma A- Makulayı içermeyen retinal ayrılma B- Makulayı içeren retinal ayrılma
Evre 5	Total retinal ayrılma

Örneklerin Alınması Ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan tüm olgulardan postnatal 1. gün, 3. gün, 7. gün, 21. gün ve 28. gün hastaların değerlendirilmesi amacıyla alınan rutin venöz kan örneklerinden antikoagülanlı EDTA tüplerine 2 ml kan alındı. Venöz kan örnekleri bekletilmeden 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı eppendorf tüplerine aktararak -20°C'de saklandı. Bu hastalardan entübe olanlardan trakeal aspirat sıvısı alındı. Aspirasyon yapıldıktan sonra aspirasyon katateri 2 ml serum fizyolojikle yıkanarak içerik steril tüpe alındı. Alınan örnekler bekletilmeden 3000 rpm'de 5 dakika santrifüje edildi. Hücresiz süpernatant kısmı eppendorf tüplere alınarak -20°C'de saklandı.

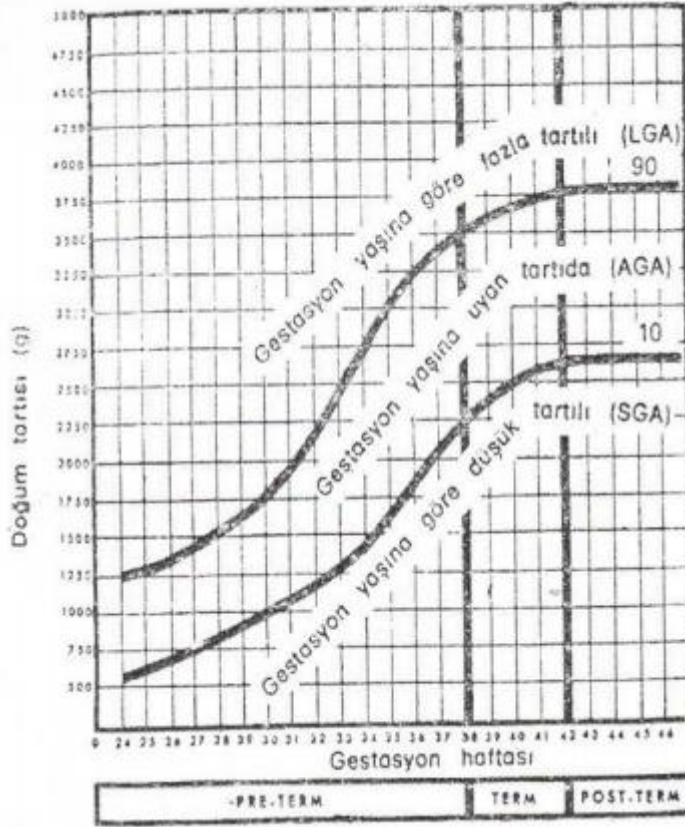
Tablo-7: Bell' in nekrotizan enterokolit sınıflaması

EVRE	Sistemik bulgular	Gastrointestinal sistem bulguları	Radyografik bulgular
Şüpheli nekrotizan enterokolit Evre 1A	Hipotermi, apne, bradikardi, letarji	Abdominal distansiyon, gaytada gizli kan	Normal veya hafif ileus
Evre 1B	Evre 1A	Evre 1A+ gaytada massif kan	
Belirgin nekrotizan enterokolit Evre 2A	Evre 1A	Evre 1+ abdominal distansiyon	İleus, pnömotozis intestinalis
Evre 2B	Evre 1+ metabolik asidoz, trombositopeni	Evre 2A+ karın duvarında selülit, sağ alt kadranda kitle	Evre 2A+ portal vende gaz, asit (belki)
İlerlemiş nekrotizan enterokolit Evre 3A (perforasyon yok)	Evre 2B+ hipotansiyon, apne, sepsis, mikst asidoz, dissemine intravasküler koagülasyon	Evre 2B+ yaygın peritonit	Evre 2B+ belirgin asit
Evre 3B (perforasyon)	Evre 3A	Evre 3A	Evre 2B+ pnömoperiton

Tablo-8: İntraventriküler kanama (Papile) evrelemesi

Evre	Kanamamanın boyutu
Evre 1	Subependimal germinal matris kanaması
Evre 2	Ventriküler dilatasyon olmadan lateral ventriküllere yayılan germinal matris kanaması (<%50)
Evre3	İntraventriküler kanama (>%50) ve ventriküler dilatasyon var
Evre 4	İntraparankimal kanama

Kanlı örnekler hücre içeriği sitokin düzeyini etkileyebileceğinden çalışma dışı bırakıldı. UÜTF Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı'nda trakeal aspirat sıvısında IGF-1, pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-6, IL-8 ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10 çalışıldı. Alınan serum örneklerinde 1. gün, 3. gün, 7. gün, 21. gün ve 28. gün serum IGF-1 düzeyleri çalışıldı.



Şekil-9: Lubhenco'nun büyüme eğrisi

Ekstrasellüler Sitokin Ölçümleri

Trakeal aspirat sıvısındaki sitokin (TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-10) düzeyleri, ticari kantitatif sandviç enzime immuno sorbent assay (ELISA) kitleri (BOSTER, Kanada) kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü. Bu kitlerle saptanabilir en düşük düzeyler TNF-alfa için 1 pg/mL, IL-6 için <0,3 pg/mL, IL-8 için <1 pg/mL, IL-10 için <0,5 pg/mL olarak belirtilmekte idi. Analiz aralığı TNF-alfa için hücre kültürü süpernatlarda 15,6 pg/mL-1000 pg/mL, serum ve plasmada 7,8 pg/mL-500

pg/mL IL-6 için 4.69 pg/mL-300 pg/mL, IL-8 için hücre kültürü süpernatlarda 15,6 pg/mL-1000 pg/mL, serum ve plasmada 7,8 pg/mL-500 pg/mL , IL-10 için hücre kültürü süpernatlarda 7,8 pg/mL-500 pg/mL, serum ve plasmada 3,4 pg/mL-250 pg/mL idi.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 Düzey Ölçümleri

Serumdaki ve trakeal aspirat sıvısındaki IGF-1 düzeyleri, ticari kantitatif sandviç enzyeme immuno sorbent assay (ELISA) kitleri (SUNRED, Shangai) kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole uygun olarak ölçüldü. Bu kitlerle saptanabilir en düşük düzey IGF-1 için 0,153 ng/mL olarak belirtilmekte idi. IGF-1 için analiz aralığı 0,2 ng/mL-40 ng/mL idi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov test ile belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher Freeman Halton, Fisher's exact test ve Yates' continuity correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Değişkenler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi. Duyarlılık (Sensitivity), gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir. Özgüllük (Spesifisity), gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir. Pozitif kestirim değeri (PKD) test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Negatif kestirim değeri (NKD) test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında UÜTF Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 21 kız (%52,5) ,19 erkek (%47,5) toplam 40 bebek alındı.

Tablo-9: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Min-Maks	Ort±Ss	
Gestasyonel Yaş (Hafta)	24 – 32	29,41±2,23	
Doğum Ağırlığı (gram)	630 – 2005	1256,85±311,48	
Doğum Boyu (cm)	31 – 44	37,96±3,07	
Doğum Baş Çevresi (cm)	22 – 32	26,98±2,31	
Anne Yaşı	19 – 40	30,80±6,07	
	N	%	
Cinsiyet	Kız	21	52,5
	Erkek	19	47,5

Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma

Bebeklerin gestasyonel yaşları 24 ile 32 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 29,41±2,23 hafta olarak saptanmıştır. Bebeklerin doğum ağırlıkları 630 ile 2005 gram arasında değişmekte olup, ortalama 1256,85±311,48 gram olarak saptanmıştır. Bebeklerin doğdukları zamandaki boyları 31 ile 44 cm arasında değişmekte olup, ortalama 37,96±3,07 cm olarak saptanmıştır. Bebeklerin doğum baş çevreleri 22 ile 32 cm arasında değişmekte olup, ortalama 26,98±2,31 cm olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan annelerin yaşları 19 ile 40 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 30,80±6,07 yıl olarak saptanmıştır.

Tablo-10: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Min-Maks	Ort±Ss	
APGAR 1. Dakika	0 – 9	4,58±2,45	
APGAR 5. Dakika	2 – 10	6,58±1,82	
Oksijen Aldığı Toplam Gün Sayısı	2 – 208	38,70±42,85	
Ventilasyonda Entübe Gün Sayısı	0 – 115	16,68±26,53	
Noninvazif Mekanik Ventilasyon Süresi	1 – 93	14,98±18,30	
Full Enteral Beslenmeye Başlama Zamanı (Kaçınıcı Gün)	7 – 80	22,40±17,34	
Maksimum Aldığı Total Sıvı (cc/kg)	60 – 190	102,88±30,25	
Lökosit (K/µL)	2860 – 38600	11698,50±7671,84	
Nötrofil (K/µL)	250 – 27200	6048,50±5901,82	
Hemoglobin (g/dL)	7,8 – 23,8	15,87±3,55	
Trombosit (K/µL)	30400 – 523000	199110,00±84822,39	
	n	%	
Doğum Şekli	Normal Vajinal	5	12,5
	Sezaryen	35	87,5
Intrauterin büyüme geriliği		8	20,0
Düşük doğum ağırlığı		4	10,0
Preeklampsi		12	30,0
IVF Gebelik		6	15,0
Koryoamnionit		3	7,5
Erken membran rüptürü		9	22,5
Maternal Diyabet		1	2,5
Antenatal Steroid	Yok	9	22,5
	Tek Kür	27	67,5
	İki Kür	4	10,0
Sümfaktan	Yok	13	32,5
	Minimal invazif sümfaktan tedavisi	10	25,0
	Entübasyon sonrası sümfaktan verilmesi sonra ekstübasyon	17	42,5

Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, IVF:invstro fertilizasyon

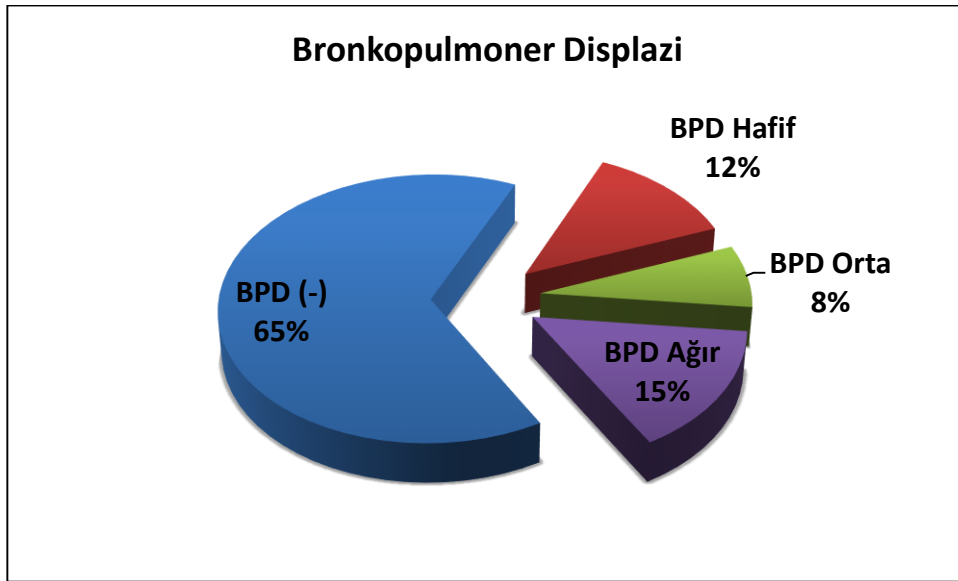
Çalışmaya katılan olguların 1. dakika APGAR skorları 0 ile 9 arasında değişmekte olup, ortalama $4,58 \pm 2,45$ olarak saptanırken, 5. dakika APGAR skorları 2 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama $6,58 \pm 1,82$ olarak saptanmıştır. Olguların oksijen aldığı toplam gün sayısı 2 ile 208 gün arasında değişmekte olup, ortalama $38,70 \pm 42,85$ gün olarak saptanmıştır. Olguların ventilasyonda entübe gün sayısı 0 ile 115 gün arasında değişmekte olup, ortalama $16,68 \pm 26,53$ gün olarak saptanmıştır. Olguların noninvazif mekanik ventilasyon süresi 1 ile 93 gün arasında değişmekte olup, ortalama $14,98 \pm 18,30$ gün olarak saptanmıştır. Olguların full enteral beslenmeye başlama zamanları 7 ile 80 gün arasında değişmekte olup, ortalama $22,40 \pm 17,34$ gün olarak saptanmıştır. Olguların maksimum aldıkları total sıvı miktarı 60 ile 190 cc/kg arasında değişmekte olup, ortalama $102,88 \pm 30,25$ cc/kg olarak saptanmıştır. Olguların lökosit ölçümleri 2860 ile 38600 arasında değişmekte olup, ortalama $11698,50 \pm 7671,84$, nötrofil ölçümleri 250 ile 27200 arasında değişmekte olup, ortalama $6048,50 \pm 5901,82$, hemoglobin ölçümleri 7,8 ile 23,8 arasında değişmekte olup, ortalama $15,87 \pm 3,55$, trombosit ölçümleri 30400 ile 523000 arasında değişmekte olup, ortalama $199110,00 \pm 84822,39$ olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bebeklerin %12,5'i (n=5) normal vajinal yoldan dünyaya geldiği gözlenirken, %87,5'i (n=35) sezaryen ile dünyaya gelmiştir. Olguların %20'sinde (n=8) İUBG gözlenirken, %10'unda (n=4) SGA, %30'unda (n=12) preeklampsi, %15'inde (n=6) IVF gebelik, %7,5'inde (n=3) koryoamnionit, %22,5'inde (n=9) EMR, %2,5'inde (n=1) maternal diyabet gözlenmektedir. Olguların %22,5'inde (n=9) antenatal steroid alımı gözlenmezken, %67,5'inde (n=27) tek kür ve %10'unda (n=4) iki kür antenatal steroid alımı gözlenmektedir. Olguların %32,5'ine (n=13) sürfaktan verilmedi, bebeklerin %25'inde (n=10) MİST ve %42,5'inde (n=17) INSURE yöntemi ile sürfaktan uygulaması yapıldı.

Tablo-11: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n	%
Prematüre retinopatisi	Yok	29	72,5
	Evre 1	9	22,5
	Evre 2	1	2,5
	Evre 3	1	2,5
Nekrotizan enterokolit	Yok	34	85,0
	Evre 1a	4	10,0
	Evre 3a	1	2,5
	Evre 3b	1	2,5
Patent duktus arteriozus	Var	19	47,5
İntraventriküler kanama	Yok	25	62,5
	Grade 1	8	20,0
	Grade 2	3	7,5
	Grade 3	1	2,5
	Grade 4	3	7,5
Respiratuar distres	Var	25	62,5
Kan Kültüründe Üreme	Var	17	42,5
Bronkopulmoner displazi	Var	14	35,0
	Hafif	5	35,7
	Orta	3	21,4
	Ağır	6	42,9
Prokalsitonin	Negatif	20	50,0
	Pozitif	20	50,0
Serum amiloid A	Negatif	32	80,0
	Pozitif	8	20,0
C-Reaktif protein	Negatif	33	82,5
	Pozitif	7	17,5

Çalışmaya katılan olguların %72,5'inde (n=29) ROP saptanmadı, bebeklerin %22,5'inde (n=9) evre 1 ROP, %2,5'inde (n=1) evre 2 ROP ve %2,5'inde (n=1) evre 3 ROP olduğu belirlendi. Çalışmaya katılan olguların %85'inde (n=34) NEK gözlenmezken, %10'unda (n=4) evre 1a, %2,5'inde (n=1) evre 3a ve %2,5'inde (n=1) evre 3b düzeyinde nekrotizan enterokolit saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların %47,5'inde (n=19) PDA olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan olguların %62,5'inde (n=25) İVK yoktu, %20'sinde (n=8) grade 1, %7,5'inde (n=3) grade 2, %2,5'inde (n=1) grade 3 ve %7,5'inde (n=3) grade 4 İVK saptandı. Çalışmaya katılan olguların %62,5'inde (n=25) RDS olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya katılan olguların %42,5'inde (n=17) kan kültüründe üreme bulunmuştur. Olguların %35'inde (n=14) BPD saptanmıştır. BPD' li olguların %35,7'sinde (n=5) hafif, %21,4'ünde (n=3) orta ve %42,9'unda (n=6) ağır bronkopulmoner displazi gözlenmektedir.



Şekil-10: Bronkopulmoner displazi dağılımı. **BPD:** Bronkopulmoner displazi.

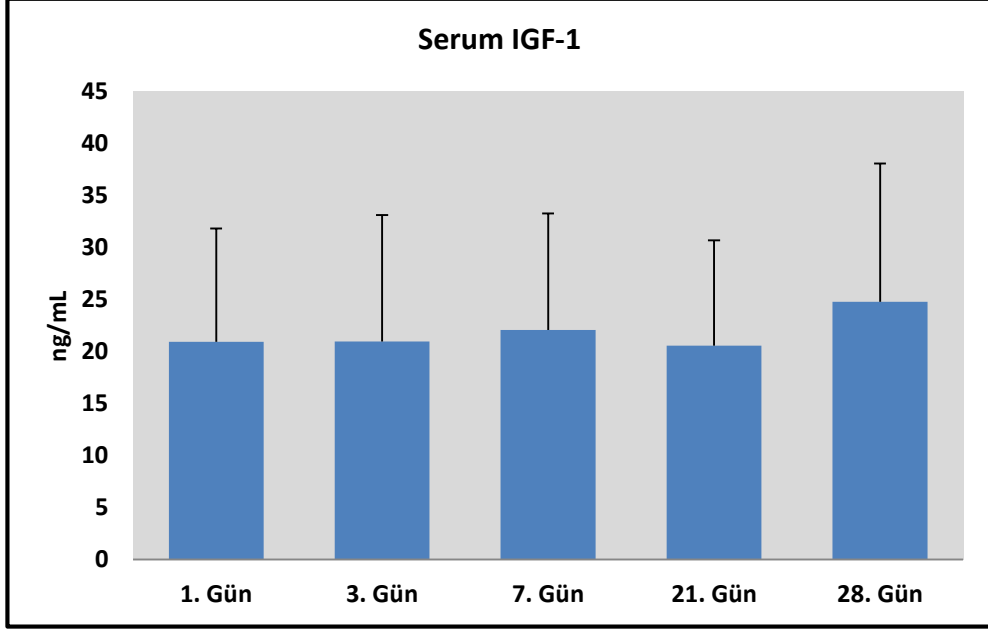
Çalışmaya katılan olguların %50'sinde (n=20) PCT sonucu pozitif, %20'sinde (n=8) SAA sonucu pozitif ve %17,5'inde (n=7) CRP sonucu pozitif olduğu gözlenmektedir.

Tablo-12: IGF-1 ve sitokin ölçümlerine ilişkin dağılımlar.

	Min-Maks	Ort±Ss
1. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	8,92 – 45,67	20,94±10,90
3. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	4,24 – 44,46	20,97±12,17
7. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	3,75 – 42,86	22,09±11,20
21. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	7,82 – 43,22	20,57±10,13
28. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	4,24 – 50,12	24,79±13,31
IGF-1 (TAS) (ng/mL)	0,73 – 21,31	17,52±4,86
IL-6 (TAS) (pg/mL)	0,10 – 201,73	16,57±40,67
IL-8 (TAS) (pg/mL)	0,16 – 2413,46	1007,46±784,44
IL-10 (TAS) (pg/mL)	0,02 – 123,40	11,26±26,75
TNF-Alfa (TAS) (pg/mL)	0,17 – 27,93	2,21±6,75

Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, IGF-1: İnsülin like growth faktör-1, IL: interlökin, TAS:trakeal aspirat sıvısı

Çalışmaya katılan olguların 1. gün serum IGF-1 değeri 8,92 ng/mL ile 45,67 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalama 20,94±10,90 ng/mL olarak saptandı. Üçüncü gün serum IGF-1 değeri 4,24 ng/mL ile 44,46 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalama 20,96±12,17 ng/mL olarak saptandı. Yedinci gün serum IGF-1 değeri 22,09±11,20 ng/mL olarak saptandı. Yirmi birinci gün serum IGF-1 değeri 7,82 ng/mL ile 43,22 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalama 20,57±10,13 ng/mL olarak saptandı. Yirmi sekizinci gün IGF-1 değeri 4,24 ng/mL ile 50,12 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalama 24,79±13,31 ng/mL olarak saptandı.



Şekil-11: Takiplere göre serum IGF-1 dağılımları. **IGF-1:**insulin benzeri büyüme faktörü-1.

Çalışmaya katılan olguların IGF-1 (TAS) değeri 0,73 ng/mL ile 21,31 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalama $17,52 \pm 4,86$ ng/mL olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların IL-6 (TAS) değeri 0,10 pg/mL ile 201,73 pg/mL arasında değişmekte olup, ortalama $16,57 \pm 40,67$ pg/mL olarak saptandı. IL-8 (TAS) değeri 0,16 pg/mL ile 2413,46 pg/mL arasında değişmekte olup, ortalama $1007,46 \pm 784,44$ pg/mL olarak saptandı. IL-10 (TAS) değeri 0,02 pg/mL ile 123,40 pg/mL arasında değişmekte olup, ortalama $11,26 \pm 26,75$ pg/mL olarak saptandı. Olguların TNF-alfa (TAS) değeri 0,17 pg/mL ile 27,93 pg/mL arasında değişmekte olup, ortalama $2,21 \pm 6,75$ pg/mL olarak saptandı.

BRONKOPULMONER DİSPLAZİYE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo-13: BPD olma durumuna göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.

		Bronkopulmoner Displazi		p
		Var (n=14)	Yok (n=26)	
Gestasyonel Yaş	Ort±Ss	28,52±2,19	30,61±1,68	^b0,002**
	Min-Maks (Medyan)	24-32 (28,14)	27-32 (31,29)	
Doğum Ağırlığı (gram)	Ort±Ss	1156,26±295,58	1392,94±286,59	^b0,015*
	Min-Maks (Medyan)	630-1610 (1150)	715-2005 (1400)	
Anne Yaşı	Ort±Ss	32,21±5,38	30,04±6,38	^b0,334
	Min-Maks (Medyan)	19-39 (34)	19-40 (29,5)	
APGAR 1. Dakika	Ort±Ss	3,64±2,02	5,08±2,54	^a0,069
	Min-Maks (Medyan)	0-8 (4)	0-9 (5)	
APGAR 5. Dakika	Ort±Ss	5,79±1,53	7,00±1,85	^a0,035*
	Min-Maks (Medyan)	3-9 (6)	2-10 (7)	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	7 (50,0)	14 (53,8)	^b1,000
	Erkek	7 (50,0)	12 (46,2)	
Doğum Şekli	Normal	1 (7,1)	4 (15,4)	^c0,640
	Sezaryen	13 (92,9)	22 (84,6)	

^aMann Whitney U Test ^bYates Continuity Correction Test ^cFisher's Exact Test

*p<0,05 **p<0,01. Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum

BPD'li olguların gestasyonel yaşları ve doğum ağırlıkları, BPD olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Anne yaşları, cinsiyet dağılımları ve doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). BPD olan olguların 1. dakika APGAR skorları, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,069$; $p>0,05$). BPD olan olguların 5. dakika APGAR skorları, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,035$; $p<0,05$).

Tablo-14: BPD olma durumuna göre değerlendirmeler.

		Bronkopulmoner Displazi		<i>p</i>
		Var (n=14)	Yok (n=26)	
Oksijen Aldığı Toplam Gün Sayısı	Ort±Ss	58,71±48,39	27,92±36,07	^a 0,001**
	Min-Maks (Medyan)	13-208 (43)	2-178 (17,5)	
Ventilasyonda Entübe Gün Sayısı	Ort±Ss	27,50±30,43	10,85±22,7	^a 0,003**
	Min-Maks (Medyan)	0-115 (16,5)	0-92 (2)	
Noninvazif Mekanik Ventilasyon Süresi	Ort±Ss	21,64±24,03	11,38±13,56	^a 0,121
	Min-Maks (Medyan)	1-93 (18)	1-70 (7)	
Full Enteral Beslenmeye Başlama Zamanı (gün)	Ort±Ss	24,79±13,39	21,12±19,26	^a 0,033*
	Min-Maks (Medyan)	11-60 (22)	7-80 (13)	
Maksimum Aldığı Total Sıvı (cc/kg)	Ort±Ss	122,14±36,41	92,50±20,46	^a 0,006**
	Min-Maks (Medyan)	80-190 (115)	60-135 (85)	

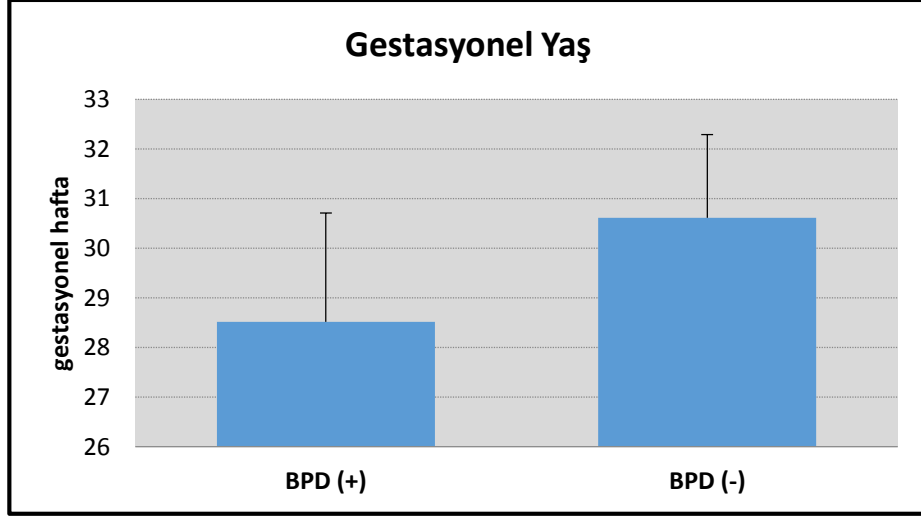
^aMann Whitney U Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

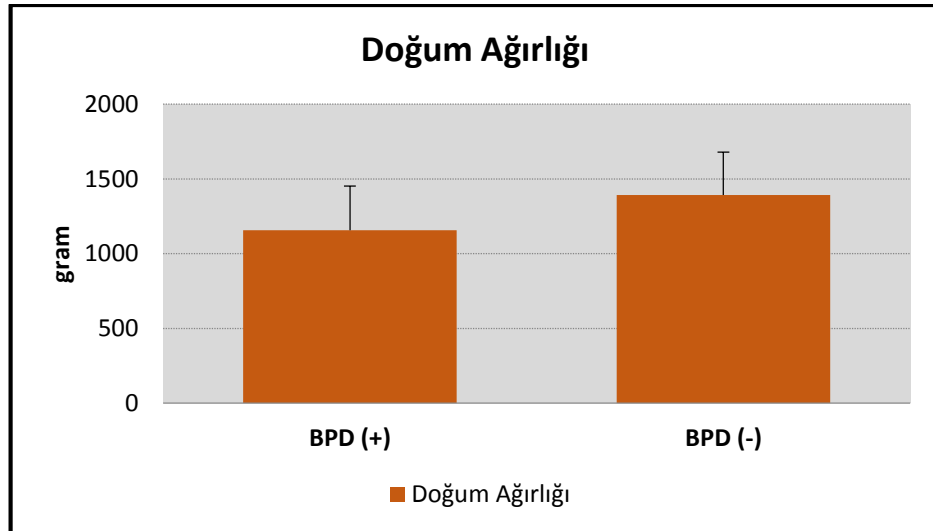
Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum

BPD olan olguların gestasyonel yaşı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,01$).



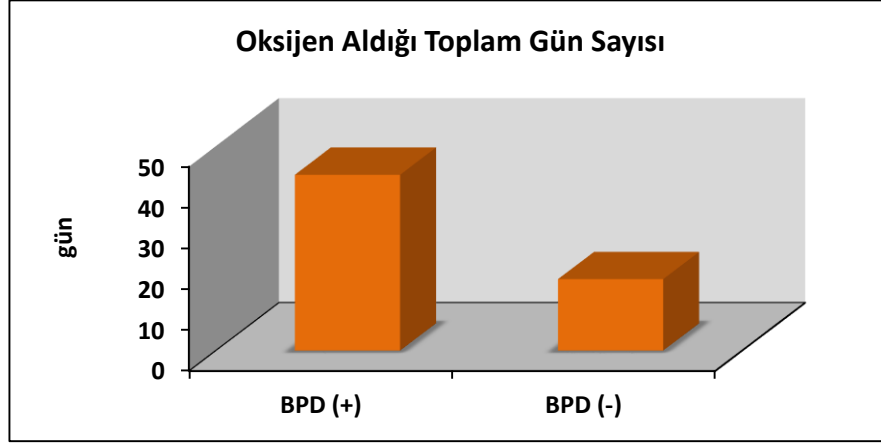
Şekil-12: Gestasyonel yaşlara göre dağılım. **BPD:** Bronkopulmoner displazi

BPD olan olguların doğum ağırlığı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,05$).



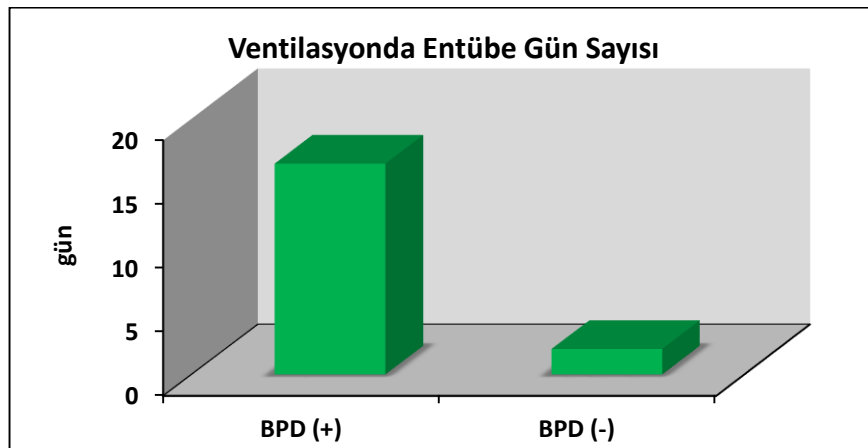
Şekil-13: Doğum ağırlıklarına göre dağılım. **BPD:** Bronkopulmoner displazi

BPD olan olgularda oksijen aldığı toplam gün sayısı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



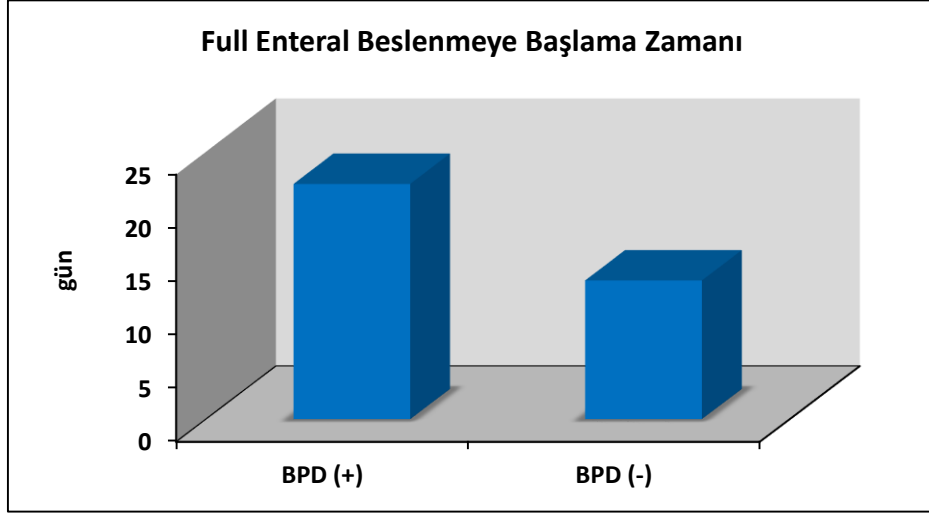
Şekil-14: Oksijen alınan toplam gün sayılarına göre dağılım. **BPD:** Bronkopulmoner displazi

BPD olan olgularda ventilasyonda entübe gün sayısı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). BPD varlığına göre olgularda noninvazif mekanik ventilasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



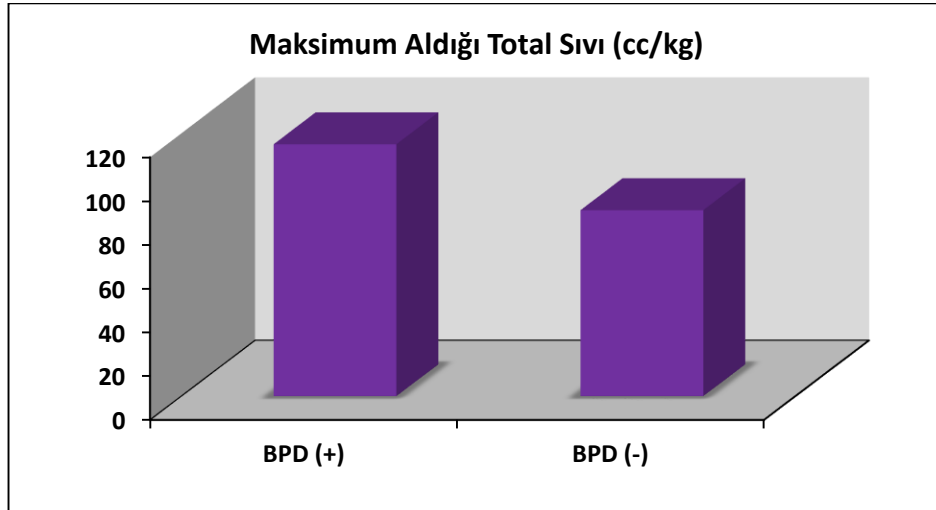
Şekil-15: Ventilasyon sürelerine ilişkin dağılım. **BPD:** Bronkopulmoner displazi

BPD olan olgularda full enteral beslenmeye başlama zamanı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,033$; $p<0,05$).



Şekil-16: Full enteral beslenmeye başlama zamanlarına göre dağılım. **BPD:** Bronkopulmoner displazi

BPD olan olgularda maksimum aldığı total sıvı miktarı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$).



Şekil-17: Maksimum aldığı total sıvı miktarına göre dağılım. **BPD:** Bronkopulmoner displazi

Tablo-15: Bronkopulmoner displazi olma durumuna göre hemogram değişkenlerinin değerlendirmeleri.

		Bronkopulmoner Displazi		<i>p</i>
		Var (n=14)	Yok (n=26)	
Lökosit (K/μL)	Ort\pmSs	12778,57 \pm 10250,58	11116,92 \pm 6014,43	^a0,744
	Min-Maks (Medyan)	2860-38600 (8090)	3810-29800 (9600)	
Nötrofil (K/μL)	Ort\pmSs	6199,29 \pm 6256,64	5967,31 \pm 5827,68	^a0,843
	Min-Maks (Medyan)	250-20700 (4330)	640-27200 (4445)	
Hemoglobin (g/dL)	Ort\pmSs	14,84 \pm 3,28	16,44 \pm 3,61	^a0,164
	Min-Maks (Medyan)	10,2-19,8 (15,45)	7,8-23,8 (17,55)	
Trombosit (K/μL)	Ort\pmSs	196435,71 \pm 70235,97	200550 \pm 93019,23	^a0,640
	Min-Maks (Medyan)	30400-309000 (207500)	97300-523000 (184500)	

^aMann Whitney U Test Min: minimum, Max: maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma,

BPD varlığına göre olguların lökosit, nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo-16: Bronkopulmoner displazi olma durumuna göre değerlendirmeler.

		Bronkopulmoner Displazi		p
		Var (n=14)	Yok (n=26)	
		n (%)	n (%)	
İntrauterin büyüme geriliği		2 (14,3)	6 (23,1)	^c 0,689
Düşük doğum ağırlığı		3 (21,4)	1 (3,8)	^c 0,115
Preeklampsi		4 (28,6)	8 (30,8)	^c 1,000
IVF Gebelik		3 (21,4)	3 (11,5)	^c 0,646
Koryoamnionit		2 (14,3)	1 (3,8)	^c 0,276
Erken Membran Ruptürü		3 (21,4)	6 (23,1)	^c 1,000
Maternal Diyabet		1 (7,1)	0 (0,0)	^c 0,350
Antenatal Steroid	Yok	2 (14,3)	7 (26,9)	^d 0,674
	Tek Kür	11 (78,6)	16 (61,5)	
	İki Kür	1 (7,1)	3 (11,5)	
Sürfaktan	Yok	2 (14,3)	11 (42,3)	^d 0,213
	minimal invazif sürfaktan	5 (35,7)	5 (19,2)	
	entübasyon sonrası sürfaktan verilmesi sonra ekstübasyon	7 (50,0)	10 (38,5)	

^cFisher's Exact Test
p<0,05

^dFisher Freeman Halton Test

IVF:İnvitro fertilizasyon

BPD varlığına göre olgularda İUBG, SGA, preeklampsi, IVF gebelik, koryoamnionit, EMR, maternal diyabet, antenatal steroid ve sürfaktan uygulanma oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo-17: Bronkopulmoner displazi olma durumuna göre değerlendirmeler.

		Bronkopulmoner Displazi		<i>p</i>
		Var (n=14)	Yok (n=26)	
		n (%)	n (%)	
Prematüre retinopatisi	Yok	8 (57,1)	21 (80,8)	^d 0,177
	Evre 1	5 (35,7)	4 (15,4)	
	Evre 2	1 (7,1)	0 (0,0)	
	Evre 3	0 (0,0)	1 (3,8)	
Nekrotizan enterokolit	Yok	13 (92,9)	21 (80,8)	^d 1,000
	Evre 1a	1 (7,1)	3 (11,5)	
	Evre 3a	0 (0,0)	1 (3,8)	
	Evre 3b	0 (0,0)	1 (3,8)	
Patent duktus arteriozus	Yok	4 (28,6)	17 (65,4)	^b 0,059
	Var	10 (71,4)	9 (34,6)	
İntraventriküler kanama	Yok	8 (57,1)	17 (65,4)	^d 0,347
	Grade 1	4 (28,6)	4 (15,4)	
	Grade 2	2 (14,3)	1 (3,8)	
	Grade 3	0 (0,0)	1 (3,8)	
	Grade 4	0 (0,0)	3 (11,5)	
Respiratuar distres	Yok	3 (21,4)	12 (46,2)	^b 0,231
	Var	11 (78,6)	14 (53,8)	
Kan Kültüründe Üreme	Yok	7 (50,0)	16 (61,5)	^b 0,712
	Var	7 (50,0)	10 (38,5)	
Prokalsitonin (hasta sayısı)	Negatif	6 (42,9)	14 (53,8)	^b 0,740
	Pozitif	8 (57,1)	12 (46,2)	
Serum amiloid A (hasta sayısı)	Negatif	10 (71,4)	22 (84,6)	^c 0,416
	Pozitif	4 (28,6)	4 (15,4)	
C-reaktif protein (hasta sayısı)	Negatif	10 (71,4)	23 (88,5)	^c 0,214
	Pozitif	4 (28,6)	3 (11,5)	

^bYates Continuity Correction Test^cFisher's Exact Test^dFisher Freeman Halton Test

BPD varlığına göre olgularda ROP, NEK, İVK, RDS dağılımları ve kan kültüründe üreme gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). BPD varlığına göre olgularda PCT, SAA ve CRP sonucunun pozitif olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

BPD olan olgularda, PDA gözlenme oranı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,059$; $p>0,05$).

Tablo-18: Bronkopulmoner displazi olma durumuna göre 1., 3., 7., 21. ve 28. gün serum IGF-1 değerlendirmeleri.

		Bronkopulmoner Displazi		^a p
		Var (n=14)	Yok (n=26)	
1. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	12,76±2,4	25,34±11,18	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	9,73-16,17 (13,07)	8,92-45,67 (23,87)	
3. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	11,29±3,70	26,17±11,97	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	4,75-16,12 (11,82)	4,24-44,46 (26,92)	
7. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	13,00±2,67	26,99±10,99	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	9,06-18,31 (13,06)	3,75-42,86 (24,46)	
21. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	13,20±1,97	24,53±10,55	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	10,64-16,59 (12,69)	7,82-43,22 (20,96)	
28. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	14,87±2,27	30,14±13,74	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	9,65-18,14 (15,49)	4,24-50,12 (27,15)	

^aMann Whitney U Test

^fWilcoxon Signed Ranks Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$ Min:minimum, Max: maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, IGF-1:insülin benzeri büyüme faktörü

BPD olan olguların 1.,3.,7., 21. ve 28. gün serum IGF-1 düzeyleri, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

BPD pozitif olgularda;

BPD pozitif olgularda çalışmaya katılan olguların 1. gün IGF-1 ölçümüne göre 3. gün IGF-1 ölçümündeki ortalama $1,47\pm 1,53$ ng/mL düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003; p<0,01). Birinci güne göre 28. gün IGF-1 ölçümündeki ortalama $2,10\pm 0,95$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

BPD pozitif olgularda çalışmaya katılan olguların 3. güne göre 7. gün IGF-1 ölçümündeki ortalama $1,70\pm 1,41$ ng/mL artış, 3. güne göre 21. gün IGF-1 ölçümündeki ortalama $1,91\pm 2,01$ ng/mL artış ve 3. güne göre 28. gün IGF-1 ölçümündeki ortalama $3,57\pm 1,59$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

BPD pozitif olgularda 7. güne göre 28. gün IGF-1 ölçümündeki ortalama $1,87\pm 0,97$ ng/mL artış istatistiksel olarak bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

BPD pozitif olgularda çalışmaya katılan olguların 21. güne göre 28. gün IGF-1 ölçümündeki ortalama $1,66\pm 1,05$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002; p<0,01).

BPD olmayan olgularda;

BPD olmayan olgularda çalışmaya katılan olguların 1. güne göre 3. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $0,84\pm 2,23$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,042; p<0,05). Birinci güne göre 7. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $1,65\pm 2,35$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Birinci güne göre 21. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $0,81\pm 1,45$ ng/mL düşüş ve 28. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $4,80\pm 3,22$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p p=0,013, p=0,001; p<0,05).

BPD olmayan olgularda çalışmaya katılan olguların 3. güne göre 21. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $1,64\pm 2,66$ ng/mL düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008; p<0,01). Üçüncü güne göre 28. gün

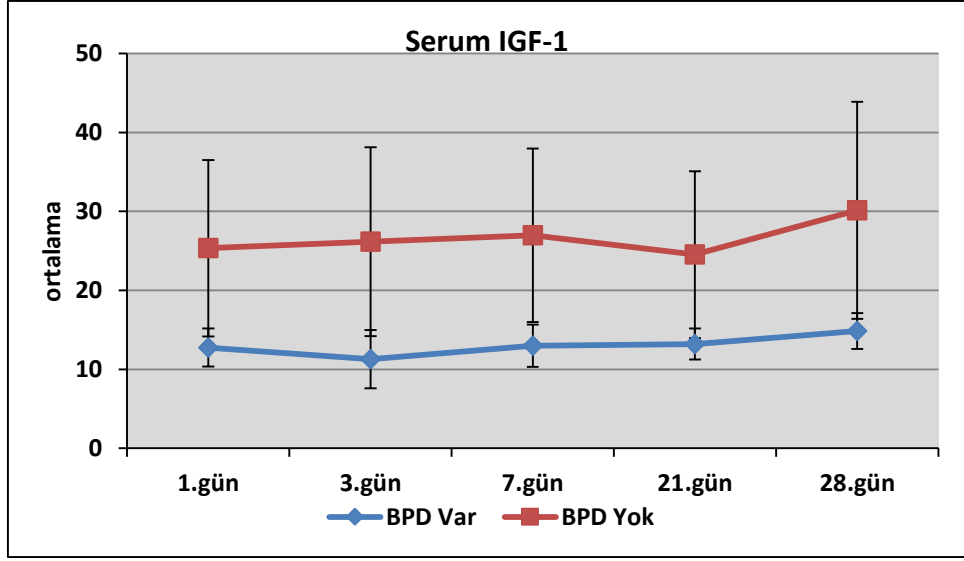
serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $3,97 \pm 3,19$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

BPD olmayan olgularda çalışmaya katılan olguların 7. güne göre 21. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $2,45 \pm 2,15$ ng/mL düşüş ve 28. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $3,15 \pm 3,61$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

BPD olmayan olgularda çalışmaya katılan olguların 21. gün serum IGF-1 düzeyine göre 28. gün serum IGF-1 düzeyindeki ortalama $5,61 \pm 3,76$ ng/mL artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Takiplere göre değişim düzeylerinin gruplar arası değerlendirmeleri

BPD olan olguların 1. güne göre 3. gün serum IGF-1 düzeyindeki yükselme, 1. güne göre 7. gün serum IGF-1 düzeyindeki düşme, 1. güne göre 21. gün serum IGF-1 düzeyindeki düşme ve 1. güne göre 28. gün serum IGF-1 düzeyindeki yükselme, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmıştır ($p<0,01$). Olguların 3. güne göre 7. gün ve 3. güne göre 28. gün serum IGF-1 düzeyindeki değişimler arasında BPD olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); BPD olanlarda 3. güne göre 21. gün serum IGF-1 düzeyindeki değişim, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). BPD olan olguların 7. güne göre 21. günde serum IGF-1 düzeyindeki değişim, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Olguların 7. güne göre 28. günde Serum IGF-1 düzeyindeki değişimler arasında BPD olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). BPD olan olguların 21. güne göre 28. gün serum IGF-1 düzeyindeki değişim, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



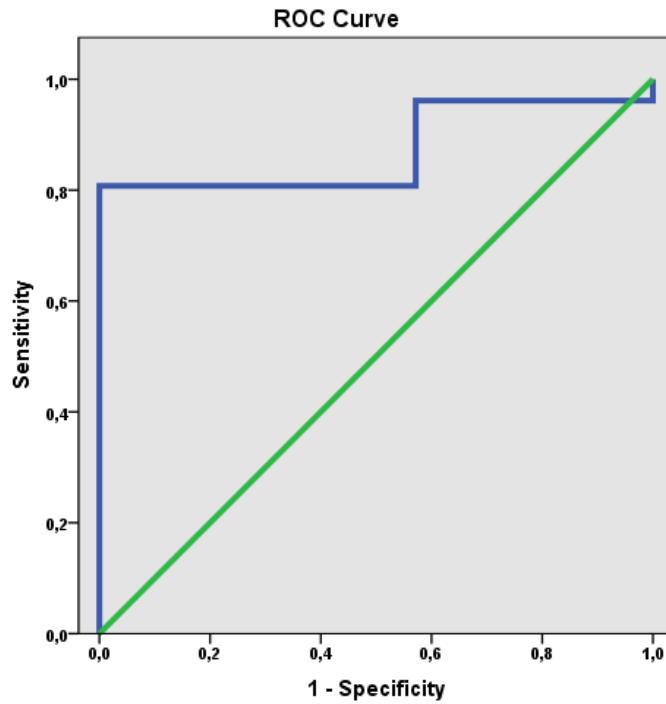
Şekil 18: Bronkopulmoner displaziye göre serum IGF-1 Dağılımı. **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

Tablo-19: Serum IGF-1 için Cut off belirlemede ROC analizi ölçümüne ilişkin tanı tarama testleri.

Serum IGF-1	Cut off Noktası (ng/mL)	ROC Curve area (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD
1. gün	≤16,17	0,874 (0,73-0,96)	100,00	80,77	73,70	100,00
3. gün	≤16,12	0,874 (0,73-0,96)	100,00	80,77	73,70	100,00
7. gün	≤18,31	0,874 (0,73-0,96)	100,00	80,77	73,70	100,00
21. gün	≤16,59	0,874 (0,73-0,96)	100,00	80,77	73,70	100,00
28. gün	≤18,14	0,874 (0,73-0,96)	100,00	80,77	73,70	100,00

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, **ROC:** Receiver operating characteristics , **PKD:** pozitif kestirim değeri, **NKD:** negatif kestirim değeri.

Gruplara göre en iyi kesme değeri birinci gün Serum IGF-1 için 16,17 ng/mL; 3. gün Serum IGF-1 için 16,12 ng/mL; 7. gün serum IGF-1 için 18,31 ng/mL; 21. gün serum IGF-1 için 16,59 ng/mL ve 28. gün serum IGF-1 için 18,14 ng/mL olarak saptanmıştır. 1. gün, 3. gün, 7. gün, 21. gün ve 28. gün serum IGF-1 düzeyinin kesme değerleri için; ROC curve area değeri %87,4 olup; duyarlılık %100,00; özgüllük %80,77; pozitif kestirim değeri 73,70 ve negatif kestirim değeri 100,00'dir.



Şekil-19: Bronkopulmoner displaziye göre serum IGF-1 ölçümüne ilişkin ROC eğrisi. **ROC:** Receiver operating characteristics

BPD olma durumuna göre olguların trakeal aspirat IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). BPD olan olgularda TAS IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa düzeyi, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Anlamlı değişkenler için cut off noktası ROC analizi ile hesaplanmıştır.

Gruplara göre en iyi kesme değeri TAS IL-6 için 0,65 pg/mL olarak saptanmış, ROC eğrisi altında kalan alan %76,1 (%95 CI:0,58-0,89) olup; duyarlılık %92,31; özgüllük %42,11; pozitif kestirim değeri 52,20 ve negatif kestirim değeri 88,90'dur.

TAS IL-8 için kesme noktası 211,69 pg/mL olarak saptanmış, ROC eğrisi altında kalan alan %75,7 (%95 CI: 0,57-0,89) olup; duyarlılık %92,31; özgüllük %42,11; pozitif kestirim değeri 52,20 ve negatif kestirim değeri 88,90'dur.

TAS IL-10 için cut off noktası 0,20 pg/mL olarak saptanmış, ROC eğrisi altında kalan alan %74,7 (%95 CI: 0,56-0,88) olup; duyarlılık %92,31; özgüllük %42,11; pozitif kestirim değeri 52,20 ve negatif kestirim değeri 88,90'dur.

TAS TNF-alfa için cut off noktası 0,47 pg/mL olarak saptanmış, ROC eğrisi altında kalan alan %74,9 (%95 CI: 0,57-0,89) olup; duyarlılık %84,62; özgüllük %42,11; pozitif kestirim 50 ve negatif kestirim değeri 80'dir.

Tablo-20: TAS IL-6, TAS IL-8, TAS IL-10 ve TNF-alfa ölçümüne ilişkin tanı tarama testleri.

	Cut off Noktası (pg/mL)	ROC Curve area (%95 CI)	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD
TAS IL-6	≥0,65	0,761 (0,58-0,89)	92,31	42,11	52,20	88,90
TAS IL-8	≥211,69	0,757 (0,57-0,89)	92,31	42,11	52,20	88,90
TAS IL-10	≥0,20	0,747 (0,56-0,88)	92,31	42,11	52,20	88,90
TAS TNF- Alfa	≥0,47	0,749 (0,57-0,89)	84,62	42,11	50,00	80,00

TAS: trakeal aspirat sıvısı, **IL:** interlökin, **ROC:** Receiver operating characteristics , **PKD:** pozitif kestirim değeri, **NKD:** negatif kestirim değeri.

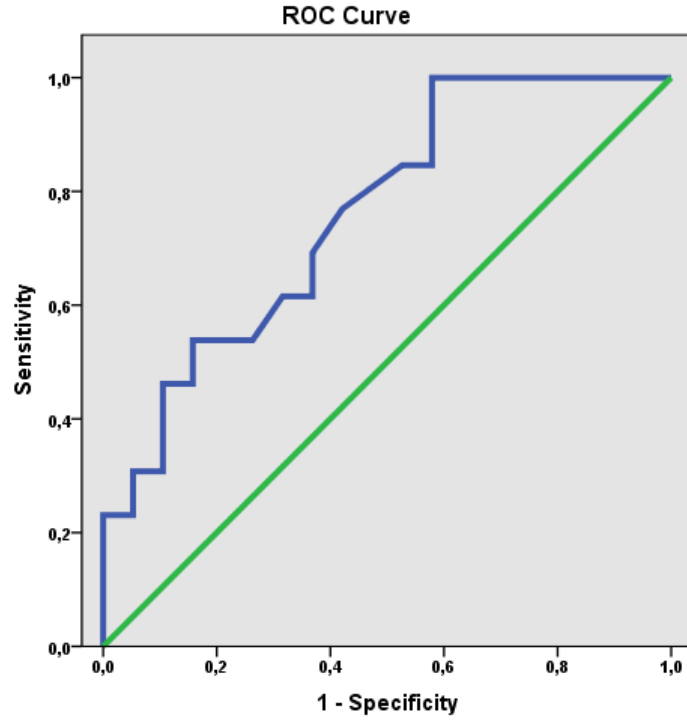
Tablo-21: Bronkopulmoner displazi olma durumuna göre trakeal aspiratta IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-Alfa Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.

		Bronkopulmoner Displazi		^a p
		Var (n=13)	Yok (n=19)	
IGF-1 (TAS) (ng/mL)	Ort±Ss	17,01±5,33	17,87±4,63	0,466
	Min-Maks (Medyan)	0,73-20,8 (18,31)	0,98-21,31 (18,66)	
IL-6 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	33,50±59,38	4,99±12,22	0,013*
	Min-Maks (Medyan)	0,65-201,73 (4,14)	0,1-48,69 (0,84)	
IL-8 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	1383,98±744,43	749,84±719,64	0,015*
	Min-Maks (Medyan)	211,69-2413,46 (1642,09)	0,16-1780,08 (284,83)	
IL-10 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	23,02±38,87	3,22±7,55	0,019*
	Min-Maks (Medyan)	0,2-123,4 (2,87)	0,02-32,53 (0,33)	
TNF- Alfa (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	4,75±10,29	0,47±0,10	0,018*
	Min-Maks (Medyan)	0,47-27,93 (0,54)	0,17-0,6 (0,49)	

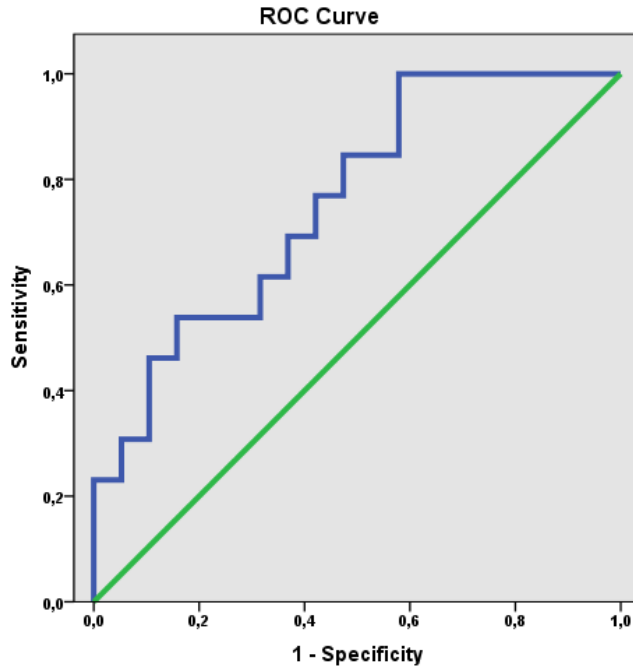
^aMann Whitney U Test

*p<0,05

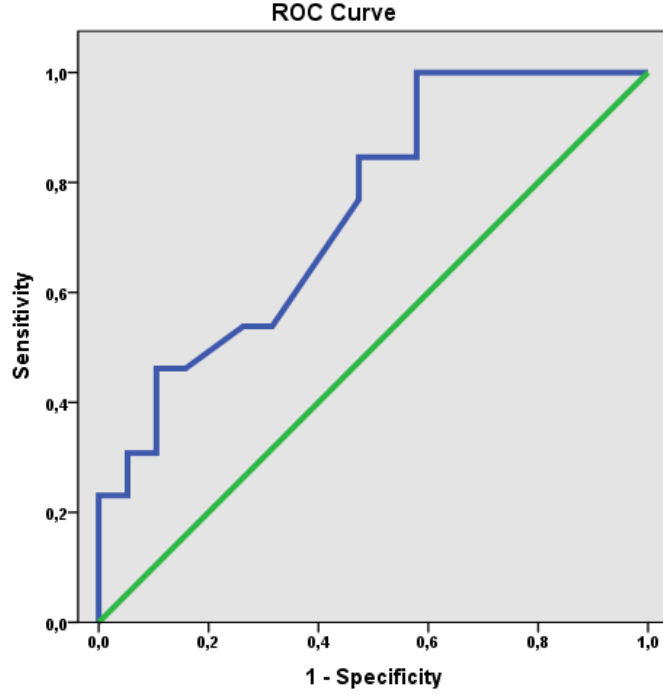
Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, **TAS:** trakeal aspirat sıvısı, **IL:** interlökin, **IGF-1:**insülin benzeri büyüme faktörü



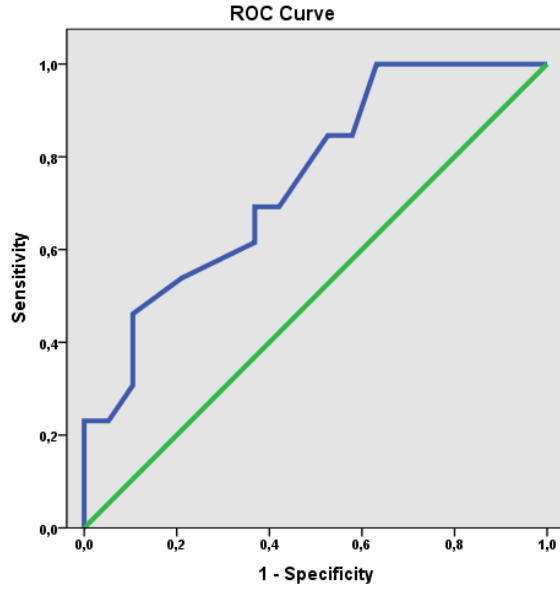
Şekil-20: Bronkopulmoner displaziye göre trakeal aspirat IL-6 ölçümüne ilişkin ROC eğrisi



Şekil-21: Bronkopulmoner displaziye göre trakeal aspirat IL-8 ölçümüne ilişkin ROC eğrisi



Şekil-22: Bronkopulmoner displaziye göre trakeal aspirat IL-10 ölçümüne ilişkin ROC eğrisi.



Şekil-23: Bronkopulmoner displaziye göre trakeal aspirat TNF-Alfa ölçümüne ilişkin ROC eğrisi

Tablo-22: Tüm olgularda; IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-Alfa Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	IL-6 (TAS)		IL-8 (TAS)		IL-10 (TAS)		TNF-Alfa	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IGF-1 (TAS)	-0,257	0,156	-0,258	0,154	-0,263	0,146	-0,270	0,136
IL-6 (TAS)	-	-	0,999	0,001**	0,998	0,001**	0,997	0,001**
IL-8 (TAS)			-	-	0,999	0,001**	0,997	0,001**
IL-10 (TAS)					-	-	0,996	0,001**

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı ****p<0,01** **TAS:** trakeal aspirat sıvısı, **IL:** interlökin, **IGF-1:**insülin benzeri büyüme faktörü, **TNF-alfa:** tümör nekroz faktör alfa

Çalışmaya katılan olguların TAS' da IGF-1 ölçümleri ile IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılan olguların TAS' da IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo-23: Bronkopulmoner displazi olmayanlarda IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-Alfa ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	IL-6 (TAS)		IL-8 (TAS)		IL-10 (TAS)		TNF-Alfa	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IGF-1 (TAS)	-0,278	0,250	-0,283	0,241	-0,282	0,242	-0,298	0,215
IL-6 (TAS)	-	-	0,997	0,001**	0,996	0,001**	0,995	0,001**
IL-8 (TAS)			-	-	0,997	0,001**	0,997	0,001**
IL-10 (TAS)					-	-	0,993	0,001**

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı ****p<0,01** **TAS:** trakeal aspirat sıvısı, **IL:** interlökin, **IGF-1:**insülin benzeri büyüme faktörü, **TNF-alfa:** tümör nekroz faktör alfa

BPD olmayanlarda çalışmaya katılan olguların TAS da IGF-1 ölçümleri ile IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). BPD olmayanlarda çalışmaya katılan

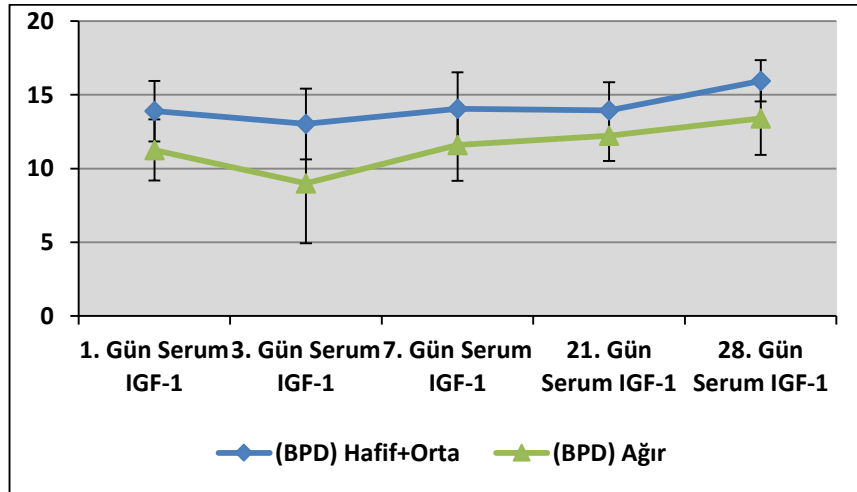
olguların TAS da IL-6 , IL-8, IL-10, TNF-alfa ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo-24: Bronkopulmoner displazi olanlarda IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-alfa ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	IL-6 (TAS)		IL-8 (TAS)		IL-10 (TAS)		TNF-Alfa	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IGF-1 (TAS)	-0,297	0,325	-0,297	0,325	-0,297	0,325	-0,320	0,286
IL-6 (TAS)	-	-	1,000	0,001**	0,997	0,001**	0,996	0,001**
IL-8 (TAS)			-	-	1,000	0,001**	0,996	0,001**
IL-10 (TAS)					-	-	1,000	0,001**

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı **** $p<0,01$** **TAS:** trakeal aspirat sıvısı, **IL:** interlökin, **IGF-1:** insülin benzeri büyüme faktörü, **TNF-alfa:** tümör nekroz faktör alfa

BPD olan olgularda TAS' da IGF-1 ölçümleri ile IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). BPD olan olguların TAS' da IL-6 , IL-8, IL-10, TNF-alfa ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).



Şekil 24: Bronkopulmoner displazi düzeylerine göre serum IGF-1 dağılımı. **IGF-1:** insülin benzeri büyüme faktörü, **BPD:** Bronkopulmoner displazi

Tablo-25: Bronkopulmoner displazi düzeylerine göre 1., 3., 7., 21. ve 28. gün serum IGF-1 değerlendirmeleri.

		Bronkopulmoner Displazi		^a p
		Hafif+Orta (n=8)	Ağır (n=6)	
1. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	13,89±2,06	11,26±2,08	0,039*
	Min-Maks (Medyan)	10,59-16,17 (14,56)	9,73-15 (10,28)	
3. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	13,02±2,39	8,99±4,05	0,039*
	Min-Maks (Medyan)	9,64-16,12 (13,4)	4,75-15,74 (7,65)	
7. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	14,05±2,47	11,60±2,43	0,039*
	Min-Maks (Medyan)	11,02-18,31 (13,65)	9,06-15,79 (10,82)	
21. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	13,94±1,92	12,22±1,71	0,039*
	Min-Maks (Medyan)	11,85-16,59 (13,4)	10,64-15,43 (11,7)	
28. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	15,95±1,40	13,41±2,49	0,039*
	Min-Maks (Medyan)	14,07-18,14 (16,16)	9,65-16,76 (13,16)	

^aMann Whitney U Test

^fWilcoxon Signed Ranks Test

*p<0,05 **p<0,01

Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, **IGF-1**:insülin benzeri büyüme faktörü. **BPD**: Bronkopulmoner displazi

BPD düzeyi ağır olan olguların 1., 3., 7., 21., 28. gün Serum IGF-1 ölçümleri, BPD düzeyi hafif ve orta olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,039; p<0,05).

Tablo-26: Bronkopulmoner displazi düzeylerine göre IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-alfa ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Bronkopulmoner Displazi		^a p
		Hafif + Orta (n=7)	Ağır (n=6)	
IGF-1 (TAS) (ng/mL)	Ort±Ss	18,70±1,61	15,04±7,51	0,475
	Min-Maks (Medyan)	16,63-20,71 (18,31)	0,73-20,8 (17,2)	
IL-6 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	4,90±9,48	66,86±76,64	0,015*
	Min-Maks (Medyan)	0,65-26,21 (0,86)	0,94-201,73 (39,01)	
IL-8 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	928,34±673,72	1915,55±394,48	0,015*
	Min-Maks (Medyan)	211,69-1779,32 (1069,03)	1332,94-2413,46 (1869,81)	
IL-10 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	4,67±9,58	44,43±49,95	0,015*
	Min-Maks (Medyan)	0,2-26,29 (0,92)	2,09-123,4 (27,07)	
TNF-Alfa (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	0,51±0,04	9,69±14,13	0,015*
	Min-Maks (Medyan)	0,47-0,58 (0,49)	0,53-27,93 (0,6)	

^aMann Whitney U Test *p<0,05 Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, **TAS:** trakeal aspirat sıvısı, **IL:** interlökin, **IGF-1:** insülin benzeri büyüme faktörü-1, **TNF-alfa:** tümör nekroz faktör alfa

BPD düzeylerine göre olguların TAS IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

BPD düzeyi ağır olan olguların TAS IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa düzeyleri, BPD düzeyi hafif ve orta olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,015; p<0,05).

Tablo-27: Prematüre retinopatisi olma durumuna göre 1., 3., 7., 21. ve 28. gün serum IGF-1 Değerlendirmeleri

		Prematüre Retinopatisi		^a p
		Var (n=11)	Yok (n=29)	
1. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	10,61±0,91	24,85±10,37	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	8,92-11,94 (10,59)	12,38-45,67 (21,16)	
3. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	8,44±2,46	25,72±10,91	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	4,24-11,03 (9,64)	11,63-44,46 (24,31)	
7. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	10,63±2,56	26,44±10,06	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	3,75-12,78 (11,02)	13-42,86 (23,14)	
21. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	11,42±1,3	24,04±9,85	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	7,82-12,6 (11,85)	12,66-43,22 (19,3)	
28. Gün Serum IGF-1 (ng/mL)	Ort±Ss	12,83±3,3	29,33±12,86	0,001**
	Min-Maks (Medyan)	4,24-15,29 (14,07)	15,47-50,12 (24,77)	

^aMann Whitney U Test

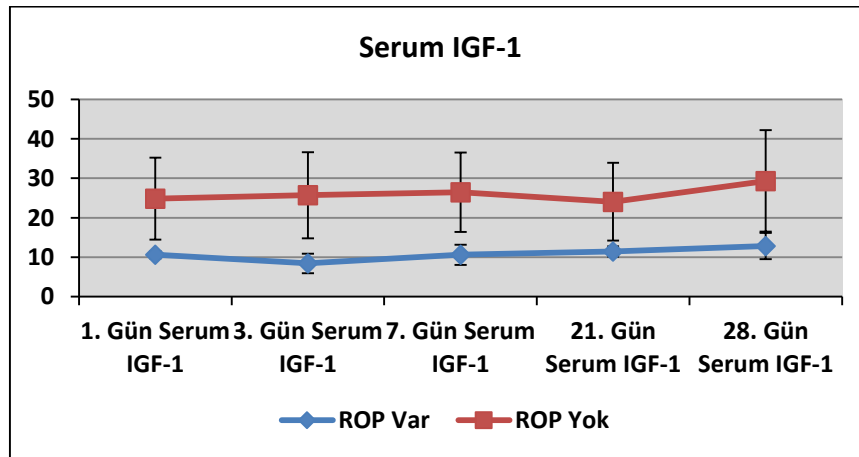
ⁱWilcoxon Signed Ranks Test

*p<0,05

**p<0,01

Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, ,

IGF-1:insülin benzeri büyüme faktörü



Şekil-25: Prematüre retinopatisine göre Göre Serum IGF-1 Dağılımı. IGF-1:insülin benzeri büyüme faktörü, ROP: prematüre retinopatisi

ROP olan olguların 1., 3., 7., 21., 28. gün serum IGF-1 düzeyleri, ROP olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo-28: Prematüre retinopatisi olma durumuna göre IGF-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-alfa ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Prematüre Retinopatisi		^a p
		Var (n=11)	Yok (n=21)	
IGF-1 (TAS) (ng/mL)	Ort±Ss	16,24±5,54	18,19±4,46	0,057
	Min-Maks (Medyan)	0,73-21,12 (17,92)	0,98-21,31 (19,05)	
IL-6 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	40,42±63,53	4,08±8,3	0,088
	Min-Maks (Medyan)	0,63-201,73 (10,33)	0,1-26,21 (0,86)	
IL-8 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	1200,02±927,9	906,59±701,58	0,092
	Min-Maks (Medyan)	210,19-2413,46 (1723,52)	0,16-1779,32 (1150,46)	
IL-10 (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	26,84±41,74	3,1±5,91	0,099
	Min-Maks (Medyan)	0,13-123,4 (3,26)	0,02-26,29 (1,7)	
TNF-Alfa (TAS) (pg/mL)	Ort±Ss	5,51±11,09	0,48±0,10	0,077
	Min-Maks (Medyan)	0,47-27,93 (0,54)	0,17-0,58 (0,5)	

^aMann Whitney U Test Min: minimum, Max:maksimum, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, TAS: trakeal aspirat sıvısı, IL: interlökin, IGF-1:insülin benzeri büyüme faktörü, TNF-alfa: tümör nekroz faktör alfa

ROP olan olgularda TAS IGF-1 düzeyleri, ROP olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,057; p>0,05). ROP gözlenme durumuna göre olgularda TAS IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

TARTIŞMA

Prematüre bebeklerde BPD gelişimi akciğer inflamasyonu ile ilişkilidir. Akciğer inflamasyonu, TAS' da nötrofil konsantrasyonunun artışı ile BPD gelişimini destekler. Pulmoner sitokinler ve büyüme faktörleri BPD gelişimi ile ilişkilidir (116). Bu çalışmanın sonucunda serum IGF-1 düzeylerinin BPD gelişen bebeklerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Ayrıca entübe olan bebeklerden alınan TAS örneklerindeki sitokin IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa düzeyleri BPD gelişen bebeklerde BPD gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Entübe olan bebeklerin TAS örneklerindeki IGF-1 düzeyi ile BPD gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Palta M ve ark. (117) çalışmalarında erkek cinsiyette daha yüksek oranda kronik akciğer hastalığı saptamış iken, Marshall DD ve ark. (118) cinsiyetler arasında fark belirlememişlerdir. Olgularımızda BPD gelişimi açısından cinsiyetler arasında fark yoktu.

May C ve ark. (119) yaptığı çalışmada düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, sürfaktan, postnatal steroid, sepsis, ventilasyona maruziyet süresi BPD ile ilişkili bulunmuştur. Hernandez-Ronquillo L ve ark. (120) yaptığı çalışmada BPD olan hastaların gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları BPD olmayanlara göre daha düşüktü. Gestasyon haftası (GH) ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD gelişme sıklığının hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (121). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda BPD olan olguların gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığı BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. BPD gelişiminin doğum haftası ve ağırlığı ile ilişkisi akciğerin prenatal gelişim evreleri ile açıklanabilir(31) (Şekil-3).

Yapılan çalışmaların çoğunda 1. ve 5. dk. Apgar skorları açısından BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark bulunamamıştır (120). Bizim çalışmamızda BPD olan olguların 1. dakika APGAR skorları, BPD

olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır. BPD olan olguların 5. dakika APGAR skorları da, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Hernandez-Ronquillo L ve ark. (120) yaptığı çalışmada prenatal ve natal risk faktörlerini incelendiğinde; anne yaşı bakımından iki grup arasında fark yoktu. Literatürle uyumlu olarak biz de anne yaşı açısından iki grup arasında fark saptamadık.

Preeklampsinin fetal akciğer maturasyonunu arttırdığına ve RDS ve BPD insidansını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (122). Hernandez-Ronquillo L ve ark. (120) çalışmalarında BPD olan ve olmayan grupları karşılaştırıldıklarında annede preeklampsi açısından farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızda da preeklampsi açısından anlamlı fark saptanmadı. EMR açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde de EMR açısından BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark saptanmamıştır (120). Histolojik koryoamniyonit ve alveolarizasyonun erken döneminde endotoksin enjeksiyonu, akciğer maturasyonunu artırarak RDS sıklığını azaltırken, progressif inflamasyona, akciğer hasarına ve akciğer gelişiminin inhibisyonuna yol açmaktadır. RDS gelişmeyen prematürelere takipte BPD gelişmesi intrauterin infeksiyonla açıklanabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada annedeki koryoamniyonitin BPD riskini artırdığı gösterilmiştir. Watterberg KK ve ark. (123) koryoamniyonitin erken RDS riskini azalttığını fakat BPD insidansını arttırdığını göstermişlerdir. Fakat çalışmamızda koryoamniyonit ile BPD arasında ilişki saptamadık. Son dönemde yardımcı üreme yöntemleri ile oluşan gebeliklerin artması nedeniyle olgular bu açıdan da değerlendirildi. BPD gelişen grupta yardımcı üreme yöntemi kullanımı %21,4 idi. BPD gelişimi ile yardımcı üreme teknikleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ve literatürde ilgili bir veriye rastlanmadı. Reiss I ve ark. (124) çalışmalarında SGA doğanlarda SGA olmayanlara göre 3,8 kat daha fazla BPD geliştiğini bildirmişlerdir. Buna karşılık Hakulinen A ve ark. (125) iki grup arasında SGA doğum açısından fark saptamamışlardır. Bizim olgularımızda da SGA

açısından fark yoktu. Bu kadar farklı sonuçların nedeni olarak çoğu çalışmanın tek merkezli olması ve çalışmaya alınma kriterlerinin farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenle aralarında karşılaştırma yapılması da güçleşmektedir. Hernandez-Ronquillo L ve ark. (120) çalışmalarında normal vajinal yol ile doğum oranını BPD olan grupta %18, BPD olmayan grupta %9 olarak bildirmiş ve iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Reiss I ve ark. (124) yaptığı çalışmada sezaryan ile doğumun BPD gelişmesini %83 oranında azalttığını bulmuştur. Bizim çalışmamızda, doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hernandez-Ronquillo ve ark. (120) yaptıkları çalışmada gruplar arasında ventilatör parametreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulmazlarken, bizim çalışmamızda BPD olanlar olmayanlara göre daha uzun süre ventilatörde kalmışlardır. BPD olan olgularda oksijen aldığı toplam gün sayısı, entübe gün sayısı BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Böylece mekanik ventilasyon ve hiperoksinin BPD gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu görmekteyiz. Noninvazif mekanik ventilasyon ile BPD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Antenatal kortikosteroid uygulamasının prematüre doğanlarda RDS, İVK ve ölüm oranlarını düşürdüğü kanıtlanmıştır (126). "National Institutes of Health" 24 ile 34 gebelik haftası arasındaki gebelere yedi gün içinde doğum riski varsa tek doz kortikosteroid uygulamasını önermektedir (127). Prematüre eylemlerin çoğunda histolojik koryoamniyonit vardır ve bunların çoğunda RDS profilaksisi için antenatal steroid verilir. Histolojik koryoamniyonit olsa bile antenatal steroidin RDS profilaksisinde yararlı olduğu bilinmektedir (128). Korhonen P ve ark. (122) ile Cuncha GS ve ark. (129) BPD olan ve olmayan grup arasında antenatal steroid uygulaması açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Palta M ve ark. (117) BPD gelişen grupta antenatal steroid uygulama oranını %16, gelişmeyen grupta %11 olarak saptamışlardır. BPD gelişen grupta antenatal steroid uygulamasının daha yüksek saptanmasını antenatal steroid uygulaması ile daha küçük

prematürelere yaşatılmasına ve bu bebeklerde daha sık BPD görülmesine bağlamışlardır. Çalışmamızda ise çoğunlukla bir veya iki kür antenatal steroid uygulanmış olup BPD varlığında antenatal steroid uygulanması oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Jobe AH ve Ikegami M' nin (130) yaptığı çalışmada sürfaktan tedavisi ile RDS insidansında azalma olmasına rağmen, BPD insidansında azalma olmamıştır. Yeni BPD tanımına göre başlangıçta hafif RDS' si olan veya hiç RDS olmayan prematüre doğanlarda da BPD gelişebilmektedir. Çalışmamızda 3 olguda RDS tanısı olmadan BPD gelişmiştir. RDS tanısı alan bebeklerin oranı 25/40 (%62,5) olup, bu bebeklerde BPD gelişme oranı %78,6 saptandı. Çalışmamızda RDS ve BPD gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Cunha GS ve ark. (129) ise ilk 7 gündeki sıvı alımının BPD ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Marshall DD ve ark. (118) ilk 5 günde fazla sıvı alan yenidoğanlarda daha sık BPD geliştiğini, BPD gelişenlerin ilk günlerdeki tartı kayıplarının daha az olduğunu saptamışlardır. Tammela OK ve Koivisto MH (131) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada bir ay boyunca düşük hacimde sıvı verilen ÇDDA yenidoğanlarda daha az oranda BPD geliştiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda BPD olan olgularda maksimum aldığı total sıvı miktarı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Grupların beslenme durumları karşılaştırıldığında; BPD gelişen hastaların enteral beslenmeye başlama günü ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri daha geçti. Bu durum bu bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kalmasına, araya giren diğer morbiditeler nedeniyle (sepsis, NEK gibi) beslenmelerinin aksamasına bağlandı. BPD olan olgularda, PDA gözlenme oranı, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksek saptanmıştır. Çetinkaya M ve ark. (132) IGF-1 seviyeleri ile NEK arasında ilişki saptamamışlardır. Bizim olgularımızda da IGF-1 değeri ile NEK arasında ilişki saptanmadı. BPD gelişimi ile prematüre mortalite nedenlerinden ROP ve İVK arasında arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hernandez-Ronquillo L ve ark. (120), Marshall DD ve ark. (118) sepsisin BPD riskini anlamlı derecede arttırdığını saptamalarına karşın, Cunha GS ve ark. (129) sepsis ve BPD

arasında ilişki kaydetmemişlerdir. Bunun hasta sayısındaki kısıtlılığa bağlı olabileceğini söylemişlerdir. Çalışmamızda da kan kültüründe üreme olmasını BPD için istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

Iwatani S ve ark. (133) yaptığı çalışmada artmış TAS volümü BPD gelişiminin tahmin edilmesinde yol gösterici bulunmuştur. Bu nedenle sitokinler BPD' li bebeklerin TAS' ında fazla saptanıyor olabilir. Akciğer dokusunda hasara bağlı sitokin fazla olduğu için de TAS da sekresyonu artıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da TAS volümü ölçülmemiş olmakla birlikte, BPD gelişen bebeklerde TAS' da sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur.

IL-8 BPD gelişen infantlarda havayolundaki mikrobiyal kolonizasyonla ilişkili olarak özellikle ilk 1 hafta içinde artar. TNF-alfa, endotelial lökosit aktivasyonu ve makrofaj aktivasyonunu sağlar. IL-6, inflamatuvar sitokinleri artırır. IL-10 makrofajları inhibe eder. IL-10 düzeyleri erken dönemde artar fakat BPD gelişen infantlarda hızla IL-10 seviyeleri düşer. IGF-1 alveolleri hasardan korur. BPD gelişen bebeklerin TAS' ında VEGF konsantrasyonu azalmıştır (134).

Pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6' nın RDS ve BPD' si olan bebeklerin yaşamın ilk gününde alınan TAS örneklerinde artmış konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir (101). Munshi UK ve ark. (135) RDS'li preterm bebekleri içeren çalışmalarında, BPD gelişen ve gelişmeyen bebekler arasında yaşamın ilk günündeki TAS IL-6 konsantrasyonu açısından fark olmasa da, BPD gelişen bebeklerde yaşamın 3. günündeki TAS IL-6 düzeyinin belirgin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bagchi A ve ark. (136) da BPD gelişen bebeklerin akciğer lavajı örneklerindeki IL-6 aktivitesinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu, bu yüksek aktivitenin yaşamın ilk 2 haftası boyunca devam ettiğini ve 28. günden sonra düşmeye başladığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde artmış TAS IL-6 konsantrasyonunun mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olduğu ve BPD gelişen bebeklerde arttığı gösterilmiştir (110). Tullus K ve ark. (4) da ventile edilen prematüre bebeklerin TAS örneklerinde çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin BPD ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, TAS IL-6 konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde anlamlı

şekilde daha yüksek olduğunu ve steroid tedavisinin bu düzeyleri azalttığını bulmuşlardır. Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olacak şekilde TAS örneklerindeki artmış IL-6 düzeylerinin BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Sonuç olarak bu farklı bulgular çalışmaların yapılma şekillerindeki, çalışma yöntemlerindeki sitokinlerin çalışıldığı materyallerdeki ve çalışma kohortlarındaki farklılıklar ile ilişkili olabilir.

Literatürde IL-10' un preterm bebeklerdeki BPD gelişimindeki rolü ile ilgili sınırlı sayıda ve çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (137). Başka bir çalışmada ise, ventile edilen prematüre bebeklerin TAS örneklerinde erken dönemde IL-10 olduğu tespit edilse de, BPD ile ilişkisi tam olarak ortaya çıkarılamamıştır (109). Benzer şekilde başka çalışmalarda da BPD gelişen bebeklerin havayolu örneklerinde azalmış IL-10 konsantrasyonları bildirilmiştir (138). Çalışmamızda BPD gelişen prematüre bebeklerin TAS IL-10 düzeylerinin BPD gelişmeyenlerinkinden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, IL-10'un BPD patofizyolojisi üzerine olan etkisinin açığa çıkarılması gerekmektedir (137).

TNF-alfa bakteri, mikobakteri, mantar ve parazitlere karşı olan sitokin aracılı konak savunmasının en önemli komponentlerinden biri olup, yapılan çalışmalarda BPD ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (47). Yapılan bir çalışmada, prematüre bebeklerin yaşamın ilk 48 ve 72. saatlerinde alınan TAS örneklerindeki artmış TNF-alfa konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde anlamlı olarak arttığı ve BPD' nin tahmin edilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (110). Başka bir çalışmada da, şiddetli RDS nedeni ile kaybedilen preterm bebeklerin akciğer dokularında artmış TNF-alfa pozitif makrofajların bulunduğu ve bunun endotel bazal membranında belirgin kayıp ve interstisyel glikozaminoglikanlardaki yıkım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (101). Benzer şekilde, 70 prematüre bebekte, doğumdan sonraki ilk 2 saat içinde alınan TAS örneklerindeki artmış TNF-alfa düzeylerinin kötü pulmoner sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (139). Başka bir çalışmada da artmış TAS TNF-alfa konsantrasyonunun mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olduğu ve BPD gelişen bebeklerde arttığı gösterilmiştir (110). Tullus K ve ark. (4) ventile edilen prematüre bebeklerin

TAS örneklerinde çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin BPD ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, TAS TNF-alfa konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. TNF-alfa'nın primer transkripsiyon faktörü olan NF-kB düzeyinin yaşamın ilk 3 günündeki TAS konsantrasyonlarının BPD gelişen bebeklerde gelişmeyenlerinkinden anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (140). Tersine, Bagchi A ve ark. (136) ise yaşamın ilk 24 saatindeki TAS örneklerindeki TNF-alfa konsantrasyonunun BPD gelişimi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda TAS örneklerinde bakılan TNF-alfa konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde, BPD gelişmeyen bebeklerden anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi.

Jónsson B ve ark. (110) yaptığı çalışmada kronik akciğer hastalıklı pretem bebeklerde TAS' da 2. gün IL-6 cut off değerini 350pg/mL, TNF-alfa'nın cut off değerini 5pg/mL bulmuştur. IL-6 ve TNF-alfa konsantrasyonu düşük gestasyonel yaş, düşük doğum kilosu, ventilasyon ve oksijen maruziyet süresi ile ilişkili bulunmuş. IL-8 konsantrasyonu düşük gestasyonel yaş, oksijen ve ventilasyon maruziyet süresi ile ilişkili bulunmuş. Schneibel KR ve ark. (116) yaptığı çalışmada BPD gelişen ÇDDA prematüre bebeklerde TAS' da IL-6 düzeyi 8,95 (8,4; 9,84) pg/mL, IL-8 düzeyi 10,18 (10,06; 10,21) pg/mL, IL-10 düzeyi 4,38 (3,91; 6,15) pg/mL, TNF-alfa düzeyi 5,85 (4,35; 9,04) pg/mL olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda BPD gelişen bebeklerde TAS da IL-6 düzeyi 33,50±59,38 pg/mL, IL-8 düzeyi 1383,98±744,43 pg/mL, IL-10 düzeyi 23,02±38,87 pg/mL, TNF-alfa düzeyi 4,75±10,29 pg/mL olarak bulunmuştur. Köksal N ve ark. (141) yaptığı çalışmada TAS' da cut off değerleri TNF-alfa için ≥65 pg/mL, IL-6 için ≥339,5 pg/mL olarak bulunmuştur. Çalışmamızda BPD gelişiminin önceden tahmin edilmesine olanak sağlayabilmek açısından gerçekleştirdiğimiz ROC analizi ile TAS sitokinlerinin cut-off değerlerini belirledik. TAS da cut off değerleri IL-6 için ≥0,65 pg/mL, IL-8 için ≥211,69 pg/mL, IL-10 için ≥0,20 pg/mL, TNF-alfa için ≥0,47 pg/mL olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar TAS'ta cut-off değeri üzerindeki sitokin konsantrasyonlarının BPD gelişimini önceden tahmin ettirebileceğini düşündürmektedir. IL-8 bir kemokin olup, prematüre

bebeklerde daha fazla oranda tesbit edilmektedir. Kotecha S ve ark. (53) yaptığı çalışmada yüksek tidal volüm ile ventile edilen prematüre bebeklerde BPD gelişmeyen bebekler karşılaştırıldığında, BPD gelişen bebeklerde TAS da IL-8 konsantrasyonu yaşamın ilk 10 günü içerisinde yüksek bulunmuştur. Ciddi hastalık durumunda akciğer hasarında IL-8 seviyesi artar fakat bu durum BPD için spesifik değildir. Shimotake TK ve ark. (142) yaptıkları çalışmada, ventile edilen prematüre bebeklerde TAS' da NF-kB yoluyla uyarılmış IL-8 düzeylerini 5806 ± 4923 pg/mL düzeyinde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da TAS' da en yüksek saptanan sitokin IL-8 olup, en az miktarda cut off değeri belirlenen sitokin IL-10 olarak bulunmuştur. CD128 reseptörlerini hedefleyen makrofaj, lenfosit, epitelyal ve endotelyal hücrelerden salınan nötrofil, bazofil ve lenfositleri çağıran ve nötrofil kemotaksisinde görevli olan IL-8 TAS' da yüksek düzeyde bulundu. IL-8 in kemotaksis etkisi ile diğer inflamatuvar sitokinlerin düzeyi yavaş yavaş artıyor olabilir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da en yüksek sitokin IL-8 olarak bulunmuştur.

IGF-1 prenatal ve postnatal akciğer büyümesini sağlar. Epitelyal ve mezenşimal hücreler, alveolar makrofajlar IGF-1 sentezinden sorumlu hücrelerdir. Fetal hayatta IGF-1 salınımı çok düşüktür. Fakat Chetty A ve ark. (143) yaptığı çalışmada RDS' de IGF-1 akciğer dokusunda artmaya başlar ve BPD de daha fazla artmaya devam eder. Ohkawa N ve ark. (144) yaptığı çalışmada IGF-1 düzeyleri doğumda en düşüktür, fakat yaşamın ilk 8 haftasında serum IGF-1 düzeyi kademeli olarak artar. IGF-1, doğum ağırlığı ve doğum boyu ile pozitif korelasyon gösterir. Ahasic AM ve ark. (145) yaptığı çalışmada ARDS gelişen bebeklerde median IGF-1 konsantrasyonu 671,05ng/mL anlamlı olarak düşük olarak bulunmuştur. Löfqvist C ve ark. (3) yaptığı çalışmada prematüre bebeklerde erken postnatal IGF-1 düzey düşüklüğü ile BPD gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. BPD gelişen prematüre bebeklerde IGF-1 düzeyi bir grupta 16 (5,80) mikrogr/lt, diğer bir grupta 23 (7,5) mikrogr/mL olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. çalışmamızda da BPD olan olguların 1., 3., 7., 21. ve 28. gün serum IGF-1 düzeyleri, BPD olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

düşük saptanmıştır. Löfqvist C ve ark. (146) yaptığı çalışmada IGF-1 düzey düşüklüğü, düşük gestasyonel yaş ve DDA olan bebeklerde ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Capoluongo E ve ark. (147) yaptığı çalışmada ROP, düşük serum IGF-1 düzeyi ile ilişkilidir. Serum IGF-1 düzeyi gestasyonel yaşla birlikte artar, fakat ROP ve BPD gelişen bebeklerde serum IGF-1 düzeyi azalır. Bizim çalışmamızda da IGF-1 düzey düşüklüğü ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

BPD' ye yol açan risk faktörlerinin yanı sıra BPD ile IGF-1 ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda öncelikle literatürde bildirilen IGF-1 düzeylerini etkileyen faktörler açısından olgular değerlendirildi. Annede preeklampsinin varlığı, anne yaşı, cinsiyet, gebelik haftası, SGA doğum, sepsis varlığı IGF-1 düzeylerini etkilemediği saptandı. Çalışmamızda BPD patogenezinde rolü olduğu öne sürülen IGF-1'in serum düzeyleri ile BPD arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Daha önce Hellström A ve ark. (92) tarafından prematüre yenidoğanlarda yapılan çalışmada düşük IGF-1 düzeyleri ROP ile ilişkili bulunmuş ve diğer morbiditelerin de daha sık görüldüğü saptanmıştı. Biz de olgularımızda IGF-1 düzeyleri ile ROP arasında ilişki saptadık.

Yapılan bir çalışmada IGF-1 düzeylerinin BPD gelişimini öngören bir parametre olarak kullanılabilirliği araştırılmış. Birinci gün IGF-1 düzeyi 9,67 ng/mL ve 7. gün IGF-1 7,26 ng/mL altındaki değerler için BPD'ı öngörmeye özgüllüğünün ve duyarlılığının düşük olduğu belirlenmiş (148). Çetinkaya M ve ark. (132) kongre bildirimlerinde serum IGF-1 düzeyleri ile BPD arasında ilişki saptamamışlardır. Hellström A ve ark. (92) ROP ve BPD, İVK ve NEK gibi diğer morbiditelerin geliştiği prematürelere IGF-1 düzeylerinin doğumdan sonra düşük seyrettiklerini, ROP ve diğer morbiditelerin gelişmediği grupta ise hızla yükselme eğiliminde olduğunu bulmuşlardır. BPD gelişen grupta, BPD gelişmeyen gruba göre postnatal IGF-1 düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık. IGF-1 düzeyleri günler arası kıyaslandığında özellikler 28.gün serum IGF-1 düzeyi BPD gelişen olgularda anlamlı derecede düşük saptandı. IGF-1' in yetersizliğinin, VEGF sinyalizasyonu üzerinde olumsuz etkisi gösterilmiştir (91). Hasan J ve ark. (149) yaptığı çalışmada mekanik ventilasyona ve oksijene maruz kalmış düşük doğum

ağırlıklı BPD gelişen bebeklerde TAS' da VEGF düzeyi düşük bulunmuştur. Normal akciğer gelişimi ve alveolarizasyon için VEGF ile anjiogenezis yolaklarının düzgün çalışması gerekmektedir. VEGF' nin inhibisyonu, BPD gelişimi için kritik rol oynar (90). Çalışmamızda da bu durum desteklenmiş oldu.

Sonuç olarak literatür verileri ile uyumlu olarak gebelik haftasının küçük, doğum ağırlığının düşük olmasını BPD gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak bulduk. Literatürdeki çalışmalarda olgu sayısının fazla olmasına karşın bizim olgularımızın sayıca az olması uygun bir karşılaştırma yapmamızı sınırlamıştır. Bu bebeklerin kan örneklerinde sitokin düzeylerinin çalışılmamış olması, çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Sınırlı sayıdaki çalışmalar arasındaki uyumsuz sonuçların çalışılan örneklerin alınma zamanı, alındıkları dokular ve grupların özelliklerine göre farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda TAS da çalışılan artmış sitokin düzeylerinin preterm bebeklerdeki BPD gelişimini öngördürebileceği saptanmıştır. BPD gelişimini önceden tahmin etmek amacıyla çeşitli sitokinlerin TAS cut-off değerleri ile birlikte kan IGF-1 değerleri belirlenmiştir. Ancak, günümüzde halen hangi sitokin yanıtlarının BPD gelişimine katkıda bulunduğu, hangilerinin de BPD gelişimini önlediği tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli sitokinlerin akciğer gelişimi ve hasarı üzerindeki rollerinin tam olarak belirlenmesi ve bunun sonrasında da sitokinler ya da reseptörlerine yönelik geliştirilecek tedavi stratejilerinin prematüre bebeklerdeki BPD ve/veya ölümün önlenmesinde yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu amaçla daha fazla prematüre bebekte çalışmalara gereksinim vardır. BPD ile serum IGF-1 ve TAS da IGF-1, IL-6,IL-8, IL-10, TNF-alfa arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve erken gösterge olarak kullanılabilmesi, tedavi stratejilerini belirleyebilmesi için daha fazla sayıdaki olguyu içeren büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- 1- Narasaraju TA, Chen H, Weng T, et al. Expression profile of IGF system during lung injury and recovery in rats exposed to hyperoxia: A possible role of IGF-1 in alveolar epithelial cell proliferation and differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2006;97:984–98.
- 2- Chetty A, Andersson S, Lassus P, Nielsen HC. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 Receptor (IGF-1R) expression in human lung in RDS and BPD. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:128-36.
- 3- Löfqvist C, Hellgren G, Niklasson A, Engström E, Ley D, Hansen-Pupp I. Low postnatal serum IGF-I levels are associated with bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Acta Paediatrica* 2012;101:1211-6.
- 4- Tullus K, Noack GW, Burman LG, Nilsson R, Wretling B, Brauner A. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluids from ventilator treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology European Journal of Pediatrics* 1996;155:112-6.
- 5- Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CT, et al. Cytokines Associated With Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2009;123:1132-41.
- 6- Bhandari A, Mcgrath Morrow S. Long term pulmonary outcomes of patient with bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37:132-7.
- 7- Fanaroff AA, NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-8.
- 8- Bose C. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009;124:450-58.
- 9- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease, Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 10- Pusey VA, Macpherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged artificial ventilation of the newborn infant, *Can Med Assoc J* 1969;100:451-7.
- 11- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-23.
- 12- Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr* 2012;161:585-8.
- 13- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 14- Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-31.

- 15- Tropea K, Christou H. Current Pharmacologic Approaches for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *International Journal of Pediatrics* 2012;2012:598-606.
- 16- Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
- 17- Parad RB. Update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia / chronic lung disease of infancy: what the radiologist should know. *Pediatric Radiology* 2012;42:92-100.
- 18- Schmölder GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013;347:59-80.
- 19- Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:145-57.
- 20- Groothuis JR, Makari D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia. *Adv Ther* 2012;29:297-311.
- 21- Köksal N, Akpınar R, Çetinkaya M. Early administration of the second surfactant dose in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2009;51:556-64.
- 22- American Academy of pediatrics and Canadian Pediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-8.
- 23- Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41:77-85.
- 24- Korkmaz A. Solunum sistemi hastalıkları Bronkopulmoner displazi. Hasanoğlu H, Düşünsel R, Bideci A. *Temel Pediatri Türkiye Milli Pediatri Derneği Güneş Tıp Kitapevleri* 2010;471-82.
- 25- Merrit TA, Deming DD, Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009;9:345-57.
- 26- Akcan AB. Bronkopulmoner Displazi. *İstanbul Med J* 2013;14:1-7.
- 27- Carlo WA. The High Risk Infant Kligman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JWS, Behrman RE Nelson textbook of pediatrics 19th edition Philadelphia Elsevier Saunders 2011;555-64.
- 28- Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan hastalıkları Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri Cilt1 İstanbul Nobel Tıp Kitabevi* 2002;296-431.
- 29- Bucciarelli RL. Neonatology in the United States: scope and organization. In: Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK Philadelphia: Lippincott; 1999:15-33.
- 30- Stoll BJ, Kliegman RM. The High Risk Infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Textbook Of Pediatrics 16th Edition USA Saunders Company 2000;477-85.
- 31- Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:60-70.

- 32- D'Angio CT, Maniscalco WM. The role of vascular growth factors in hyperoxia-induced injury to the developing lung. *Frontiers in Bioscience* 2002;7:1609-23.
- 33- Cakmak BC, Calkavur S, Ozkinay F, et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and MBL2 and IL1-RN polymorphisms. *Pediatr Int* 2012;54:863-8.
- 34- Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. In: Avery's Disease of the newborn. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. 8 th ed. Philadelphia Elsevier Saunders; 2005;723-36.
- 35- Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1307-17.
- 36- Thome U, Gotze-Speer B, Speer CP, Pohlandt F. Comparison of pulmonary inflammatory mediators in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res* 1998;44:330-7.
- 37- Bancalari EH. Neonatal chronic lung disease. Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine*. St. Louis: Mosby, 2002:1057-70.
- 38- Chakraborty M, McGreal EP, Kotecha S. Acute lung injury in preterm newborn infants: mechanisms and management. *Paediatric Respiratory Reviews* 2010;11:162–70.
- 39- Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 2001;139:478-86.
- 40- Dieperink HI, Blackwell TS, Prince LS. Hyperoxia and apoptosis in developing mouse lung mesenchyme. *Pediatr Res* 2006; 59:185-89.
- 41- Thompson A, Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia *Biomark Insights*. 2008;3:361–73.
- 42- Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res* 2004;55:1009-17.
- 43- Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:354-62.
- 44- Li YH, Tullus K. Microbial infection and inflammation in the development of chronic lung disease of prematurity. *Microbes Infect* 2002;4:723-32.
- 45- Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001;79:205-9.
- 46- Koenig JM, Stegner JJ, Schmeck AC, Saxonhouse MA, Kenigsberg LE. Neonatal neutrophils with prolonged survival exhibit enhanced inflammatory and cytotoxic responsiveness. *Pediatr Res* 2005;57:424-9.
- 47- Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:455-61.
- 48- Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 are increased in bronchopulmonary dysplasia: relation to isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *J Invest Med* 2001;49:362–9.

- 49- Baier RJ, Majid A, Parupia H, et al. chemokine concentrations increase in respiratory distress syndrome and correlate with development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:137–48.
- 50- Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M et al. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994;93:712–18.
- 51- Liles WC, Van Voorhis WC. Review: nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *J Infect Dis* 1995;172:1573–80.
- 52- Kotecha S, Silverman M, Shaw RJ et al. Soluble L-selectin concentration in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants who develop chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:143–7.
- 53- Kotecha S, Chan B, Azam N, et al. Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants who develop chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:90–6.
- 54- Ekekezie II, Thibeault DW, Simon SD, et al. Low levels of tissue inhibitors of metalloproteinases with a high matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio are present in tracheal aspirate fluids of infants who develop chronic lung disease. *Pediatrics* 2004;113:1709–14.
- 55- Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996;39:966-75.
- 56- Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced proinflammatory and anti inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002;3:5.
- 57- Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:9-17.
- 58- Johnson JW, Mitzner W, Beck JC, et al. Long-term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1053-64.
- 59- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
- 60- Trembath A, Laughon MM. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2012;39:585–601.
- 61- Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37:102–7.
- 62- Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:942-9.

- 63- Pietrzyk JJ, Kwinta P, Wollen EJ, et al. Gene Expression profiling in preterm infants: new aspects of bronchopulmonary dysplasia development. *Plos One*. 2013;8:e78585.
- 64- Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Clin pediatr*. 2002;41:77-85.
- 65- Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants *N Engl J Med*. 2008;358:700-8.
- 66- Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.
- 67- Atıcı A, Özkan H. Yenidoğan Bebeğin Mekanik Ventilasyonu. *Adana Nobel kitapevi* 2011;73-117.
- 68- Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007;74:73-7.
- 69- Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014;105:55-63.
- 70- Nievas FF, Chernick V Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy an update for the pediatrician. *Clin Pediatr*. 2002;41:77-85.
- 71- Poets CF, Southall DP. Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics* 1994;93:737-46.
- 72- Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, et al. Chronic lung injury in preterm lambs. Disordered respiratory tract development. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:945-55.
- 73- Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, Guimarães BR. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:6-17.
- 74- Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;3:37-40.
- 75- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85–91.
- 76- Denne SC. Energy expenditure in infants with pulmonary insufficiency: is there evidence for increased energy needs. *J Nutr* 2001;131:935-37.
- 77- Carlo WA, Ambalavanan N. respiratory distress syndrome Infant. Kligman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JWS, Behrman RE Nelson textbook of pediatrics 19th edition Philadelphia Elsevier Saunders 2011; 581-90.
- 78- Kennedy KA, Stoll BJ, Ehrenkranz RA et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: has the dose been too low. *Early Hum Dev* 1997;49:19-31.

- 79- Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:9-13.
- 80- Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human cuzn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003;111:469-76.
- 81- Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. *N engl J Med.* 2006;354:2112-21.
- 82- Cao L, Liu C, Cai B et al. Nuclear factor-kappa B expression in alveolar macrophages of mechanically ventilated neonates with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004;86:116-23.
- 83- Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: Examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:44-52.
- 84- Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:167-72.
- 85- Bridges CB, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1-44.
- 86- Ettore Capoluongo, Franco Ameglio, Cecilia Zuppi. Insulin-like growth factor-I and complications of prematurity: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1061-6.
- 87- Krein PM, Winston BW. Roles for insulin-like growth factor 1 and transforming growth factor- β in fibrotic lung disease. *Chest* 2002;122:289-93.
- 88- Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-1 among preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57:605-10.
- 89- Veness-Meehan KA, Moats-Staats BM, Price WA, Stiles AD. Re-emergence of fetal pattern of insulin-like growth factor expression during hyperoxic rat lung injury. *Am J Respir Cell Moll Biol* 1997;16:538-48.
- 90- Thebaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology* 2007;91:291-7.
- 91- Stahl A, Connor KM, Sapiha P et al. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2813-26.
- 92- Hellström A, Engström E, Hard AL et al. Postnatal serum insulin-like growth factor 1 deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-20.
- 93- Capoluongo E, Ameglio F, Lulli P et al. Epithelial lining fluid free IGF-I-to-PAPP-A ratio is associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Physiol* 2007;292:308-13.
- 94- Veness-Meehan KA, Moats-Staats BM, Price WA, Stiles AD. Re-emergence of fetal pattern of insulin-like growth factor expression

- during hyperoxic rat lung injury. *Am J Respir Cell Moll Biol* 1997;16:538-48.
- 95- Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:775-86.
 - 96- Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE *Fundamental immunology*. 3rd edition. New York: Raven Press Ltd;1993:801-35.
 - 97- Özmen İGD, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci* 1997;17:65-74.
 - 98- Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr* 1996;155:14-7.
 - 99- Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stützer J, Goetze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:331-8.
 - 100- Shimotake TK, Izhar FM, Rumilla K et al. Interleukin (IL)-1b in tracheal aspirates from premature infants induces airway epithelial cell IL-8 expression via an NF-κB dependent pathway. *Pediatr Res* 2004;56:907-13.
 - 101- Murch SH, Costeloe K, Klein NJ et al. Mucosal tumor necrosis factor-α production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1996;40:484-9.
 - 102- Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer CP. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:173-7.
 - 103- Speer CP Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2006;11:354-62.
 - 104- Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996;39:966-75.
 - 105- Kwong KYC, Jones CA, Cayabyab R et al. The effects of IL-10 on proinflammatory cytokine expression (IL-1b and IL-8) in hyaline membrane disease (HMD). *Clin Immunol Immunopathol* 1998;88:105-13.
 - 106- Speer CP Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2006;11:354-62.
 - 107- Thompson A, Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia biomark insights. 2008;3:361–73.
 - 108- Vento G, Capoluongo E, Matassa PG et al. Serum levels of seven cytokines in premature, ventilated newborns, correlation with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 2006;32:723–30.
 - 109- McColm J, Stenson B, Biermasz N, McIntosh N. Measurement of interleukin 10 in bronchoalveolar lavage from preterm ventilated infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:156–9.
 - 110- Jonsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent

- chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;77:198–201.
- 111-** Kazzi SN, Romero R, McLaughlin K, Ager J, Janisse J. Serial changes in levels of IL-6 and IL-1beta in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:220-6.
- 112-** Committee on Classification of ROP. An international classification of ROP. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
- 113-** Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986;33:179-201.
- 114-** Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103:273-7.
- 115-** Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated, from live births of gestational ages from 26-42 weeks. *Pediatrics* 1986;37:403-8.
- 116-** Schneibel KR, Fitzpatrick AM, Ping XD, Brown LA, Gauthier TW. Inflammatory mediator patterns in tracheal aspirate and their association with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2013;33:383-7.
- 117-** Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1991;119:285-92.
- 118-** Marhsall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina populationbased study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:1345-50.
- 119-** May C, Patel S, Kennedy C, Pollina E, Rafferty GF, Peacock JL. Prediction of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:410-6.
- 120-** Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case control study. *Arch Med Res* 2004;35:549-53.
- 121-** Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008;6:66-71.
- 122-** Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999;54:245-58.
- 123-** Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
- 124-** Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:40-4.
- 125-** Hakulinen A, Heinonen K, Jokela V, Keikara O. Occurrence, predictive factors and associated morbidity of BPD in preterm birth cohort. *Perinat Med* 1988;16:437-46.

- 126-** Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
- 127-** Bogess KA, Bailit JL, Singer ME, Parisi VM, Mercer BM. Projected benefits of universal or scheduled antepartum corticosteroids to prevent neonatal morbidity: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1415-23.
- 128-** Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):131-9.
- 129-** Cuncha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in first week of life. *J Trop Pediatr* 2005;51:334-40.
- 130-** Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53:81-94.
- 131-** Tammela OK, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first week of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Pediatr* 1992;81:207-12.
- 132-** Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen A. Serum insülin benzeri büyüme faktör (IGF-1) düzeyleri ile prematüre retinopatisi arasındaki ilişki. Birinci Uludağ Pediatri Kış Kongresi Özet Kitabı s 156, Bursa, 2005.
- 133-** Iwatani S, Mizobuchi M, Tanaka S, et al. Increased volume of tracheal aspirate fluid predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2013;89:113-7.
- 134-** Bose CL, Damman CEL, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch dis child fetal neonatal ed* 2008;93:455-61.
- 135-** Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:331-6.
- 136-** Bagchi A, Viscardi RM, Taciak V, et al. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor-alpha in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1994;36:244-52.
- 137-** De Dooy JJ, Mahieu LM, Van Bever HP. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr*. 2001;160:457-63.
- 138-** Jonsson B, Li YH, Noack G, Branuer A, Tullus K. Down-regulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Pediatr* 2000;89:1375-80.
- 139-** Mahieu LM, De Dooy JJ, Ieven MM, et al. Increased levels of tumor necrosis factor-alpha and decreased levels of interleukin-12 p 70 in tracheal aspirates, within 2 hrs after birth, are associated with mortality among ventilated preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:682-9.

- 140-** Bourbia A, Cruz MA, Rozycki HJ. NF-kappa B in tracheal lavage fluid from intubated premature infants: association with inflammation, oxygen and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:36-9.
- 141-** Köksal N, Kayik B, Çetinkaya M, et al. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur Cytokine Netw* 2012;23:29-35.
- 142-** Shimotake TK, Izhar FM, Rumilla K, et al. Interleukin (IL)-1 beta in tracheal aspirates from premature infants induces airway epithelial cell IL-8 expression via an NF-kappa B dependent pathway. *Pediatr Res* 2004;56:907-13.
- 143-** Chetty A, Andersson S, Lassus P, Nielsen HC. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor (IGF-1R) expression in human lung in RDS and BPD. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:128-36.
- 144-** Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, et al. IGF-I, leptin and active ghrelin levels in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. *Acta Paediatr* 2010;99:37-41.
- 145-** Ahasic AM, Zhai R, Su L, et al. IGF1 and IGFBP3 in acute respiratory distress syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012;166:121-9.
- 146-** Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-8.
- 147-** Capoluongo E, Ameglio F, Lulli P, et al. Epithelial lining fluid free IGF-I-to-PAPP-A ratio is associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:308-13.
- 148-** Aladağ N. Serum "insulin-like growth factor-1" düzeyleri ile prematüre yenidoğanın kronik akciğer hastalığı arasındaki ilişki (uzmanlık tezi) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları; 2006.
- 149-** Hasan J, Beharry KD, Valencia AM, Strauss A, Modanlou HD. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in tracheal aspirate fluid of preterm neonates at birth may be predictive of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Pediatrics* 2009;123:1541-7.

EKLER

EK-1: Simgeler ve Kısaltmalar

BPD: Bronkopulmoner displazi

PDA: Patent duktus arteriozus

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı

IGF-1: insülin benzeri büyüme faktör-1

RDS: Respiratuvar distres sendromu

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa

IL: İnterlökin

TAS: Trakeal aspirat sıvısı

PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç

DDA: Düşük doğum ağırlıklı

IUBG: İntrauterin büyüme geriliği

NEK: Nekrotizan enterokolit

VEGF: Vascular endothelial growth factor

HFO: Yüksek ossilasyonlu ventilasyon

CPAP: Pozitif hava yolu basıncı

O2-: Süperoksit anyon

H₂O₂:- Hidrojen peroksit

OH:- Hidroksil radikali

FasR: Fas reseptörleri

MCP: Monosit kemoatraktan protein

MIP: Makrofaj inflamatuvar protein

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü 1

CC10: Clara hücre proteini

LPS: Lipopolisakkarit

PAF: Platelet aktivatör faktör

PKD: Pozitif kestirim değeri

NKD: Negatif kestirim değeri

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı

PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

SaO₂: Oksihemoglobin satürasyonu

ESPGHAN: Pediatrik Gastroenteroloji Avrupa Topluluğu, Hepatoloji ve Beslenme

NO: Nitrik oksit

RSV: Respiratuar sinsitial virüs

IGF-1R: IGF-1 reseptör

IGFBP: IGF bağlayıcı protein

SGA: Gestasyonel yaşa göre küçük doğum ağırlığı

AGA: Gestasyonel yaşa uygun doğum ağırlığı

ROP: Prematür retinopatisi

mRNA: Mesajcı Ribo Nükleik Asit

kDa: Kilo dalton

IFN: İnterferon

TNF: Tümör nekrotizan faktör

LT: Lenfotoksin

CXCL8: Interlökin 8

NF-kb: Nükleer faktor kappa B

ÜÜTF: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

IVF: İn vitro fertilizasyon

İVK: İntraventriküler kanama

MİST: Minimal invazif sürfaktan tedavisi

INSURE: Entübasyon sonrası sürfaktan verilmesi sonra ekstübasyon

CRP: C-reaktif protein

PCT: Prokalsitonin

SAA: Serum amiloid a

IC-ROP: Prematüre retinopatisinin uluslararası sınıflaması

TFUS: Transfontanel ultrasonagrafi

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

ROC: Receiver operating characteristics

GH: Gestasyon haftası

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gerekli tüm yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, karşılaştığım problemlerin çözümünde engin deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL'a;

Her konuda tecrübe ve desteğini hissettiğim, uzmanlık eğitimimde ve tez aşamasında devamlı desteğini gördüğüm çok değerli hocam Doç. Dr. Hilal ÖZKAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca emekleri geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR başta olmak üzere tüm Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları çok olan tüm uzmanlarıma;

Asistanlığım süresince ve tez aşamaları esnasında her konuda yardımını esirgemeyen çok değerli abim Uz. Dr. Onur BAĞCI'ya;

Örneklerin çalışılmasında emeği geçen Doç. Dr. Ferah BUDAK ve İmmünoloji laboratuvarı tüm çalışanlarına;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, personellere, sekreterlere ve intörlere;

Hayatım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Samet YILMAZ'a, oğlum M. Çınar YILMAZ'a, anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansu YILMAZ

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı : Cansu YILMAZ

Doğum yeri ve tarihi : Kırşehir- 17.05.1985

Bitirdiği okullar :

Çoğulhan Tek 100.Yıl İlköğretim Okulu (1991-1994)

Cumhuriyet İlköğretim Okulu (1994-1999)

Adnan Menderes Anadolu Lisesi (1999-2003)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2003-2009)

Görev yaptığı yerler : Seyit Savaş Öztanık Sağlık Ocağı (2009-2010)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları (2011-2016)

Üyesi olduğu dernekler : Türk Tabipler Birliği