



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERDE SİTOKİNLER (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) VE
CD11b AKCİĞER HASARI VE BRONKOPULMONER DİSPLAZİ
GELİŞİMİNİN ÖN GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?

Dr. Bülent KAYIK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERDE SİTOKİNLER (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) VE
CD11b AKCİĞER HASARI VE BRONKOPULMONER DİSPLAZİ
GELİŞİMİNİN ÖN GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?

Dr. Bülent KAYIK

UZMANLIK TEZİ

Danışman= Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

BURSA – 2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	36
Bulgular.....	42
Tartışma ve Sonuç.....	59
Kaynaklar.....	71
Ekler.....	85
Teşekkür.....	87
Özgeçmiş.....	88

ÖZET

Bu çalışmanın amacı doğumda solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerin doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde alınan trakeal aspirat sıvılarında (TAS) ve serumlarında çalışılan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin konsantrasyonları ve ilk 28 günde kanda çalışılan nötrofil CD11b ekspresyonunun belirlenmesinin bu bebeklerde gelişebilecek bronkopulmoner displazinin (BPD) önceden tahmin edilmesine olan katkısının değerlendirilmesidir.

Bu prospektif çalışmaya Eylül 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine solunum sıkıntısı ile yatırılan <35 GH ve <2500 gram prematüre bebekler alındı. Tüm hastaların yatışlarının 1, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlerindeki kan örneklerinde nötrofil CD11b ekspresyonu flow sitometri ile, tüm olguların yatışının ilk 24 saatindeki serum ve TAS örneklerindeki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin konsantrasyonları ELISA ile ölçüldü.

Çalışmaya 50 prematüre bebek alındı ve 20 (%40) bebekte BPD tanısı konuldu. BPD gelişen olguların yatış anında ve diğer ölçüm zamanlarında bakılan CD11b ekspresyonu [mean fluorescence intensity (MFI)], BPD gelişmeyen olgularınkinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde, BPD gelişen olguların yaşamlarının ilk 24 saatinde çalışılan serum ve TAS pro-inflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) konsantrasyonlarının BPD gelişmeyen olgulara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi. Anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 konsantrasyonunun ise BPD gelişmeyen bebekler ile karşılaştırıldığında BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Lojistik regresyon analizi ile BPD gelişiminde rolü olan faktörlerin tek başına BPD oluşum riskini anlamlı olarak etkilemediği görüldü. BPD gelişiminin önceden tahmin edilmesine olanak sağlayabilmek açısından gerçekleştirdiğimiz ROC (Receiver operating characteristics) analizi ile serum ve TAS pro-inflamatuvar sitokinlerinin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) cut-off değerlerini belirledik. Aynı zamanda çalışmamızda

CD11b'nin 1. ve 3. gün cut-off değerleri de ROC analizi yapılarak belirlendi. En anlamlı değerler CD11b (1. ve 3. gün), TAS İL-6 ve TAS TNF- α 'da görüldü.

Bu çalışmada yaşamın ilk gününde hem TAS hem de serumda ölçülen sitokin konsantrasyonları ile birlikte nötrofil aktivasyonunun belirteci olan CD11b'nin BPD gelişimini önceden tahmin edilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematürite, bronkopulmoner displazi, sitokinler, CD11b.

SUMMARY

May Cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) and CD11b be a Marker for Lung Injury and bronchopulmonary dysplasia development in premature infants?

The aim of this study is to determine the importance of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine levels in tracheal aspirate within 24 hours after birth, and CD11b expression in neutrophils within the first 28 day of life, for predicting bronchopulmonary dysplasia risk in premature infants.

The study was conducted in Uludag University Medical Faculty Neonatal Intensive Care Unit between September 2008 and December 2009. Premature infants presenting with respiratory distress and born before 35 gestational weeks and weighting less than 2500 g were enrolled. The blood samples of all patients were obtained on days 1, 3, 7, 14, 21 and 28 for testing neutrophil CD11b expression with flow cytometry. Tracheal aspirate samples and serum were obtained from all within the first day for evaluation of anti-inflammatory and proinflammatory cytokine levels with ELISA.

The study included fifty premature babies, forty percent (n= 20) of whom had the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. Serum samples of the babies with BPD had significantly higher CD11b expression than the samples of infants without BPD. In addition, pro-inflammatory cytokine concentrations were significantly higher and anti-inflammatory cytokine (IL-10) levels were found to be significantly lower in BPD group. The results of logistic regression analysis showed that the factors having a role in the development of BPD did not have an effect on the risk of BPD development alone. We used ROC (Receiver operating characteristics) analysis in order to predict the risk of BPD development and determine the cut off levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) in sera and tracheal

aspirate. We also measured the cut off levels of neutrophil CD11b in the first and third day of life by using ROC analysis. The significant levels were found in tracheal aspirate IL-6, TNF-alpha and neutrophil CD11b.

This study suggests the predictive value of cytokine levels in serum and tracheal aspirate samples obtained within the first day of life and neutrophil activation marker CD11b expression for development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.

Key words: Prematurity, bronchopulmonary dysplasia, cytokines, CD11b.

GİRİŞ

Prematürite

Gebeliğin 37. haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilmektedir (1).

Prematüre bebekler gebelik haftasına göre 3 grupta incelenir (1):

1. İleri derecede prematüre (24-31 hafta doğan) bebekler
2. Orta derecede prematüre (32-35 hafta arası doğan) bebekler
3. Sınırdaki prematüre (36-37 haftasında doğan) bebekler

Doğum tartılarına göre yapılan sınıflamada 2500 gram altındakiler düşük doğum ağırlığı (DDA), 1500 gramdan düşük olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altındakiler ileri derece düşük doğum ağırlıklı (İDDDA) prematüre olarak adlandırılmaktadır (1).

Gebelik yaşının tayininde güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler, Dubowitz veya Ballard yöntemleri ile çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen gebelik yaşı değerlendirilmeleri de kullanılmaktadır. Yenidoğan bilim dalı ile uğraşan hekimler son yıllarda ÇDDA olarak kabul edilen 1500 gramın altındaki bebeklerin yerine 1000 gramın altındaki, İDDDA veya "mikropremia" denilen 800 gramın altındaki Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerindeki (YYBÜ) sorunları tartışmaktadır. ÇDDA'lı bebeklerde doğum sonrası izlem ve tedavi gerektiren pek çok sorun olmakla birlikte en sık rastlanılan sorunların başında solunum problemleri gelmektedir. Bu sorunlara bilinçli yaklaşılabiliyorsa, gelişebilecek mortalite ve morbidite en aza indirilecektir (2, 3).

Erken neonatal mortalitenin (0-7 gün) %50'si ilk 24 saat, %70-75'i de ilk 72 saatte gerçekleşmektedir. İlk haftadaki ölüm oranlarının yüksek olduğu yenidoğanların, özellikle de prematüre bebeklerin yaşamın ilk saatlerinden itibaren ciddi bir yoğun bakım ihtiyaçları vardır (4, 5).

Dünyada ülkelere göre değişmekle beraber tüm gebeliklerin yaklaşık %10'unu 2500 gram ve altında doğan DDA'lı bebekler, bunların da %70–75'ini prematüre doğum oluşturmaktadır. Prematüre doğumlar neonatal ölümlerin %70'ini, neonatal morbiditenin ise %75'ini oluşturmaktadır (6). Bu nedenle preterm doğumlar yüksek riskli yenidoğan grubunun en önemli kısmını oluşturmaktadır. Prematüre bebeklerin farklı biyolojik yapı ve fizyolojik özelliklerinin yanı sıra, respiratuvar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi ciddi morbiditelere sahip olması prognozu etkilemektedir. Son otuz yılda prematüre bebekler giderek artan oranlarda yaşatılabilmektedir. Doğum ağırlığı 1500 gram ile 2500 gram arasında olanların yaşama şansı günümüzde %95'lere ulaşmıştır (7). Prematürelerde yaşam oranlarındaki artışın nedeni, yoğun bakım ünitelerinin teknolojik donanımı, deneyimli yoğun bakım ekibinin yetişmesi, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan tedavisi, antenatal ve postnatal steroid tedavilerinin kullanıma girmesi ve birçok destek tedavisi sayesinde olmaktadır. Yaşam oranlarındaki artma morbidite oranlarındaki artışı da beraberinde getirmiştir (8). Komplike olmayan doğumların %90'ı 30 haftanın üzerinde olmakta ve bu grupta hayatta kalabilme şansı %90'ı aşmaktadır. Buna karşılık tüm neonatal ölümlerin %66'sı 29 haftanın altında gerçekleşmektedir (9).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen ÇDDA'lı bebekler prenatal ve postnatal morbiditeleri yanısıra, gelişimsel sorunlar açısından da yüksek riskli gruba girmektedirler (10, 11).

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde En Sık Rastlanan Sorunlar (2, 3)

A) Solunum sistemi

- RDS
- Solunum yetmezliği
- Apne
- Hava kaçağı (pnömotoraks ve diğerleri)
- BPD

- B) Kardiyovasküler sistem
 - Patent duktus arteriosus (PDA)
- C) Merkezi sinir sistemi
 - İVK
 - Periventriküler lökomalazi (PVL)
- D) Konvülsiyonlar
- E) Renal sorunlar
 - Elektrolit dengesizliği
 - Asit-baz dengesizliği
 - Böbrek yetersizliği
- F) Oftalmolojik sorunlar
 - ROP
 - Miyopi
 - Strabismus
- G) Gastrointestinal sistem
 - Beslenme intoleransı
 - NEK
 - İnguinal herni
- H) İmmünolojik (enfeksiyona meyil)

Prematüre doğumların etyolojisinde enfeksiyonlar önemli bir risk faktörüdür. Uzamış membran rüptürü ve korioamnionit enfeksiyonların en sık nedenleridir (3). Prematüre bebekler bakteriyel ve viral enfeksiyonlara çok duyarlıdır. Enfeksiyonların değerlendirilmesinde konjenital ve intrapartum nedenler ayrıntılı incelenmelidir. Apne, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon ve metabolik asidozla birlikte lökopeni ve lökositoz enfeksiyonu düşündürülen en kuvvetli bulgulardır (2, 3).

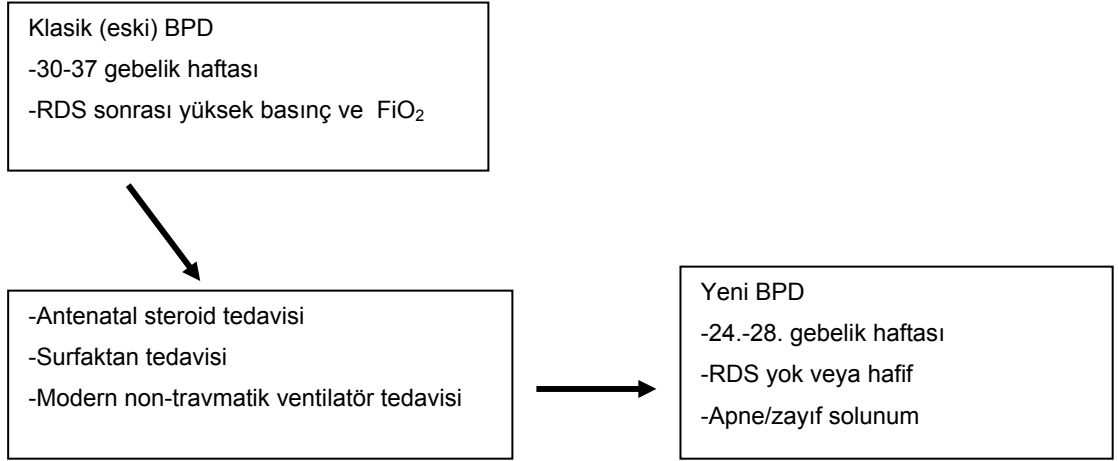
PDA çok küçük prematüre bebeklerde oldukça sık görülen bir sorundur. RDS'li bebeklerin %80'inde yaşamın ilk dört günü içinde PDA olsa da, bunların yalnızca üçte birinde semptom verecek kadar yeterli büyüklükte PDA gelişmektedir. PDA, soldan sağa şanta neden olarak İVK, NEK, BPD ve ölüm sıklığını arttırabilmektedir (12).

Bronkopulmoner Displazi

Yenidoğan alanındaki tüm gelişmelere rağmen BPD preterm doğumunun en sık görülen uzun dönem komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir. Giderek daha küçük bebeklerin yaşatılmaya başlatılması BPD sıklığının artmasına yol açmıştır (13).

Tanım

BPD, ilk defa 1967 yılında Northway ve ark. (14) tarafından uzamış mekanik ventilasyon ve yüksek oksijen konsantrasyonu ile tedavi edilmiş ağır RDS'li prematüre bebeklerde görülen klinik, radyolojik ve patolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Pusey ve ark. (15), 1969 yılında RDS olmayan yenidoğanlarda uzamış mekanik ventilasyon ile ilişkili yaygın intersitisyel fibroplaziyi tanımlayarak RDS'nin BPD için mutlak prekürsör olmadığını göstermişlerdir. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi ile birlikte modern ve daha az travmatik ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında (GH) doğduğu, başlangıçta RDS'nin hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek, düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı saptanmıştır (Şekil-1). Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktör olan yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu tablo "yeni BPD" olarak isimlendirilmiştir (16, 17).



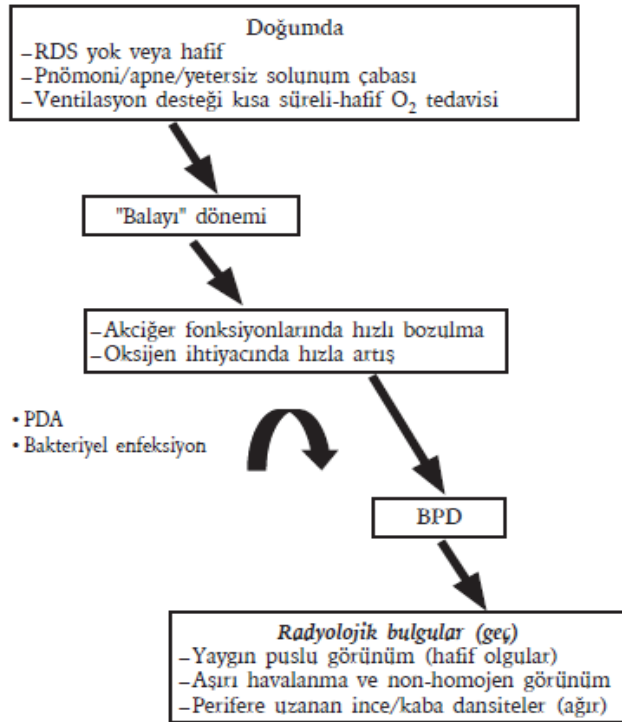
Şekil-1: BPD'nin ortaya çıkış şekillerindeki değişiklikler (16, 17)

Günümüzde yaygın olarak kabul edilen tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır. Buna göre kronik akciğer hastalığı terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için yenidoğanın kronik akciğer hastalığını (KAH) tanımlamada "BPD" teriminin kullanılması ve hafif/orta/ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir (18). Tablo-1 bu sınıflamayı göstermektedir. Başlangıçta sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, sonra da akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya PDA'nın eşlik etmesi sonucu BPD tablosu oturur (19) (Şekil-2). Radyolojik bulgular nispeten daha geç ortaya çıkar ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm (Şekil-3), ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve homojen olmayan görünüm (Şekil-4) saptanır (20).

Tablo-1: BPD' nin tanımlanmasında kullanılan tanısal kriterler (NIH).

GEBELİK YAŞI	<32 HAFTA	≥ 32 HAFTA
Tanı zamanı: En az 28 gün %21' den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 28-56. günde veya taburcu edilirken
Hafif BPD	Oksijen gereksinimi yok	Oksijen gereksinimi yok
Orta BPD	Oksijen gereksinimi %30'dan az	Oksijen gereksinimi %30'dan az
Şiddetli BPD	Oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi, NCPAP= Nazal CPAP, PPV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon



Şekil-2: Yeni bronkopulmoner displazinin ortaya çıkışı (19)



Şekil-3: Hafif BPD (yaygın puslu görünüm) (20).



Şekil-4: Ağır BPD (aşırı havalanma ve homojen olmayan görünüm) (20).

Son 30 yılda akciğer hastalıklı prematüre bebeklerin tedavisinde ilerlemelerle birlikte BPD'li hastaların klinik, radyolojik bulgularında ve uzun süreli prognozunda büyük değişiklikler olmuştur. Günümüzde BPD 1200 gram ve 30 haftadan büyük doğan bebeklerde daha az görülmektedir. Daha düşük basınçlı ventilatör teknikleri, antenatal steroid ve ekzojen surfaktan kullanımı ile büyük prematüre bebeklerde akciğer zedelenmesi çok az olmaktadır.

İnsidans

Modern tedavilerle BPD tanısı konulan bebek sayısı azalsa da, yaşatılan prematüre bebek sayısı arttıkça BPD'li hastaların toplam sayısı artmaktadır. İleri derecede prematüre doğumun akciğer gelişimini durdurduğu düşünülmektedir (18).

Postmenstruel 36 haftada oksijen ihtiyacı olarak tariflenen BPD'nin insidansı doğum ağırlığı (DA) 1000 gramın altındaki bebekler için yaklaşık %30'dur (21). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), DA <1500 gram olan bebeklerde BPD sıklığını %23 olarak bildirmiştir (22). Nieves ve ark.'nın (23) yaptığı bir çalışmada <26 GH'da doğan bebeklerde %70, >34 GH'da doğan bebeklerde %1 BPD gelişmiştir. Fakültemizde yapılan bir çalışmada Özkan ve ark. (24), Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan prematüre bebeklerdeki BPD sıklığını %30 olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada, BPD tanısı alan olguların %42'sinin DA <1000 gram, %86'sının GH'sı <32 hafta olduğu görülmüştür. Smith ve ark. (25), 28 günden fazla oksijen desteğine ihtiyaç duyan bebekleri BPD olarak tanımladıkları çalışmalarında, yoğun bakım ünitelerinde solunum yetmezliği nedeni ile ventile edilen tüm yeni doğanlar içinde BPD oranını %8.2, RDS ile izlenenler arasında bu oranın %41'e çıktığını saptamışlardır.

Daha matür bebeklerde BPD sıklığı ekzojen surfaktan kullanımı, daha düşük ventilatör basınçları ile azalır. ÇDDA'lı bebeklerin akciğer gelişiminin yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı, pulmoner ödem, akciğer inflamasyonu, PDA gibi nedenlerle duraklaması da yeni BPD tablosuna neden olmaktadır. BPD sıklığının azalmasının prematüre doğumların önlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22, 23, 26).

Risk Faktörleri

BPD gelişimi açısından risk faktörlerini araştıran çalışmalarda öncelikle prematürite/immatürite, mekanik ventilasyon, oksijen toksitesi üzerinde durulmakla birlikte prenatal enfeksiyon, siddetli RDS, PDA, akciğer ödemi, erkek cinsiyet ve genetik gibi baska risk faktörleri de mevcuttur (20). BPD gelişimindeki risk faktörleri Tablo-2'de belirtilmiştir.

Tablo-2: BPD için tanımlanan risk faktörleri (20).

-
- Prematürite/immatürite
 - Mekanik ventilasyon (baro/volotravma)
 - Hiperoksi/oksidan stres
 - Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon-preteolitik zedelenme
 - Antenatal faktörler
 - Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi)
 - Genetik etkiler
 - Havayolu reaktivitesine yatkınlık
 - Nutrisyonel problemler
 - Erken surrenal yetmezlik
 - Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
 - RDS'nin şiddeti
 - Erkek cinsiyet
-

1. Prematürite/immatürite

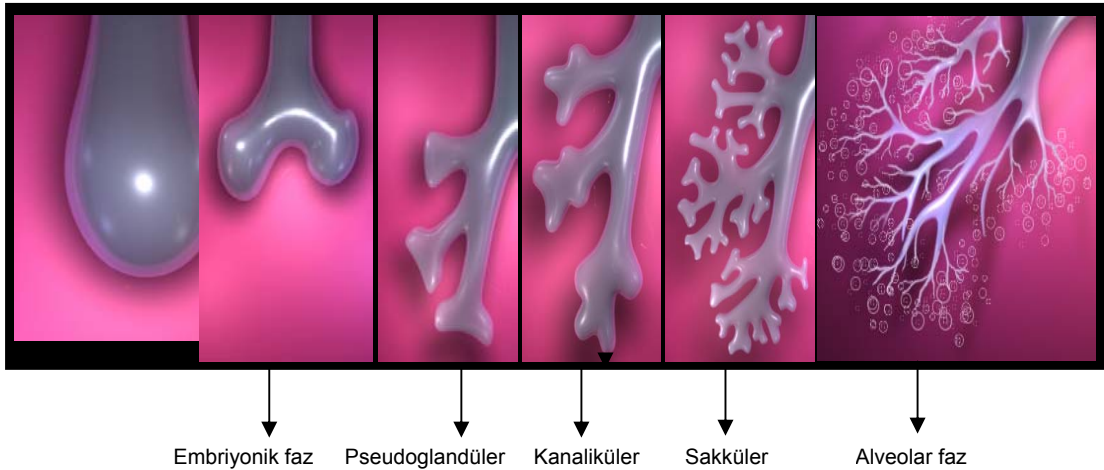
İmmatürite en önemli etyolojik faktördür. BPD görülme sıklığı gebelik yaşı 26 haftadan küçük bebeklerde %70-75 oranında olup, daha matür bebeklere göre daha şiddetli seyretmektedir (27).

Embriyonal dönemde ön bağırsak endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması tamamen "transcription factor/hepatocyte nuclear factor 3β" kontrolündedir. Bu dönemde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler yapılanmayı stimüle ederken, transforming büyüme faktörü-β (TGF-β) akciğer yapılanmasında inhibitör etkiye sahiptir (28,29). Prenatal akciğer gelişimi beş evrede gerçekleşen ve postnatal dönemi de kapsayan bir süreçtir. Tablo-3 bu süreci göstermektedir. Bunlar içinde 26-28 GH'da oluşan kanaliküler dönem kritik önem taşımaktadır. Bunun öncesinde, doğum sırasında ve sonrasında postnatal dönemde olan hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozar, akciğerlerin gelişimi hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşir. Ayrıca alveolar septasyonun tamamlanmadığı ve alveolar progenitörler tersiyer (silenderik) sakküllere bölünemediği için, alveolar sayı azalır ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar. Bunu takip eden >26-28 GH'daki sakküler dönem ve sonrasında oluşan akciğer hipoksisi, akciğer zedelenmesi ve

rejenerasyonunda ise asiner/alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur (30). Şekil-5 akciğerin gelişim evreleri göstermektedir.

Tablo-3: Akciğerlerin fetal ve embriyonel gelişim evreleri (30).

Embriyonel evre (0 ile 7 hafta)
- Hava yolları bronkopulmoner segmentlere kadar uzanır
Psödoglandüler evre (7 ile 16 hafta)
-Asinoslara kadar 16-25 jenerasyon ikili hava yolları bölünmüş olup
-Respiratuvar epitel ve kıkırdak farklılaşır
-Preasiner vasküler yapının damarsal gelişimi tamamlanır
Kanaliküler evre (16 ile 26-28 hafta)
-Uç epitelyum hücreleri kübik yapı alır (bronş epitelinden farklı)
-Tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması başlar
-20. haftada distal pulmoner sirkülasyon gelişir
-İnterstisyel doku azalır (geleceğin alveolar üniteleri incelik)
Sakküler evre (26-28 hafta ile 32-36 hafta)
-Sakküler duvarların interstisyel boşlukları belirgin azalır
-Sekonder krestler (alveollerin progenitörleri) silindirik sakkülere bölünür
-Bu krestler iki katlı kapiller tabaka içerir
Alveolar evre (32-36 hafta ile postnatal 2 yaş)
- Asiner yapı kompleksleşir, kapillerler ile birleşerek alveolleri oluşturur.



Şekil-5: Akciğerlerin gelişim evreleri.

2. Mekanik Ventilasyon (Baro-volotravma)

Çok yüksek inspiryum basıncı, çok yüksek pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) ve yüksek tidal volüm ile mekanik ventilasyon sonucunda septik, hatta normal yeni doğanların akciğerlerinde inflamasyon ve zedelenme oluşur. Baro/volotravmanın olumsuz etkileri surfaktanı eksik olan veya daha önceden enflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde daha belirgindir. Baro/volotravma ile akciğerlerde oluşan aşırı gerilme, endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa bu da nötrofillerin pulmoner dolaşımında tutulmasına ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar. Endotel zedelenmesiyle damar geçirgenliğinde ve akciğer sıvısında artış olur. Bu da BPD gelişimine neden olmaktadır (18, 31, 32).

3. Oksijen Toksisitesi

Klinik ve deneysel çalışmalar oksijen toksisitesinin BPD etyopatogenezinde major rolü olduğunu göstermiştir (33, 34). Oksijen toksisitesinde nonspesifik olarak akciğerlerde ödem, atelettazi, alveolar kanama, inflamasyon ve fibrin depolanmaları olabilmektedir. Yüksek oksijen maruziyeti, polimorfonükleer lökositlerin migrasyonuna ve proteolitik enzimlerin salınımına neden olarak, akciğer dokusunda inflamasyonu başlatmakta ve antioksidan sistemi yetersiz olan yenidoğan bu inflamasyondan korunamamaktadır (34, 35).

Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı olarak yüksek konsantrasyonda oksijenle karşılaşma sonucunda reaktif oksijen/reaktif nitrojen ürünleri üretimi dahil olmak üzere oksidatif strese belirgin artış vardır. Daha önemli olarak oksidatif stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu antioksidan mekanizmalarda yetersizlik vardır. Ayrıca enfeksiyon ve inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olmaktadır. Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklere göre daha fazla serbest demir bulunmaktadır (18, 35).

Antioksidan savunma mekanizmaları hücre içi ve hücre dışı mekanizmalar olarak incelenebilir. Hücre dışı antioksidan savunma mekanizmaları C vitamini, ürik asit, bilirübin, ve sülfhidril gruplarından oluşur.

Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde bu tip antioksidan mekanizma açısından fark yoktur (36). Ancak hücre dışı antioksidan savunma mekanizmalarının önemi yaşla değişim göstermektedir. Doğumda ürik asit ve C vitamini toplam antioksidan kapasitenin %75'ini oluştururken, bu oran ikinci haftada %35'e düşer. Bu değişiklik doğumdan sonraki birkaç gün içinde C vitaminindeki hızlı azalmadan ve bilirubindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları fetal yaşamda önemli değişiklikler gösterir; antioksidan enzimler gebeliğin son %40'lık kısmında hızla artar. Önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun fetal yaşamda karaciğerde sentezi çok sınırlıdır. Prematüre bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları yetersizdir ve zamanında doğan bebeklerde oksidatif stres sonrası antioksidan enzimler indüklenebildiği halde prematüre bebeklerde bu uyarılma mümkün değildir (37).

4. Antenatal/Postnatal İnflamasyon / Enfeksiyon-Proteolitik Zedelenme

BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi antenatal dönemde oluşan inflamasyon ve/veya enfeksiyondur. Histolojik veya klinik korioamnionit bunun en tipik örneğidir. Erken postnatal sistemik veya akciğer enfeksiyonları da benzer şekilde etki göstermektedir (46). Özellikle korioamnionit varlığında bol miktarda sitokin salınımına maruz kalan akciğerde postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisinin eklenmesi akciğer zedelenmesi, pulmoner inflamatuvar yanıt, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterize BPD tablosunun gelişimi ile sonuçlanmaktadır. İnflamatuvar hücreler, kemotaksis, endotelial adezyonda artış, RDS'de plazma proteinlerinin aktive olması ile alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, pro ve antiinflamatuvar sitokinlerdeki dengesizlik bu tabloda etkilidir (38).

Mekanik ventilasyonun başlangıcı ile beraber RDS'li bebeklerde normalde birinci saatte izlenen periferik kandaki nötrofil azalması ve bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve makrofaj artışının pulmoner ödem ve

akciğer zedelenmesinin boyutu ile doğru orantılı olduğu, BPD gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (39). Ventilatör bağımlı küçük prematüre bebeklerde TAS'ta artmış nötrofil ve sitokin aktivitesi gösterilmiştir (40).

RDS sonrası BPD gelişen bebeklerin hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, lökotrien B₄, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8), trombosit aktive edici faktör (PAF), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranolik asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (41). Bu faktörlerin içinde en önemlisinin IL-8 olduğu düşünülmektedir. IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (42). BPD gelişimi ile yakın ilişkisi kanıtlanmış başka bir kemokin de makrofaj inflamatuvar protein 1- α (MIP1- α)'dır. Hava yolu sekresyonlarında erken dönemde MIP1- α artışı, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmektedir (43, 44).

Önemli proinflamatuvar sitokinler olan IL-8, TNF- α , IL-1 ve IL-6, BPD gelişen yeni doğanların hava yolu sekresyonlarında yüksek oranda saptanmıştır (45, 46). Deney hayvanlarında oksijen ve barotravma ile oluşturulan deneysel akciğer zedelenmesi öncesi IL-1 reseptör antagonistleri ile tedavi, inflamasyonu ve akciğer zedelenmesini önemli şekilde azalmıştır (47). Proinflamatuvar sitokinlerin artmış aktivitelerinin dengelenememesinin, en önemli antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un yetersiz üretiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (48). Pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik BPD gelişiminde önemli yer tutmaktadır (49).

Güçlü bir nötral proteinaz olan ve nötrofillerin azürofilik granüllerinde depolanan elastaz, hızla α 1-proteinaz inhibitörü tarafından inaktive edilir ve böylece alveolo-kapiller ünite korunur (45). Elastaz ve α 1-proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik hava yollarında yüksek elastaz ve düşük α 1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonlarına yol açmaktadır (50). Bunun da akciğer zedelenmesinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (51). Mikrovasküler ve alveolar geçirgenliğe etki eden inflamatuvar hücreler, çeşitli

mediatörler (sitokinler), kemotaktik faktörler, lipid mediatörleri, oksijen radikalleri, surfaktanın serum proteinleri ile inaktivasyonu, hava yollarının infeksiyöz kolonizasyonu ve enfeksiyonu gibi faktörlerle akciğer zedelenmesi oluşur (45).

5. Antenatal Faktörler

Bazı prematüre bebeklerde doğumda RDS olmadığı halde neden daha sonra BPD geliştiği antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. En önemli iki faktör antenatal steroid uygulaması ve antenatal inflamasyon/enfeksiyon varlığıdır. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonunun sağlandığı, böylece RDS gelişiminin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (52). Antenatal steroid uygulaması ile erken akciğer matürasyonu ve alveolar gaz hacmi artsa da, daha sonraki alveolarizasyon ve akciğer gelişimi olumsuz etkilenmektedir.

Çok sayıda tekrarlayan antenatal steroid uygulamaları ve postnatal steroid tedavileri de bu yönüyle benzer olumsuz etkiler göstermektedir (53). Crowley'in (54), 22 yıllık metaanalizinin sonuçlarına göre antenatal glukokortikoid uygulaması ile RDS sıklığının %50 azaldığı fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma görülmediği bildirilmiştir. Bunun nedeni BPD açısından en fazla risk altında bulunan bebeklerin yaşam oranlarının artması ve böylece sıklıkta azalma olmaması olarak yorumlanmıştır (54).

6. Pulmoner ödem/ Sıvı Yüklenmesi/ PDA

PDA'dan bağımsız olarak hayatın ilk günlerinde aşırı sıvı uygulanan ve fizyolojik diürezisi geciken RDS'li prematüre bebeklerde BPD riski çok belirgin artmıştır (55). Fazla sıvı verilmesi semptomatik PDA riskini artırır (56). Sol-sağ şant nedeniyle artan pulmoner akım ve akciğer sıvısındaki artış akciğer fonksiyonunu ve gaz alışverişini olumsuz yönde etkileyerek BPD gelişimini kolaylaştırmaktadır. PDA varlığında trakeabronşiyal sıvıdaki yüksek miyeloperoksidaz düzeyinin pulmoner kan akımını arttırarak akciğerde zedelenmeye neden olduğu gösterilmiştir (23, 26, 27, 56).

7. Genetik Etkiler

BPD'ye genetik yatkınlık surfaktan sistemindeki anormalliklerden, alveolar dokunun farklılaşmasındaki (büyüme faktörleri ve hormonların spesifik reseptörleri, hücre içi sinyal molekülleri, nükleer transkripsiyon faktörleri ve surfaktan sistemi ile etkileşmesi) problemlerden, alveolar epitelden iyon transportunu katalize eden veya solunum yollarının büyümesine etki eden proteinlerdeki mutasyonlardan veya pulmoner vasküler yatağı kontrol eden mekanizmalardaki sorunlardan kaynaklanabilir (57).

Ailesinde astım hikayesi olan bebeklerde BPD gelişimine yatkınlık olduğu bildirilmekte, aynı zamanda akciğer hasarına karşı toleransta genetik bir azalmanın söz konusu olabileceği ileri sürülmektedir (58).

8. Diğer Risk Faktörleri

Nutrisyonel faktörler BPD gelişiminde rol oynayabilir. Işıkla karşılaşan intravenöz lipid preparatlarında ortaya çıkan hidroperoksidazlar, BPD gelişme riskini etkileyebilir (26). Diyete yüksek oranlarda poliansatüre yağ asitleri, antioksidan enzimlerde bulunan bakır, çinko, selenyum, mangan gibi eser elementler ile lipid peroksidasyonunu engelleyen A ve E vitaminlerinin eklenmesinin BPD gelişimine karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (23, 26).

Hava yolu reaktivitesine yatkınlığın (59), beslenme ile ilgili problemlerin (60), erken sürrenal yetmezliğin (61), gebelik haftası ve doğum ağırlığının (ters orantılı olarak), ağır RDS'nin (17) ve erkek cinsiyetin (17) BPD için risk oluşturduğu bildirilmiştir.

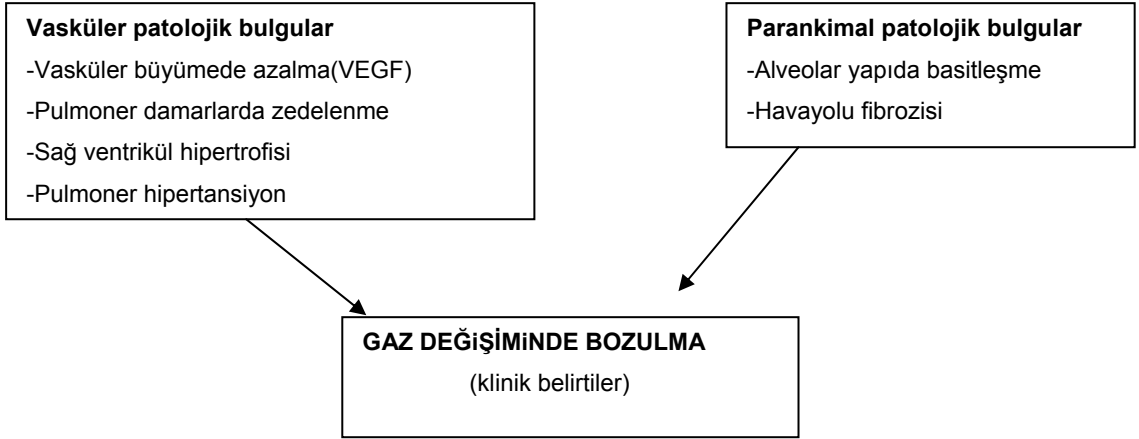
Patoloji

Klasik (eski) BPD'deki atelektazi ve amfizematöz alanların bir arada bulunduğu ağır hava yolu ve parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal ve düz kas lezyonları ve belirgin vasküler hipertansif lezyonları, yerini daha hafif alveolar yapıda basitleşme, akciğer gelişiminde duraklama ve daha hafif vasküler lezyonlarla karakterize olan "Yeni BPD" patolojik tablosuna bırakmıştır (30). Tablo-4 eski ve yeni BPD'nin klinik ve patolojik özelliklerini göstermektedir.

Tablo-4: Eski ve yeni BPD' nin klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması (16, 17, 30).

	Eski BPD	Yeni BPD
Klinik	-30-37 gebelik haftası -RDS sonrası Yüksek basınç ve FiO2	-24.-28. gebelik haftası -RDS yok veya hafif -Apne/zayıf solunum
Patoloji	- Değişken atelektazi ve aşırı havalanma alanları -Şiddetli hava yolu epitelyal lezyonları (hiperplazi, skuamoz metaplazi) - Hava yolu düz kas hiperplazisi -Aşırı fibroproliferasyon - Belirgin vasküler hipertansif lezyonlar - Azalmış iç yüzey alanı ve alveol sayısı	-Az, geniş, ve basit yapıda alveoller (alveolar hipoplazi, kompleks asiner yapının basitleşmesi) - Az ve dismorfik kapillerler - Değişen derecelerde interstisyel fibroproliferasyon - Daha az şiddetli arteryel/arteriolar vasküler lezyonlar - Hava yolu epitel lezyonları ihmal edilir düzeydedir - Değişen derecelerde hava yolu düz kas hiperplazisi

Normal pulmoner vasküler büyüme, alveolar epitel ve komşu pulmoner kapillerler arasındaki kompleks sinyal etkileşimleri sonucu gerçekleşir. Alveolar epitelyal hücrelerden salgılanan mitojenik peptid olan VEGF, endotelyal hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır. Endotelden VEGF salgılanmasını inhibe eden herhangi bir pulmoner zedelenme (BPD'de olduğu gibi), pulmoner vasküler büyüme ve gelişmeyi bozar ve patolojinin ilerlemesiyle sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gibi ağır vasküler problemler yerleşir. Vasküler ve parankimal lezyonlar bir arada pulmoner gaz değişiminde bozulmaya yani klinik belirtilere yol açar (62) (Şekil-6).



Şekil-6: "Yeni BPD"de vasküler ve parankimal patolojilerin klinik belirtilere etkisi (62).

BPD 3 dönemde özetlenebilir:

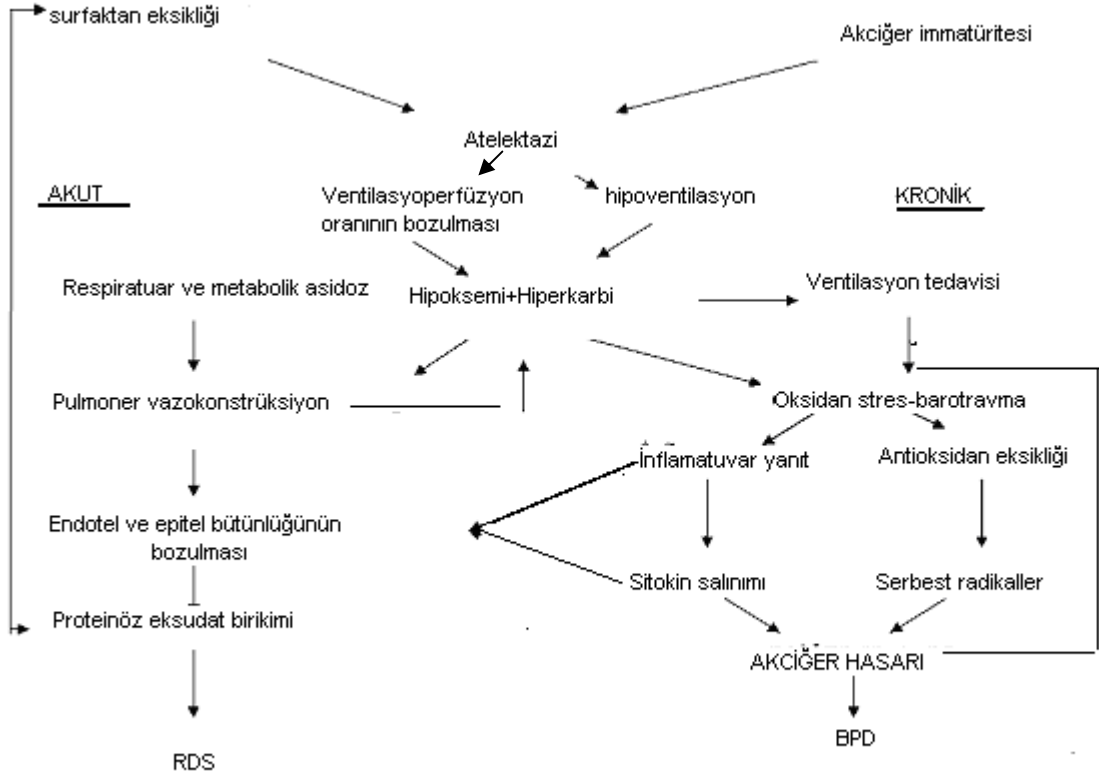
1- Zedeleyici etkiye karşı bronş, bronşiol ve alveol epitelinde nekroz, rejeneratif hiperplazi, buna eşlik eden metaplazi

2- Havayollarında ve alveollerde süre giden interstisyel ödem ve bunu takiben granülasyon dokusu oluşumu

3- İlerleyen fibrozis ve hava-kan bariyerinin giderek kalınlaşması

Diffuz alveolar hasar ve bronşiollerde nekroz hastalığın erken dönemlerinde görülürken, interstisyel fibrozis geç dönemin bulgusudur (63).

RDS ve BPD' nin etyopatogenezi şekil-7'de özetlenmiştir (64).



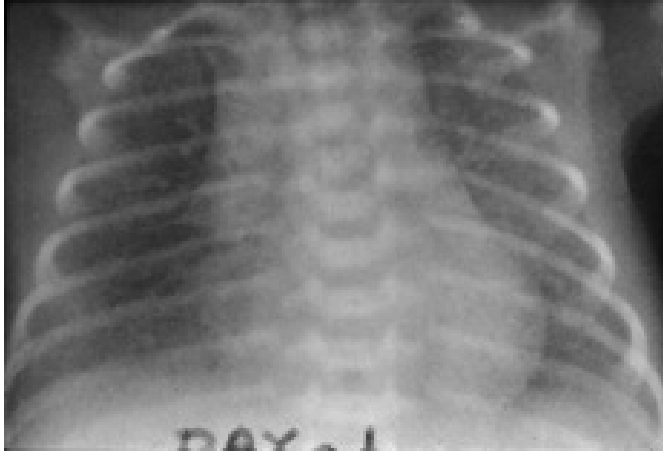
Şekil-7: RDS ve BPD etyopatogenezi (64).

Klinik ve Tanı

Hastalığın tanımından da anlaşıldığı gibi postnatal 28.günden veya postkonsepsiyonel 36. haftadan sonra ek oksijen gereksiniminin devam etmesi esas bulgudur. PPV gereksinimi de genellikle artmıştır. Uzayan ventilasyon gereksinimi kısır döngüyle, klinik tablonun daha da ağırlaşmasına neden olur. Takipne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, kilo alımında azalma ve apne bulgular arasındadır (34, 56, 63). Özellikle ağır BPD olan hastalarda hepatomegali ve ödem gibi kalp yetmezliği bulguları eşlik eder. Kronik hastalarda sıklıkla sistemik ve pulmoner hipertansiyon saptanır (65). BPD tanısı alan bebekler hastane enfeksiyonu, gastroözefageal reflü açısından da riskli hastalardır ve bu hastalıklara ait semptomlar da görülebilir (56).

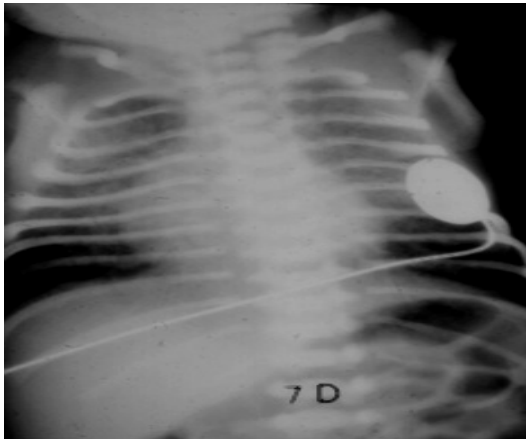
Northway' in sınıflamasına göre hastalık dört evrede tanımlanmıştır (14, 18, 23, 26, 33).

Evre I (1-3 gün): Klasik olarak RDS bulguları vardır. Akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları görülür (Şekil-8).



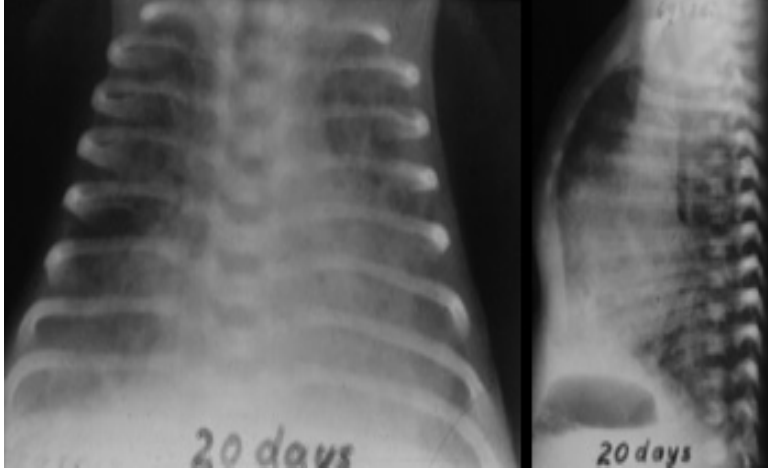
Şekil-8: Evre I akciğer grafisi.

Evre II (4-10 gün) :Oksijen gereksiniminde artma, retraksiyon ve raller duyulur. Grafide hava bronkogramları, opak alanlar, genellikle de intertisyel hava görülür (Şekil-9).



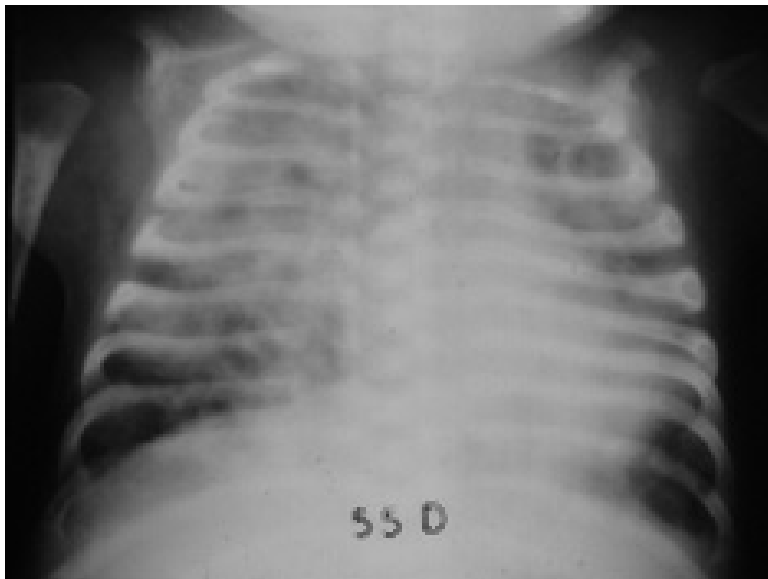
Şekil-9: Evre II akciğer grafisi.

Evre III (11-30 gün): Oksijene bağımlılık sürer. Bronkospazm, PDA, konjestif kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Grafide hiperinflasyonun olduğu kistik alanlar ve atelektazi saptanabilir (Şekil-10).



Şekil-10: Evre III akciğer grafisi.

Evre IV (> 30 gün) : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şeklinde seyreder. Fıçı göğüs oluşur; ekspirasyon zamanı uzamıştır, ekspiratuvar wheezing bulunur. Daha sonra kor pulmonale, sık solunum yolu enfeksiyonu, gelişme geriliği görülebilir. Akciğer grafisinde konsolidasyon ve aşırı havalanma vardır (Şekil-11).



Şekil-11: Evre IV akciğer grafisi.

Son zamanlarda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ile hava yolları ve akciğerlerdeki zedelenme daha ayrıntılı gösterilebilmektedir (16, 66).

Tedavi

a) Solunum Desteği

Sürfaktanın tedaviye girmesi ile birlikte yaşayan prematüre yenidoğan sayısı artmıştır. Bununla birlikte sağ kalım oranı arttıkça, BPD hızında da artış olmuştur. Bu durum CPAP, senkronize olan veya olmayan konvansiyonel ventilatörler, yüksek frekanslı ventilatörler gibi uygulanan solunum desteklerinin gözden geçirilmesini gündeme getirmiştir (67).

b) Mekanik Ventilasyon

BPD'nin önlenmesinde yüksek frekanslı ventilasyonun konvansiyonel ventilasyona üstün olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra bu tedavilerin birbirine üstünlüğünün olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (68-72).

CPAP'ın diğer mekanik ventilatör tedavilerine göre daha nazik, daha az invaziv olduğundan akciğer hasarını ve dolayısıyla BPD'yi azaltabileceği düşünülmüştür (73). CPAP'ın sık kullanıldığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha az oranda BPD görülmesine karşın, diğer ventilatör tedavilerine göre anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (74). Erken sürfaktan tedavisi, kısa süreli konvansiyonel ventilasyon ve CPAP ile solunum desteğinin devam etmesinin BPD'yi önlediğine veya azalttığına dair sonuçlar tartışmalıdır (75, 76).

Bazı araştırmacılar ekzojen sürfaktan verilmesini, daha sonra CPAP ile devam edilmesini önermektedir. PPV gereken bebeklerde oksijen toksisitesini ve baro/volotravmayı azaltmak için kan gazları monitörize edilerek pH: 7.20-7.40, PaCO₂: 45-65 mmHg, PaO₂: 50-75 mmHg arasında tutulmalı ve kısa sürede ekstübasyon yapılmasına çalışılmalıdır. Senkronize ventilatörler ile tidal ve dakika hacimleri de izlenerek oksijen toksisitesi ve baro/volotravma azaltılmalıdır (18, 23, 26, 77).

c) Oksijen Tedavisi

BPD gelişen hastalarda ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine bağlı alveolar hipoksemi mevcuttur. Akciğerin perivasküler alanlardaki oksijen

seviyesinin azalması, bunun sonucu olarak vazoaaktif ajana yanıtta artış, akciğer damar direncinde geri dönüşümsüz artışa yol açabilen yapısal bozulma, akciğer damarsal gelişiminin bozulması gibi kompleks etkilere neden olur. Eğer bu komplikasyonlar tedavi edilmezse, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanır. BPD'li hastalarda kronik alveolar hipokseminin kötü sonuçları; pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yemezliği, yavaşlamış somatik ve beyin gelişimini içermektedir (23).

Son zamanlarda prematüre bebeklerde oksijen toksisitesi ile ilişkili ROP ve BPD gibi hastalıkların sıklığının azaltılması amacı ile oksijen tedavisinin doğumdan sonraki dönemdeki oksijen satürasyonu %85-93 olacak şekilde verilmesi gerektiği görüşü kabul edilmektedir (78). Klinik ve ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon saptanmış ise SaO₂ %92-95 arasında sürdürülmelidir. Bebek uyanık iken on dakika oda havasında solutularak oksijen satürasyonu %92'nin üzerinde ise öncelikle uyanıklık durumunda oksijen kesilmelidir. Bebek taburcu edildikten iki üç ay sonra halen oksijen gereksinimi devam ediyorsa hipoksiyi arttıran gastroözefageal reflü, aspirasyon veya kalp patolojisi düşünülmelidir (18, 23, 26, 27).

Geçici olarak beslenme veya ajitasyon sırasında destek oksijen tedavisinin artırılması önerilmemiştir. Bu aktiviteler nadiren uzamış hipoksinin nedenidir ve eğer uzarsa idame destek oksijen dozu çok düşüktür veya bebeğin artmış sağdan sola şantlı epizodik pulmoner hipertansiyonu olabilir. Hipoksemi ısrar ederse nazal prongla verilen oksijen akım hızı arttırılmalıdır. Oksijen tedavisi diüretik ve sıvı kısıtlaması sonlandırıldıktan sonra kesilmelidir (18). Somatik büyüme hızı (günde gram) yeterli kalori alımına rağmen oksijen tedavisinin kesilmesini izleyen haftalarda %20'den daha fazla azalıyor veya duruyorsa, anlamlı intermittan hipokseminin güçlü bir kanıtı olarak düşünülmeli ve oksijen tedavisi yeniden başlatılmalıdır (23).

d) Beslenme Tedavisi

Perinatal dönemdeki malnütrisyon postnatal dönemde akciğer hasarı ve akciğer iyileşmesinde gecikmeyi arttırarak BPD'ye neden olmaktadır (79). Prematüre bebeklerin spesifik besinlere ihtiyaçları vardır ve bu besinler formül mamalarda yetersizdir. Daha önce vitamin A ve vitamin E gibi spesifik

besin eksiklerinin BPD'ye neden olduğu gösterildiği için, bu eksik besin maddeleri formül mamalara uygun şekilde eklenmiştir. Prematüre bebeklerde eksik olan diğer bir besin pulmoner sürfaktan sentezinin prekürsörü olan inositoldür (80).

BPD'li bebeklerde enerji gereksinimi artmıştır. Prematüre bebeklerde erken parenteral beslenme katabolik durumu düzeltebilir. Parenteral yoldan protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve eser elementlerin verilmesi akciğer zedelenmesini önleyebilir ve iyileşmesini hızlandırabilir. Fazla miktarda karbonhidrat ve protein verilmesi karbondioksit oluşumunu ve oksijen tüketimini artırarak akciğerdeki yükü artırabilir. Lipidlerin yüksek miktarlarda hızlı ve erken eklenmesi akciğerlerde vasküler lipid depolanmasına ve albüminle yer değiştirerek BPD ve hiperbilirubinemi bulguların kötüleşmesine neden olabilir. Ortalama büyüme hızını 15-30 g/gün olacak şekilde günlük 110-150 kalori/kg kalori alımı sağlanmalıdır (18, 23, 26, 81). Günlük 135 kal/kg alıma rağmen büyüme hızı 15-30 gram sağlanamayan bebeklerde eşlik eden büyümeyi ve akciğer onarımını etkileyecek aşağıdaki durumlar araştırılmalıdır (81);

1. Oksijen tedavisinin aşırı azaltılması veya erken kesilmesi nedeni ile bebekte hipoksemi varlığı

2. Anemi nedeni ile dokulara yetersiz oksijen taşınması

3. Gastroözefajiyal reflü varlığı

4. Asiyantik konjenital kalp hastalığı, trakeomalazi, trakeal stenoz, trakeoözefajiyal malformasyon, vasküler halka veya yutma disfonksiyonuna sekonder aspirasyon gibi büyüme geriliğine neden olabilecek eşlik eden bir hastalık varlığı

5. Oral alımı reddetme davranışı.

e) Nitrik Oksit Tedavisi

Nitrik oksit (NO) damar tonusunu gevşetici özelliği nedeni ile potent vazodilatatördür. İn hale NO tedavisi de sistemik kan basıncını düşürmeden potent seçici pulmoner vazodilatasyon oluşturmaktadır (82). Preterm bebeklerde yapılan pilot çalışmalarda NO tedavisinin güvenilir olduğu ve kısa süreli oksijenizasyonu azalttığı bildirilmiştir (83, 84). Yakın zamanlarda

inhale NO tedavisinin BPD insidansını ve BPD'den ölümü azalttığına ve nörogelişimsel sonuçları düzelttiğine dair çalışmalar vardır (42). Buna karşın özellikle 1500 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip olan prematürelde inhale NO tedavisini başarısız olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (85-87).

Son zamanlarda çeşitli çalışmalarda rekombinant süperoksit dismutaz uygulanmasının da BPD gelişimini azalttığı bildirilmiştir (20, 26).

f) Diüretik Tedavisi

RDS'li preterm bebeklerdeki akciğer ödemi ve PDA varlığı BPD gelişiminde rol oynayabilir. Furosemid, Henle kulbu üzerinde etki eden hızlı etkili bir diüretik olup, klorun aktif reabsorbsiyonunu inhibe etmekte ve sodyumun aktif reabsorbsiyonuna yol açmaktadır. Ek olarak, furosemidin akciğer sıvısının reabsorbsiyonu üzerine direkt etkisi mevcut olup, bu da kısa süreliğine akciğer fonksiyonunu düzeltebilir. Yarı ömrü 8 saat olup, prematüre bebeklerde 24 saate kadar uzayabilmektedir. Uzun süreli kullanımı renal sodyum ve potasyum kaybına, üriner kalsiyum ekskresyonuna ve renal kalsiyum birikimine neden olabilir (82).

Preterm bebeklerdeki erken dönem furosemid kullanımı böbreklerde prostaglandin E₂ (PGE₂) üretimini uyarması nedeni ile artmış PDA ile ilişkilidir. Ayrıca, preterm bebeklerde tekrarlanan kullanımı ototoksisite riski ile de ilişkilidir (81).

Her ne kadar distal tübül diüretiği olan tiazid, potasyum tutucu diüretik olan spironolakton ve loop diüretik furosemid BPD gelişen preterm bebeklerde alveolar ve interstisyel akciğer ödeminin azaltılması ve akciğer mekaniklerinin düzeltilmesi amacı ile parenteral, enteral veya inhale aerosol olarak yaygın şekilde kullanılsa da, uzun dönem kullanımda en etkili kombinasyonun klortiazid-spirinolakton olduğu bildirilmiştir (82). Sistemik derlemelerde hem furosemidin, hem de tiazidlerin oksijenizasyonu ve akciğer kompliyansını düzelttiği bildirilmiştir (88-90).

Furosemid pulmoner interstisyel amfizemi ve pulmoner vasküler direnci azaltarak akciğer fonksiyonlarını düzeltir. Furosemidin kullanıldığı durumlar (23, 26);

- Yedi gün süre ile ventilatöre bağlanan erken BPD'li hastalar
- Stabil BPD'li olup sıvı yüklenmesi ile bozulan hastalar
- Düzelmeyen BPD'li hastalar
- Kalori artışı nedeniyle fazla sıvı verilmesi gereken hastalar

Uzun süreli diüretik kullanılmasına bağlı hipopotasemi, alkaloz, hipoventilasyon, hiperkalsiüri, ikincil hiperparatiroidizm, nefrokalsinozis gibi ciddi durumlar gelişebilir (23, 26, 91).

g) Metilksantin Tedavisi

Metilksantinler adenozin reseptörleri A_1 ve A_2 'yi non-spesifik olarak inhibe ederek etki göstermektedir. Adenozin uyku ve uyanıklık düzeninde, nöbetlere duyarlılıkta ve analjezide rol oynamaktadır. Aminofilin, teofilin ve kafein gibi metilksantinler uzun süredir prematüre apnesi tedavisinde kullanılmaktadır (82). Beş çalışmayı içeren bir meta-analizde 2-7 günlük metilksantin tedavisinin aralıklı parsiyel basınçlı mekanik ventilasyonu ve tekrarlayan apneleri azalttığı gösterilmiştir (92). Profilaktik metilksantin tedavisinin 1000 gramın altındaki ve 1 haftadan küçük bebeklerdeki ekstübasyon başarısızlığını azalttığı saptanmıştır (93). Çok merkezli bir başka çalışmada ise kafein tedavisinin oksijen destek tedavisinin süresini, CPAP ve mekanik ventilasyon tedavilerini azalttığı ve buna bağlı olarak BPD insidansını azalttığı bildirilmiştir (94).

h) İnhale Bronkodilatör Tedavi

Prematüre bebekler bronkokonstriktör uyarıya cevap verebilir ve BPD bağımsız bazı bebeklerde bronşiyal kas hipertrofisi, hava yolu hiperresponsivitesi vardır (95). BPD'de havayolu direncinde artma, bronkospazm, peribronşiyal düz kaslarda hipertrofi olduğundan bronkodilatör ilaçlar kullanılabilir. BPD'li bebeklerin ventilasyondan ayrılmasını kolaylaştırır. Hastalarda sürekli hışıltı veya ekspiryumda zorluk ve geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunun klinik kanıtları varsa aralıklı inhale β_2 agonist tedavi endikasyonu olabilir.

β_2 agonist ilaç kullanımı sırasında 2 ciddi potansiyel tehlikeye dikkat edilmelidir. β_2 ilaç kullanımı sırasında β_2 agonist vazodilatasyona yol açarak hipoksemi yapmaktadır. BPD'li hastaların çoğunda

bronkokonstrüksiyona bağlı olmayan fakat hava yolu metaplazisine ve mukus tıkaçlarına bağlı olan fokal distal hava yolu obstrüksiyonu vardır (96). Bu bebeklerde ventilasyon kötüdür ve akciğer ünitesinin perfüzyonu iyi değildir. Bu bebekler β_2 agonist tedavisine cevap vermezler. Fakat çok yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımında bu β_2 agonist tedavi az ventile olan akciğer ünitesindeki pulmoner kan akımını arttırabilir, böylece ventilasyon–perfüzyon dengesini ileri derecede bozar, hipoksemiye neden olur. İkinci olarak BPD'li ve trekeomalazili bebeklerde β_2 agonist tedavi hava yolu instabilitesini arttırır. BPD'li hastaların yaklaşık %50'sinde trakeomalazi vardır (97). Agonist tedavisi hava yolu stabitesini azaltarak hava yolu direncini arttırabilir (paradoksik cevap) ve bronkokonstriktör etkileri olan ilaçlar hava akımındaki kısıtlılığı azaltabilir. Bu fenomen BPD'li bebeklerdeki inhale bronkodilatator tedavinin akciğer mekaniği üzerindeki neden farklı etkileri olduğunu açıklayabilir (98).

ı) Antiinflamatuvar Tedavi

İnflamasyonun BPD gelişmesindeki rolü büyüktür. Güçlü antiinflamatuvar rolü olan deksametazon bu amaçla kullanılmaktadır. Deksametazon hücre ve lizozomal membranları stabilize eder, surfaktan sentezini, A vitamini konsantrasyonunu artırır, prostaglandin ve lökotrienleri inhibe eder, granülosit agregasyonunu engeller ve akciğerlerdeki dolaşımı geliştirir. Ancak hiperglisemi, hipertansiyon, gastrointestinal kanama, kilo kaybı, gastrointestinal perforasyon, serebral palsy (CP), adrenal supresyon gibi yan etkileri vardır (99). Kısa dönemde akciğer bulgularını düzelttiği, uzun dönemde kullanımı ise akciğer ve beyin hücrelerinin çoğalması üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir (22). Ağır akciğer hastalığı olmadıkça rutin deksametazon kullanımı önerilmemektedir. Genelde 0.25 mg/kg/gün dozunda 5-7 gün verilmesi önerilmektedir. Üç gün içinde yanıt alınamazsa tedavi kesilir. Son yıllarda inhale beklametazon kullanılmaktadır. Beklametazonun BPD'yi önlemediği, fakat sistemik steroid kullanımını azalttığı gösterilmiştir (22, 23, 27).

Kortikosteroidler sitoplazmik reseptörler vasıtası ile doğrudan DNA'ya bağlanırlar. Genlerin transkripsiyonunda değişiklik bazı genlerin promotor

bölgesi ile etkileşim yoluyla etkilerini gösterirler. Birçok proinflamatuvar proteini azaltırken antinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu artırırlar. Bu hastalarda proinflamatuvar inflamasyon 7-10 gün içinde maksimal düzeydedir. Bu nedenle kortikosteroidler maksimal etkilerini bu dönemde gösterirler. Fakat birçok neonatolog steroidi prematürelere 2. veya 3. haftada uygulamaktadır. Perinatal dönemde uygulanan kortikosteroid uygulamasının nörolojik disfonksiyon ile ilişkisi net değildir. Kortikosteroidler toksik etkisini direkt nöronları etkileyerek, indirekt yoldan nöronların fizyolojik strese duyarlılığını artıran etki yaparak veya miyelinizasyonda bozukluklar yaparak gösterir (100). Kortikosteroidler sinir büyüme faktörlerinin ekspresyonunda azalmaya neden olur (101).

i) Diğer Destek Tedavileri

İndometazin ve İbuprofen Tedavisi: Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda indometazin veya ibuprofen tedavisini takiben PDA'nın anlamlı şekilde azaldığı ancak BPD insidansında anlamlı azalmaya yol açmadığı bildirilmiştir (102-104).

Antikolinergik Tedavi: Muskorinik antagonist olan ipratropium bromid BPD'li bebeklerin tedavisinde kullanılmış olsa da, kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (105).

Kromolin Sodyum Tedavisi: Mast hücre stabilizatörü olan kromolin sodyum aynı zamanda nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisini önlemekte ve akciğerdeki inflamatuvar olayların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda mortalite ve BPD gelişimine etkisi olmadığı saptandığı için rutin kullanımı önerilmemektedir (106).

A Vitamini Tedavisi: A vitamini çok sayıdaki hücrenin büyümesi ve farklılaşmasının uyarılmasında ve düzenlenmesinde rol almakta olup, solunum sistemindeki epitelyum hücrelerinin bütünlüğünü de sağlamaktadır. Prematüre bebeklerdeki A vitamini eksikliğinin havayollarındaki silya sayısının azalmasına neden olduğu ve bunun da sekresyonların yeterince hareket etmemesi ile sonuçlandığı bildirilmiş olup, haftalık olarak en az 3 dozda verilen A vitaminin BPD insidansının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (107).

BPD'nin Önlenmesi ve Korunma

En önemli faktör prematüre doğumun ve RDS'nin önlenmesidir. Prenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulanmasının prematüre bebeklerde BPD şiddetini azalttığı gösterilmiştir (23, 26). Ventilatör tedavisi sırasında kan gazları izlenerek düşük konsantrasyonlu oksijen ve basınçlar kullanılmaya çalışılmalıdır. Parenteral beslenme sırasında sıvı yüklenilmesinden kaçınılmalıdır (23, 26, 108).

Prognoz

BPD'li bebeklerde ciddi enfeksiyonlar, hava yolu reaktivitesi, kardiyak disfonksiyon, nörolojik gelişim ve büyümede gerilik sık görülür. Antenatal kortikosteroid, postnatal surfaktan kullanılması ve modern uygulamalar sonucu BPD mortalite ve şiddeti azalmasına rağmen, bebekler ilk iki yıl içinde mortalite ve morbidite açısından büyük risk altındalar. Uzun süreli prognoza ait yeterli veri bulunmamaktadır (23, 26).

BPD'de akciğer hacmi değil, hava yolu büyüklüğü etkilenmektedir. Pulmoner fonksiyonlar yaşayanların büyük kısmında yavaş bir şekilde düzelmektedir. CP, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, görme-ışitme bozukluğu, hareket bozuklukları gibi nörolojik problemler olabilir. Persistan sağ ventrikül hipertrofisi veya persistan pulmoner hipertansiyon, kardiyak kateterizasyon sırasında oksijene yanıtız ise prognoz kötüdür (23,26). Korpulmonale olguların yaklaşık %56'sında bulunur ve BPD'nin major mortalite ve morbidite nedenini oluşturur (33).

Son yıllarda yapılan uzun süreli çalışmalarda BPD'li bebeklerin ilk iki yılda BPD olmayanlara göre iki kez daha fazla hastaneye yatırıldığını, her iki gruptaki prematüre bebeklerin matür bebeklere göre daha çok öksürdüğü ve ekspiryumda zorluk olduğu, akciğer hacim ekspiratuvar hava akışının BPD'li grupta daha kötü ve zorlu ekspiratuvar hacmin sıklıkla anormal olduğu gösterilmiştir (26).

AAP, BPD'li bebeklere ve çok küçük prematüre bebeklere respiratuvar sinsityal virüse (RSV) karşı geliştirilen insan monoklonal antikolarının (palizivumab) uygulanmasını önermektedir. RSV sezonunda ayda bir 15mg/kg/doz intramusküler palizivumab kullanılması RSV bağlı

hastaneye yatışlarda %55, hastanede tedavi edilenlerin kalış süresinde %42 azalma sağlamıştır. Altı aylık veya daha büyük BPD'li hastalara Ekim-Kasım ayında influenza aşısı da önerilmektedir (109). Ancak Avusturya'da yapılan bir çalışma bu riskli bebeklerde palizivumab uygulanmasının, RSV enfeksiyonun önlenmesinin maliyet bakımından yararının olmadığını göstermiştir (110).

Nötrofil Aktivasyonu

Nötrofil aktivasyonu ve inflamatuvar cevabın gelişmesi, nötrofilin vasküler endotele adezyonu, kemotaktik sinyallere doğru ekstrasvazasyonu ve mikroorganizmaların eliminasyonu gibi birçok olaydan oluşmaktadır (111). Nötrofil fonksiyonu altı basamakta oluşmaktadır. Vasküler endotel boyunca hareket, endotel sırası boyunca yapışma, enfeksiyon bölgesine migrasyon (kemotaksis), mikroorganizmalara yapışma, bakterinin içeri alınması (fagositoz) ve intrasellüler öldürmedir (112). $\beta 1$ ve $\beta 2$ integrinler nötrofil hareketine aracılık ederler (113). Bakteriyel enfeksiyonda dolaşıma yeni nötrofil katılması bakteriyel aracılı ajanlar; $TNF\alpha$, IL-1, lökotrien B₄ ve PAF gibi endojen inflamatuvar mediatörlerden etkilenmektedir (114).

CD11b: Nötrofil aktivasyon göstergelerinden olan CD11b antijeni CD11b/CD18 (Mac1) integrin heterodimerinin α subunitidir. İntegrin Mac-1'i (CD11b/CD18, $\alpha M\beta 2$, CR3, iC3bR, Mo-1) oluşturmak için CD18 antijenini (integrin $\beta 2$ subunit) bağlamaktadır. CD11b tip1 transmembran glikoprotein olup indirgenmiş ve indirgenmemiş durumlarda sırasıyla 170 ve 165 kDa ağırlığındadır. Hücre yüzeyinde CD11b zinciri ekspresyonu CD18 antijeni ($\beta 2$ integrin zinciri olarak da bilinmektedir) varlığına ihtiyaç duymaktadır. CD11b/CD18 yüksek oranda natürel killer (NK) hücreleri, nötrofiller, monositler, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlarca eksprese edilmektedir. Mac-1'in ligandları ICAM-1, fibrinojen, faktör X ve iC3b'dir. Mac-1 hem monositler hem de nötrofillerin vasküler endotele adherensinde anahtar bir rol oynamaktadır (115).

CD11b/CD18 integrini fagositlerin sindirim olayı, lökosit transendotelyal migrasyonu, adezyonu, kompleks intrasellüler sinyal iletişimi ile ilişkilidir (116). CD11b yapısal olarak periferal kan lökositlerinin yüzeyinin %50 sinden fazlasında eksprese olmakta; lökosit aktivasyonu sonrası CD11b içeren sekretuar granüllerin hücre membranına füzyonu sonrası ekspresyonu oluşmaktadır. CD11b ekspresyonu lökosit aktivasyonunun bir belirteci olarak hem in vivo hem de in vitro temel ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır (117). CD11b'nin fazla ekspresyonu in vivo nötrofil aktivasyonun kullanışlı ve sensitif bir belirteci olarak düşünülmekte ve bakteriyel enfeksiyon, iskemi, trombotik olaylar ve inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarda arttığı belirtilmiştir (118).

CD11b integrini dolaşan nötrofillerin enflamatuvar bölgeye migrasyonuna aracılık eden önemli bir adezyon molekülüdür. CD11b'nin ekspresyonu fagosit iskeletinin ana komponenti olan polimerize aktin ile de yakından ilişkilidir (119). CD11b ekspresyonu neonatal enfeksiyon durumlarında artmıştır (120). Ayrıca, BPD gelişen bebeklerin TAS örneklerinde nötrofiller üzerinde artmış CD11b/CD18 bildirilmiştir (121). Ancak, yapılan daha yeni bir çalışmada BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerde nötrofiller ve monositler üzerindeki CD11 düzeyleri arasında ilişki olmadığı ancak BPD gelişenlerde azalmış CD18 ekspresyonu olduğu belirtilmiştir (122).

Sitokinler

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttırırlar (123-125). Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise monokinler denilmektedir (123). Çok önemli bir grup mediatörü temsil eden

ve başlıca lökositler arasında etkileşim yapan interlökinler, TNF ve hematopoetik büyüme faktörleri topluca sitokin adı altında toplanmışlardır. İnterlökinler ve immunostimulanlar; IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF olarak, antiinflamatuvar sitokinler ise; TNF bağlayıcı protein, IL-4, IL-10, TNF- β , IL-1Ra, IL-13 olarak adlandırılır (125). Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu bağlanma reseptör moleküllerde konformasyonel değişiklik yapar. mRNA transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur (126).

Martin ve ark. (127) çalışmalarında septisemili reaktif hiperemisi olan yenidoğanların serumlarında IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyesinin arttığını göstermişlerdir. Krueger ve ark.'nın (128) çalışmasında ise prematüre yenidoğanların kordon kanında bakılan IL-6, IL-8 düzeyinin erken başlangıçlı sepsisin çabuk tanısında kullanılabileceğini saptamışlardır. TNF- α , IL-1, IL-6 sepsiste akut faz cevabının major mediatörleridir (129, 130). IL-10 ; IL-1 ve TNF- α oluşumunu bloke ederek primer allojenik T hücre yanıtını inhibe etmektedir. Bu sebeplerden dolayı IL-10'un, akut ve kronik inflamasyon tedavisinde rol oynayabileceği ve transplant rejeksiyonunu suprese edebileceği öne sürülmektedir (131).

Fetusta ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap, "fetal inflamatuvar yanıt sendromu" (FIRS) olarak adlandırılmaktadır. Amniyotik sıvı ve fetal kanda artmış pro-inflamatuvar sitokinler ve fetal vaskülit varlığı; PVL, CP, BPD, fetal sepsis ve fetal kardiyak disfonksiyon gibi çok sayıda fetal ve neonatal sekel gelişimi ile ilişkilidir. Son zamanlarda, maternal inflamatuvar yanıtta çok, fetal inflamatuvar cevabın preterm doğum, beyaz cevher hasarı, CP ve kognitif problemlerle olan ilişkisinin daha önemli olduğu anlaşılmaya başlamıştır (132).

TAS'da; IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8'in artmış konsantrasyonları, oksijen desteği süresi ve mekanik ventilasyon süresi ile koreledir ve aynı gestasyon haftasında olup da BPD gelişmeyen bebeklere göre BPD gelişen bebeklerde daha yüksek saptanmıştır (133).

Yapılan çalışmalarda BPD gelişen respiratuvar distresli bebeklerin trakeal aspirasyon sıvılarında proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-8, TNF-

α 'nın arttığı, inflamasyonun baskılanmasında rol olan downregüle edilebilir sitokinler olan IL-10, IL-4 ve TGF β 1'in azaldığı gösterilmiştir (134-136).

Proinflamatuvar sitokinler içinde TNF (α ve β) ve IL-1 (α , β , reseptör antagonist) sitokin kaskadındaki çok önemli rolleri nedeniyle proinflamatuvar orkestra şefleri olarak tanımlanabilirler (136). Sitokinlerin yerel etkileri: endotel hücre aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip inflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, prokoagulan aktivite, endojen mediyatör salınımı; sistemik etkiler: ateş, akut faz reaksiyonu, özgül olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimulan faktör artışı, doğal killer aktivasyonu, T hücre artışı, sitotoksik T hücre artışı, B hücre aktivasyonu (138). Yoon ve ark. (139), amniotik sıvıda IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8 konsantrasyonu yüksek olan annelerden doğan prematüre bebeklerde daha fazla oranda BPD geliştiğini bildirmişlerdir. Bu durum BPD'nin intrauterin dönemde başladığını düşündürmektedir.

Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α)

TNF- α bakteri, mikobakteri, mantar ve parazitlere karşı olan sitokin aracılı konak defansının en önemli komponentlerinden biridir. Artmış lökosit fagositik ve mikrobisidal aktiviteye ve diğer sitokinlerin salınımına neden olan nötrofilleri ve makrofajları aktive etmektedir. TNF- α , direkt olarak kemotaktik olmasa da, lökositler ile vasküler endotelial hücrelerin yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak lökositlerin içe akımına neden olmaktadır (139). Bu bulgu BPD gelişen bebeklerin bronkoalveolar sıvılarında da gösterilmiştir (121).

İnflamatuvar yanıtın erken döneminde görülen TNF- α 'nın, kötü pulmoner sonuçlara sahip prematüre bebeklerin TAS örneklerinde arttığı gösterilmiştir (141).

İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1 normal doğum, preterm eylem ve intraamniyotik enfeksiyonda önemli rol oynayan bir sitokin prototipidir. Uterin kavitedeki prostoglandin reseptörlerinin indüklenmesini sağlamaktadır (142). IL-1 inflamatuvar hücreleri aktive eden ve diğer sitokinlerin salınımına neden olan ve erken

inflamatuvar yanıtta rol alan önemli bir mediyatördür. İntersellüler adezyon molekülü gibi adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu için endotelial hücreleri de aktive etmektedir.

Yaşamın ilk günlerinde, ventile edilen prematüre bebeklerin akciğerlerinde IL-1 artışı mevcuttur. BPD gelişen bebeklerin bronkoalveolar sıvılarında artmış IL-1 ve IL-1 β düzeyleri gösterilmiştir (121). TAS'da artmış IL-1 β konsantrasyonları, oksijen ve mekanik ventilasyon desteği ihtiyacını öngörmektedir (143).

İnterlökin-6 (IL-6)

Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (144). IL-6; immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar (123, 145). TNF- α , IL-1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), İnterferon-beta (IFN- β) gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS'taki IL-6 yapımını indükler. Human immunodeficiency virus (HIV), monositlerde IL-6 yapımını uyarır. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler (144). Çoğu sitokinin belli bir hücrede benzer fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bunun sebebi, sitokin reseptörlerinin aynı sinyal ileticisini paylaşmaları olabilir (143, 146). IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram (-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNF- α seviyeleri yüksek bulunmuştur (147, 148). Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF- α direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını artırır (149).

IL-6'nın RDS ve BPD'si olan bebeklerin TAS'ında yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir (150). BPD gelişen prematüre bebeklerin TAS'ında yaşamın birinci günü kadar kısa sürede

saptanabilmektedir (151). Bagchi ve ark. (152), BPD ve RDS'si olan bebekler ile kontrol grubunun TAS örneklerinde İL-6 konsantrasyonlarını karşılaştırmışlardır. Kontrol ve RDS grubu olan bebeklerle karşılaştırıldığında, BPD gelişen bebeklerin TAS'ında IL-6 seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu bulgu RDS ve kontrol grubunun akciğerlerindeki IL-6'nın inaktive veya inhibe edildiği yolların bulunması fakat bunun BPD gelişen bebeklerde olmaması düşüncesi ile açıklanmıştır. IL-6 aktivitesi, BPD gelişen bebeklerin TAS'ında yaşamın ilk iki haftası yüksek kalırken, 28. güne kadar düşük düzeylere gerilemiştir.

İL-6 aynı zamanda amniotik sıvıda da bulunabilir ve bu da intrauterin enfeksiyona karşı olan konak yanıtının yansıması olabilir (153). Tsuda ve ark.'ının (154) çalışmasında, prematüre bebeklerin amniotik sıvılarındaki IL-6 düzeyleri analiz edilmiştir. Preterm doğum eylemi olan hastaların amniyon sıvılarındaki IL-6 konsantrasyonunun belirlenmesinin korioamniyonitin şiddetinin saptanmasında ve erken tanısında klinik değer taşıdığı sonucuna varmışlardır.

İnterlökin-10 (IL-10)

Lenfoid ve myeloid hücrelerin regülasyonunda rolü olan antiinflamatuvar ve immünoregülatuvar bir sitokindir. Sitokin sentez inhibitör faktörü olarak da bilinmektedir. Sitotoksik veya inflamatuvar yanıtların ve antikor yanıtlarının arttırılması ile ilişkili çeşitli işlevleri vardır. IFN- δ üretimini, antijen sunumunu ve makrofajların uyarılmasını inhibe etmektedir. IL-1, IL-6, IL-8, TNF ve IL-12 gibi birçok sitokinin yapımını inhibe eder. Aktive B hücrelerinin çoğalmasını arttırır ve plazma hücrelerine farklılaşmayı sağlar. Aktif B hücrelerinde IgG, IgA, IgM sentezini arttırır (155-157). T Hepler 2 (TH₂) hücre ürünüdür ve nötrofil ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını engeller. IL-10'un kronik akciğer hastalığındaki rolü net değildir. IL-10'un pulmoner enflamasyondaki rolü hayvan deneylerinde ve invitro çalışmalarda gösterilmiştir ancak yenidoğan akciğer hasarlanmasındaki rolü henüz netleşmemiştir.(158, 159)

Akciğer inflamasyonunda, prematüre bebeklerin akciğerlerinde IL-10 saptanmazken, IL-10 öncülleri ve bazı vakalarda IL-10'nun kendisi bazı term

bebeklerde eksprese edilmektedir (159). Bu da akciğer inflamasyonu olan prematüre bebeklerin, benzer akciğer inflamasyonu olan term bebekler ile karşılaştıklarında, IL-10'u eksprese edemediklerini düşündürmektedir. Jones ve ark. (159), bunun IL-10 gen ekspresyonunun gelişimsel olarak düzenlenmesi ile açıklanabileceği sonucuna varmışlardır. Prematüre bebeklerin BPD'ye duyarlılığı, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 ekspresyonu aracılığıyla olan inflamasyonun düzenlenmesindeki yetersizliği kısmen yansıtmaktadır (159).

Sonuç olarak çeşitli sitokinlerin kompleks etyopatogeneze sahip BPD gelişiminde rol oynayabileceği çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında serum, bir kısmında da bronkoalveolar sıvı örnekleri değerlendirilirken, bilgilerimize göre sadece bir çalışmada prematüre bebeklerin hem serum hem de akciğer sıvı örneğinde IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonları çalışılmıştır (160).

Bu çalışmanın amacı doğumda solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerin doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde alınan trakeal aspirat sıvılarında (TAS) ve serumlarında proinflamatuvar (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ve antiinflamatuvar sitokin (IL-10) konsantrasyonlarının ölçülmesi yolu ile bu bebeklerde gelişebilecek BPD'nin önceden tahmin edilmesine olan katkısının belirlenmesidir. Aynı zamanda bu bebeklerdeki sistemik yangısal cevabın göstergesi olarak nötrofil aktivasyonunu gösteren nötrofil CD11b ekspresyonunun belirlenmesi yolu ile adezyon moleküllerindeki değişikliklerin BPD gelişiminin önceden tahmin edilmesindeki rolünün saptanması da amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde <35 GH ve <2500 gram doğan veya dış merkezde doğurtulup ilk 24 saat için de UÜTF Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan prematüre bebekler alındı. Bu süre içerisinde çalışma kriterlerine uyan toplam 50 prematüre bebek çalışmaya katıldı.

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri;

-Doğumdan sonraki 24 saat içinde UÜTF yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olması,

- <35 GH ve <2500 gram doğan bebekler
- Solunum sıkıntısı sendromu tanısı alan bebekler

Çalışmaya alınmama ya da çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- 28 günlük olmadan ölen bebekler

- Multipl konjenital ve kromozomal anomalisi olan bebekler

- Erken membran rüptürü olan bebekler,

- Annede korioamnionit düşündürülen yüksek ateş, lökositoz, kötü kokulu akıntı, annede idrar yolu enfeksiyonu

- Plasentanın incelenmesinde histolojik korioamnionit saptanan bebekler

- Sitokin çalışması için serum örneğiyle birlikte eş zamanlı TAS alınamayan hastalar

- Sitokin çalışması için yatışının ilk 24 saatinde uygun serum ve/veya TAS örnekleri alınamayan bebekler

-Yatışının 1, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlerinin en az birinde CD11b ekspresyonu çalışılmayan bebekler

BPD tanısı Amerikan Ulusal Halk Sağlığı enstitülerinin desteklediği son tanımlamaya göre kondu (18) (Tablo-5). Çalışmaya alınan hastaların yatışında transfontanel ultrason yapıldı. İVK derecelendirmesi Papile (161)

evrelemesine göre yapıldı (Tablo-6). Hastalar İVK yok, evre-1, evre-2, evre-3 ve evre-4 olarak sınıflandırıldı.

NEK, Bell (162) sınıflamasına göre kondu (Tablo-7). Hastaların ROP tanıları Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflamasına (IC-ROP) göre yapıldı (163) (Tablo-8). Solunum sıkıntısı sendromu tanısı, destekleyici göğüs ön-arka grafilerinin yanı sıra hastaların sürekli pozitif hava basıncı veya mekanik ventilasyon ihtiyacı bir günden fazla yada oksijen desteğine ihtiyacı üç günden fazla olan bebeklere konuldu. PDA tanısı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından Doppler Ekokardiyografi ile konuldu.

Tablo-5: BPD'nin Amerikan Ulusal Halk Sağlığı enstitülerinin desteklediği son tanımlaması.

GEBELİK YAŞI	<32 HAFTA	≥ 32 HAFTA
Tanı zamanı: En az 28 gün %21' den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 28-56. günde veya taburcu edilirken
Hafif BPD	Oksijen gereksinimi yok	Oksijen gereksinimi yok
Orta BPD	Oksijen gereksinimi %30'dan az	Oksijen gereksinimi %30'dan az
Şiddetli BPD	Oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP
NCPAP= Nazal CPAP, PPV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon		

Tablo-6: İVK evrelendirmesi (Papile evrelemesi).

KANAMANIN ŞİDDETİ	KANAMANIN BOYUTLARI
Evre 1	Subependimal germinal matriks kanaması (İntraventricüler kanama yok veya %10'dan az)
Evre 2	İntraventricüler kanama (%10-50) var fakat ventriküler dilatasyon yok
Evre 3	İntraventricüler kanama (%50'den fazla) ve ventriküler dilatasyon var
Evre 4	Intraparankimal kanama

Tablo-7: Bell'in NEK sınıflaması.

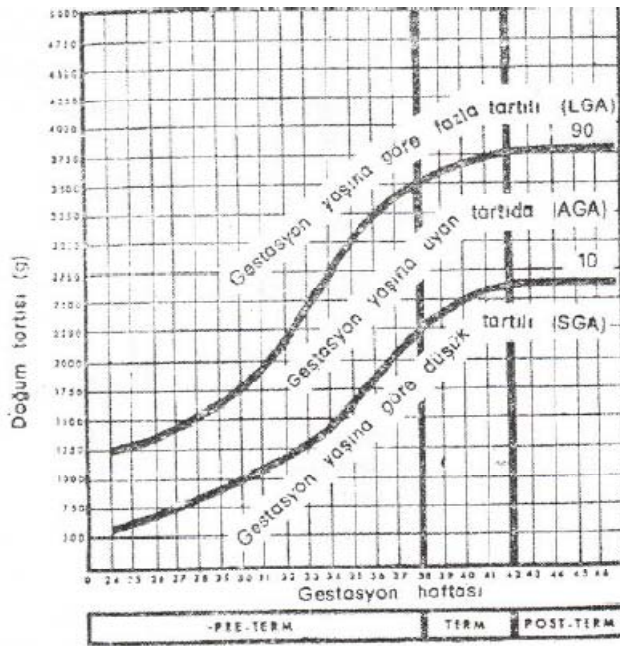
Şüpheli NEK Evre 1A	Hipotermi, apne, bradikardi, letarji	Abdominal distansiyon, dışkıdaki gizli kan	Normal veya hafif ileus
Evre 1B	Evre 1A	Evre 1A + dışkıda massif kan	
Belirgin NEK Evre 2A	Evre 1A	Evre 1 + Abdominal distansiyon	İleus + pnömotosis intestinalis
Evre 2B	Evre 1 + metabolik asidoz, trombositopeni	Evre 2A + karın duvarında sellülit, sağ alt kadranda kitle	Evre 2A + portal vende gaz ± asit
İlerlemiş NEK Evre 3A (perforasyon yok)	Evre2B+hipotansiyon apne, sessis, mikst asidoz, dissemine intravasküler koagulasyon	Evre 2B+ yaygın peritonit	Evre 2B + belirgin asit
Evre 3B (perforasyon)	Evre 3A	Evre 3A	Evre 2B + pnömoperiton

Tablo-8: Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflamasına (IC-ROP).

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

Bütün bebeklerin gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, 1. ve 5. dk. Apgar skorları, doğum şekilleri ile birlikte komplikasyon olarak İVK, ROP, PDA, BPD, pnömotoraks, NEK gelişen hastalar kaydedildi. Bebeklerin gestasyonel yaşı annenin son adet tarihi (Negale yöntemi) ve/veya erken fetal ultrasonografi sonuçları ile belirlendi ve Yeni Ballard (164) muayenesi ile doğrulandı. Gestasyonel haftasına göre doğum ağırlığı düşük (SGA) bebekler Lubchenko'nun (165) büyüme eğrisine göre belirlendi (Şekil-12). Tüm bebeklerin yatışı sırasında ve izleminde gönderilen kan kültürü sonuçları kaydedildi. Tüm bebeklere göbek kateteri takılarak ampirik olarak ampisilin ve gentamisin başlandı. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavileri düzenlendi. RDS tip 1 ve RDS tip 2 tanıları kaydedildi. RDS tip 1 gelişen bebekler entübe edilerek surfaktan tedavileri aldı. Surfaktan ve intravenöz İV steroid alan

hastalar kaydedildi. Annelerinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, erken membran rüptürü, korioamnionit, gebelikte sigara içimi, astım, in vitro fertilizasyon (IVF) ve diğer yardımcı üreme teknikleri ve prenatal steroid kullanma öykülere sorgulandı. Annelerin histolojik korioamnionit açısından gönderilen plasentalarının patoloji raporlarının sonuçları kaydedildi. Bebeklerin entubasyon, CPAP ve oksijen süreleriyle birlikte toplam hastanede yatış süreleri kaydedildi. PDA tanısı alan tüm olgulara oral/intravenöz ibuprofen tedavisi uygulandı. Pnömotoraks gelişen bebeklere göğüs tüpü takıldı.



Şekil-12: Lubchenko'nun büyüme eğrisi.

Örneklerin Alınması ve Çalışılması

Tüm hastaların yatışlarının 1., 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerinde hastaların değerlendirilmesi amacıyla yapılan rutin venöz kan örneklerinden antikoagulanlı (EDTA) tüplere alınan 2 mililitre kan örnekleri ex vivo fagosit aktivasyonunu önlemek amacıyla 4 °C'de en fazla 24 saat saklandıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, İmmünoloji Laboratuvarı'nda

flow sitometri yöntemiyle CD11b ekspresyonu (mean fluorescence intensity [MFI]) değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda, yatışının ilk 24 saatinde iki mililitre venöz kan bekletilmeden 3000 rpm'de 5 dk santrifüje edilerek serum kısmı ependorf tüplere aktararak -30°C'de saklandı. Bu hastalarda aynı zamanda yatışının ilk 24 saatinde trakeal aspirasyon sıvısı alındı. Aspirasyon öncesi 2 dk %100 FiO₂ sağlandı. Ardından steril %0.9 serum fizyolojik entübasyon kateterinden içeri verildi. Maske balonla 3-4 kez elle solunum yaptırıldıktan sonra aspirasyon kateteri endotrakeal tüpün uzunluğundan 3-4 mm uzun olacak şekilde sokularak aspirasyon yapıldı. Ardından aspirasyon kateteri 0.5 ml steril %0.9 serum fizyolojikle yıkanarak içerik steril tüpe alındı. Alınan örnekler bekletilmeden 3000 rpm'de 5 dakika santrifüje edildi. Hücresiz süpernatant kısmı ependorf tüplere alınarak -30°C'de saklandı. Kanlı örnekler hücre içeriği sitokin düzeyini etkileyebileceğinden çalışma dışı bırakıldı. Yatışının ilk günü alınan serum ve TAS örneklerinden UÜTF Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı'nda proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 düzeyleri ölçüldü.

CD11b Ekspresyonu Ölçümü

Laboratuvara ulaştırılan EDTA içeren periferik kan örneklerinden, her monoklonal antikör için ayrılan flow sitometri tüplerine (70X15 mm) 100 μ l (10⁶ hücre) kan aktarıldı. Phycoerythrin (PE) ile işaretli monoklonal antikörlardan [IgG1PE, CD11b PE (BD Biosciences, USA)] 10'ar μ l ilave edildi. Tüpler oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika inkübe edildikten sonra her tübe 2 ml FACS Lysing solüsyonu (BD Biosciences, ABD) ilave edildi. Karanlıkta ve oda ısısında 10 dakika bekletildikten sonra BD FACS Lyse/Wash assistand (BD Biosciences, ABD) cihazında cell wash (BD Biosciences, ABD) ile yıkamalar yapıldı. Flow sitometri cihazında (BD FACSCanto™, BD Biosciences, ABD), değerlendirildi. Nötrofil popülasyonu, forward (hücre büyüklüğü) ve side scatter (hücre granül içeriği, yüzey

topografik yapısı) özelliklerine göre ayrıldı. Her örneğin nötrofil kapısında en az 10 000 hücre sayıldı.

Ekstrasellüler Sitokin Ölçümler

Trakeal aspirat sıvısı ve serum süpernatanlarındaki sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10) düzeyleri, ticari kantitatif sandviç enzyime immunosorbentassay (ELISA) kitleri (BIOSOURCE, Belçika) kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü. Bu kitlerle saptanabilir en düşük düzeyler TNF- α için 0,7 pg/ml, IL-1 β için 0,35 pg/ml, IL-6 için 2 pg/ml, IL-10 için 1,6 pg/ml olarak belirtilmekte idi. Standart eğrilerin çizilmesi ve kantitatif değerlerinin saptanmasında MS eksel programı kullanıldı.

Etik Kurul ve Onam

Çalışma planlandıktan sonra UÜTF Etik Kurul Komite'sinden onay alındı (25 Eylül 2007 tarih ve 2007-15/5 nolu karar). Tüm bebeklerin veli/vasilerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.

İstatistik

SPSS 16.0 istatistik programı kullanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. BPD oluşumunu etkileyebilen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. ROC (Receiver operating characteristics) analizi Medcalc® version 9.2.0.1 istatistik programı ile yapıldı. Ortalamalarla birlikte standart sapma verildi ve p <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında gestasyonel yaşı 35 haftanın altında, doğum ağırlıkları 2500 gram altında olan ve solunum sıkıntısı nedeni ile hastanemize yatırılan 50 prematüre bebek alındı. Çalışmaya alınan 50 bebeğin 26 tanesi (%52) kız, 24 tanesi (%48) erkek idi. Bu bebeklerin ortalama gestasyon yaşı 31.18 ± 2.14 (sınır, 26-34 hafta) hafta idi. Olguların ortalama doğum ağırlıkları 1432.50 ± 337.97 (sınır, 810-2490) gram, 1. dk ortalama Apgar skoru 5.04 ± 1.91 (sınır, 1-8), 5. dk ortalama Apgar skoru 7.10 ± 1.50 (sınır, 3-10) idi. Toplam 44 (%88) bebek gestasyonel yaşına uygun doğum ağırlığında iken, 6 (%12) bebekte SGA mevcut idi. Çalışmaya alınan bebeklerin 43 tanesi (%86) sezeryan, 7 (%14) tanesi normal vajinal yoldan doğurtulmuştu. Yedi bebekte (%14) çoğul gebelik öyküsü mevcut idi. Tablo-9, çalışmaya alınan olguların demografik özelliklerini göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen bebeklerden 4 tanesinin (%8) annesinde diyabetes mellitus (DM), 25 tanesinde (%50) preeklampsi, 2 tanesinde (%4) sigara içme öyküsü ve 1 tanesinde (%2) astım öyküsü mevcut idi. Antenatal dönemde 7 anneye (%14) tek kür, 25 tanesine (%50) 2 kür steroid uygulanmıştı. Toplam 8 annede (%16) invitro fertilizasyon (İVF) yöntemi ile gebelik sağlanmıştı. Tablo-10, çalışmaya alınan annelerin özelliklerini göstermektedir.

Neonatal morbiditeler açısından değerlendirildiğinde, 6 bebekte (%12) evre-1, 4 bebekte (%8) evre-2, 4 bebekte (%8) evre-3 ROP saptanırken, hiç bir olguda evre-4 ve evre-5 ROP saptanmadı. Toplam 8 (%16) bebekte NEK, 3 (%6) bebekte pnömotoraks, 7 bebekte (%14) PDA görüldü. Ayrıca, 4 olguda (%8) evre-1, 1 olguda (%2) evre-2, 4 olguda (%8) evre-3 İVK gelişti. Çalışmaya alınan bebeklerden hiçbirinde evre-4 İVK gelişmedi. Olguların ortalama ventilatörde kalma süreleri 21.56 ± 33.47 (sınır, 0-160) gün, ortalama toplam oksijen alma süreleri 33.84 ± 39.15 (sınır, 4-180) gün idi. Toplam 21 bebeğe (%42) RDS tip 1, 22 bebeğe (%44) RDS tip 2 tanısı

konuldu. Çalışmaya alınan hastaların yatış kan kültürlerinin hiçbirinde üreme saptanmaz iken, yatışlarının ilk 4 haftalık izleminde 6 hastanın (%12) kan kültüründe üreme saptandı. RDS tip 1 tanısı alan 21 hastanın 4 tanesine (%19) tek doz, 17 tanesine (%81) 2 doz surfaktan tedavisi uygulandı. Toplam 20 (%40) hastaya BPD tanısı konuldu. Bunlardan 6 tanesi (%30) hafif, 9 tanesi (%45) orta ve 5 tanesi (%25) ağır BPD olarak kabul edildi. Tablo-11, çalışmaya alınan olgularda gelişen neonatal morbidite sıklığını ve oksijen ile ilişkili faktörlerin dağılımını göstermektedir.

BPD gelişen 20 hastanın 10 tanesi (%50) kız, 10 tanesi (%50) erkek idi. Bu bebeklerin ortalama gestasyon yaşı 29.50 ± 1.96 (sınır, 26-34) hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1262.00 ± 292.54 (sınır, 810-2050) gram, 1. dk ortalama Apgar skoru 4.42 ± 1.74 (sınır, 1-8), 5. dk ortalama Apgar skoru 6.53 ± 1.54 (sınır, 3-9) idi. Bu bebeklerden 17 tanesi (%85) sezeryan, 3 tanesi (%15) normal vajinal yol ile doğurtulmuşlardı. BPD gelişen bebeklerde, ortalama gestasyon yaşları, ortalama doğum ağırlıkları ve 5. dk Apgar skorları; BPD gelişmeyen bebeklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulundu. 1. dk Apgar, cinsiyet ve doğum şekilleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tablo-12, BPD gelişen ve gelişmeyen olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılmasını göstermektedir.

Çalışmamızda Tablo-13'de gösterildiği gibi, 28 ve daha düşük GH'larda doğan 7 prematüre bebeğin hepsinde BPD gelişti. 29-32 GH'larda doğan 27 prematüre bebeğin 12'sinde (%44,4) BPD gelişti. 33 GH ve üzerinde doğan 16 prematüre bebekten 1'inde (%6,2) BPD gelişti. GH hafta arttıkça BPD görülme ihtimalide anlamlı şekilde düşük saptandı ($p < 0.001$). Ayrıca doğum ağırlıklarına göre BPD gelişen hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. grup hastalar DA 1000 gram ve altında olan bebekler, 2. grup hastalar DA 1001-1500 gram arasında olan hastalar, 3. grup hastalarda 1500 gram üstünde doğan bebekleri içeriyordu. 1. grupta 2 bebek vardı ve 2'sinde de BPD gelişti. 2. grupta bulunan 27 hastanın 14'ünde (%51,8), 3. gruptaki 21 hastanın 4'ünde (%19) BPD gelişti (Tablo-14). Bu gruplar arasında sadece 2. ve 3. gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptandı.

ROP olan 14 hastanın 10 tanesinde (%71), NEK olan 8 hastanın 6 tanesinde (%75), PDA olan 7 hastanın 4 tanesinde (%57), İVK olan 9 hastanın 7 tanesinde (%77) BPD geliştiği saptandı. Çalışmada RDS tip 1 olan 21 hastanın 13 tanesinde (%62), RDS tip 2 olan 22 hastanın 6 tanesinde (%27), ilk 4 haftalık izlemde kan kültüründe üreme saptanan 6 hastanın 5 tanesinde (%83) BPD geliştiği görüldü. BPD gelişen olguların ortalama ventilatörde kalma süresi 44.65 ± 43.40 (sınır, 0-160 gün) gün, ortalama toplam oksijen alma süresi 68.00 ± 42.53 (sınır, 29-180 gün) gün idi. BPD gelişen bebeklerde ROP, NEK, İVK, RDS tip 1, ortalama ventilatör uygulama süreleri ve ortalama oksijen alma süreleri bakımından BPD gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. RDS tip 2 olan prematüre bebeklerde RDS tip 1 olan bebeklere oranla istatistiksel anlamda daha düşük BPD saptandı. Bu bebeklerde PDA ve ilk dört haftalık izlemdeki kan kültüründe üreme açısından istatistiksel anlamda fark bulunmadı. Tablo-15, BPD gelişen ve gelişmeyen hastaların neonatal morbidite dağılımını, tablo-16 ise BPD gelişen ve gelişmeyen olguların ortalama ventilatör ve oksijen sürelerini göstermektedir.

BPD gelişen bebeklerin annelerinin birinde (%25) DM, 9'unda (%36) preeklampsi, ikisinde ise (%100) sigara içme öyküsü mevcuttu. Doğum öncesi steroid uygulanan 32 anneden 12'sinin (%38) bebeğinde BPD gelişti. Bu bebeklerin annelerinde DM, preeklampsi, sigara kullanımı, astım ve gebelikte steroid kullanımı açısından BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerde anlamlı derecede istatistiksel fark bulunmadı. Tablo-17, BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin annelerinin özelliklerini karşılaştırmaktadır.

Tablo-9: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (n= 50).

Gestasyon yaşı (hafta) Ortalama ± SD, aralık	31.22 ± 2.20, [26-35]
Doğum ağırlığı (gram) Ortalama ± SD, [Aralık]	1433.50 ±341.23, [810-2490]
Apgar (1.dk) Ortalama ±SD, [Aralık]	5.12 ± 2.07, [1-8]
Apgar (5.dk) Ortalama ±SD, [Aralık]	7.10 ±1.50, [3-10]
Cinsiyet Kız, n (%) Erkek n (%)	26 (52) 24 (48)
Doğum şekli Sezeryan, n (%) Normal vajinal yol, n (%)	43 (86) 7 (14)
Çoğul gebelik n (%)	7 (14)

(n= sayı, %: yüzde).

Tablo-10: Çalışmaya alınan bebeklerin annelerinin özellikleri (n= 50).

Diyabetes mellitus (DM) n (%)	4 (8)
Preeklampsi n (%)	25 (50)
Sigara kullanımı n (%)	2 (4)
Astım n (%)	1 (2)
Anneye kortikosteroid uygulaması Tek kür, n (%) İki kür, n (%)	7 (14) 25 (50)
In vitro fertilizasyon (IVF) n (%)	8 (16)

Tablo-11: Çalışmaya alınan olgularda gelişen neonatal morbidite sıklığını ve oksijen ile ilişkisini gösteren faktörler.

Ventilatörde kalma süresi Ortalama \pm SD, [Aralık]	21.56 \pm 33.47, [0-160]
Toplam oksijen alma süresi Ortalama \pm SD, [Aralık]	33.84 \pm 39.15, [4-180]
ROP Evre 1, n (%) Evre 2, n (%) Evre 3, n (%) Evre 4-5, n (%)	6 (12) 4 (8) 4 (8) 0
NEK n (%)	8 (16)
Pnömotoraks n (%)	3 (6)
PDA n (%)	7 (14)
İVK Evre1, n (%) Evre 2, n (%) Evre 3, n (%) Evre 4, n (%)	4 (8) 1 (2) 4 (8) 0
RDS tip 1 n (%)	21 (42)
RDS tip 2 n (%)	29 (58)
BPD n (%) Hafif BPD, n (%) Orta BPD, n (%) Ağır BPD, n (%)	20 (40) 6 (30) 9 (45) 5 (25)
Kan kültüründe üreme İlk 24 saat, n (%) İlk 4 haftadaki izleminde, n(%)	0 (0) 6 (12)
Surfaktan uygulananı (RDS tip 1 tanısı alan hastalarda) 1 doz, n (%) 2 doz,n (%)	4(19) 17(81)

Tablo-12: BPD gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri.

	BPD (+)	BPD(-)	p
Gestasyon yaşı (hafta) Ortalama \pm SD, [Aralık]	29.50 \pm 1.96, [26-34]	32.30 \pm 1.41, [29-34]	<0.001
Doğum ağırlığı (gram) Ortalama \pm SD, [Aralık]	1262.00 \pm 292.54, [810-2050]	1546.17 \pm 321.75, [1040-2490]	0.001
Apgar (1.dk) Ortalama \pm SD, [Aralık]	4.42 \pm 1.74, [1-8]	5.43 \pm 1.94, [2-8]	0.11
Apgar (5.dk) Ortalama \pm SD, [Aralık]	6.53 \pm 1.54, [3-9]	7.47 \pm 1.38, [4-10]	0.042
Cinsiyet Kız, n (%) Erkek, n (%)	10 (50) 10 (50)	16 (53,3) 14 (47,7)	0.8
Doğum şekli Sezeryan, n (%) Normal vajinal yol, n (%)	17 (85) 3 (15)	26 (87.7) 4 (13.3)	0.9

Tablo-13: Doğum haftalarına göre BPD görülme sıklığı.

GH	BPD var	BPD yok	p
\leq 28 n (%)	7 (100)	0 (0)	<0.001
29-32 n (%)	12 (44,4)	15 (55,6)	
\geq 33 n (%)	1 (6,2)	15 (93,8)	

Tablo-14: Doğum ağırlığına göre BPD sıklığı.

Doğum ağırlığı (gram)	BPD var	BPD yok
\leq 1000 n (%)	2 (100)	0 (0)
1001-1500 n (%)	14 (51,8)	13 (48,2)
>1500 n (%)	4 (19)	17 (81)

Tablo-15: BPD gelişen ve gelişmeyen hastaların neonatal morbidite dağılımı.

Klinik tablo	n	BPD (+) n (%)	BPD (-) n (%)	P değeri
ROP var	14	10 (71)	4 (29)	0.012
ROP yok	36	10 (27.8)	26 (72.7)	
NEK var	8	6 (75)	2 (25)	0.047
NEK yok	42	14 (33.3)	28 (66.7)	
PDA var	7	4 (57)	3 (43)	0.41
PDA yok	16	16 (37.2)	27 (62.8)	
IVK var	9	7 (78)	2 (22)	0.02
IVK yok	41	13 (31.7)	28 (68.3)	
RDS tip 1	21	13 (61,9)	8 (38,1)	0,016
RDS tip 2	29	7 (24,1)	22 (75,9)	
İlk 4 haftalık izlemde				
kan kültüründe üreme var	6	5 (83)	1 (17)	0.2
kan kültüründe üreme yok	44	16 (36.4)	28 (63.6)	

Tablo-16: BPD gelişen ve gelişmeyen hastalarda, ventilatör ve oksijen süreleri.

	BPD (+)	BPD (-)	p
Ventilatörde kalma süresi Ortalama \pm SD, [Aralık]	44.65 \pm 43.40, [0-160]	6.16 \pm 6.75, [0-25]	<0.001
Toplam oksijen alma süresi Ortalama \pm SD, [Aralık]	68.00 \pm 42.53, [29-180]	11.10 \pm 7.90, [4-37]	<0.001

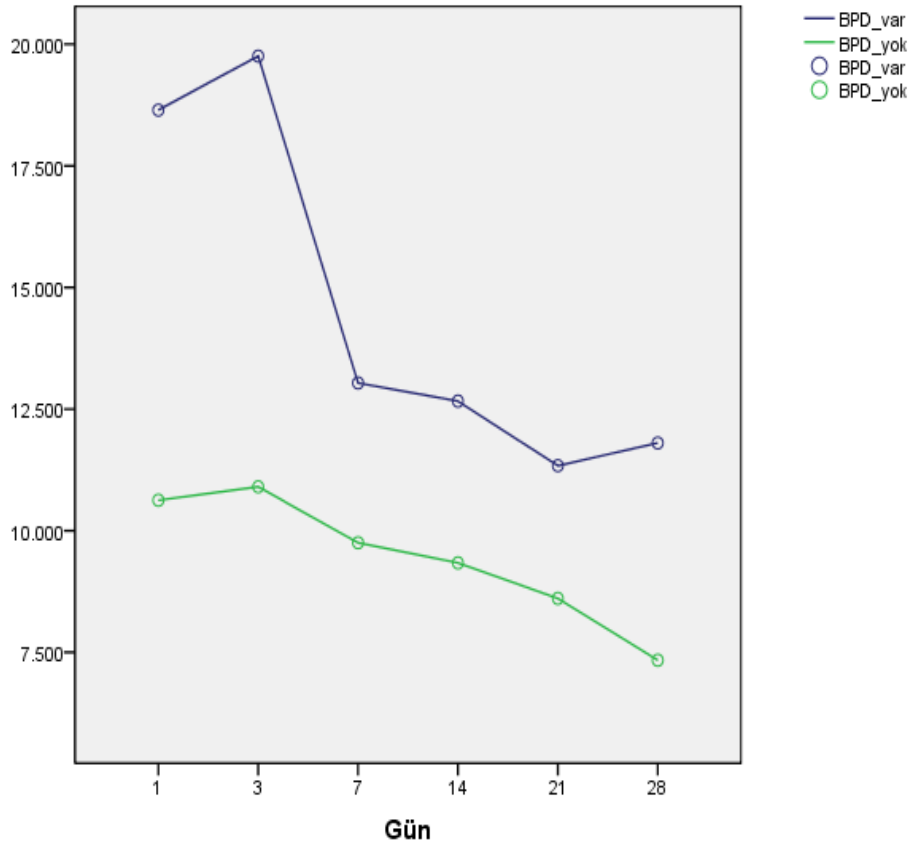
Tablo-17: BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerin annelerine ait özellikler.

Annenin özellikleri	n	BPD (+) n (%)	BPD (-) n (%)	p
DM var	4	1 (25)	3 (75)	0.63
DM yok	46	19 (41.3)	27 (58.7)	
Preeklampsi var	25	9 (36)	16 (64)	0.77
Preeklampsi yok	25	11 (44)	14 (56)	
Sigara kullanımı var	2	2 (100)	0	0.15
Sigara kullanımı yok	48	18 (37.5)	30 (62.5)	
Astım var	1	0	1 (100)	0.9
Astım yok	49	20 (40.8)	29 (59.2)	
Anneye kortikosteroid uygulaması var	32	12 (38)	20 (62)	0.83
Anneye kortikosteroid uygulaması yok	18	8 (44.4)	10 (55.6)	
Tek kür		2 (6)	5 (16)	
İki kür		10 (30)	15 (48)	

Çalışmaya alınan tüm hastalardan yatışının 1., 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerinde CD11b değerleri bakıldı. BPD gelişen olgularda ilk 24 saat, 3. gün, 7. gün, 14. gün, 21. gün ve 28. gün ortalama CD11b düzeyleri BPD gelişmeyen bebeklerden anlamlı olarak yüksek oranda saptandı. Tablo-18, BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerde bakılan zaman aralıklarındaki ortalama CD11b MFI düzeylerinin karşılaştırılmasını, Şekil-13, BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre CD11b MFI düzeylerinin dağılımını göstermektedir.

Tablo-18: BPD gelişen ve gelişmeyen hastalarda ortalama CD11b değerleri.

Zaman	BPD	n	Ortalama CD11b \pm SD (MFI)	p
1. gün	yok	30	10627.46 \pm 5324.09	<0.001
	var	20	18646.90\pm3378.61	
3. gün	yok	30	10902.56 \pm 5521.85	<0.001
	var	20	19756.20\pm4838.67	
7. gün	yok	30	9752.96 \pm 5310.26	<0.001
	var	20	13036.60 \pm 3468.03	
14. gün	yok	30	9338.20 \pm 5474.24	0.014
	var	20	12663.55\pm5066.15	
21. gün	yok	30	8607.90 \pm 4900.66	<0.001
	var	20	11335.85\pm4022.36	
28. gün	yok	30	7338.33 \pm 4818.17	<0.001
	var	20	11804.25\pm5798.13	



Şekil-13: BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerde günlere göre CD11b MFI düzeyleri.

Çalışmaya alınan tüm hastaların serum ve TAS'dan yatışının ilk günü alınan örneklerde bakılan sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) düzeyleri BPD gelişen ve gelişmeyen hastalarda değerlendirildi. Bakılan serum örneklerinde ortalama TNF- α düzeylerinin BPD gelişen hastalarda 600.78 \pm 364.86 pg/ml (sınır, 137-1438), gelişmeyen hastalarda 213.77 \pm 274.68 pg/ml (sınır, 5.4-1114) ($p < 0.001$) olduğu; ortalama IL-1 β düzeylerinin BPD gelişen hastalarda 1769.76 \pm 2104.96 pg/ml (sınır, 114.5-7018), gelişmeyen hastalarda 821.58 \pm 1370.73 pg/ml (sınır, 31.2-4755) ($p = 0.007$); IL-6 düzeyleri BPD gelişen hastalarda 4534.48 \pm 2803.50 pg/ml (sınır, 1078-8735.5), gelişmeyen hastalarda 899.55 \pm 1209.25 pg/ml (sınır, 4.4-4642.5) ($p < 0.001$); IL-10 düzeyleri BPD gelişen hastalarda 2.41 \pm 4.02 pg/ml (sınır, 0–15.8), gelişmeyen hastalarda 52.81 \pm 62.94 pg/ml (sınır, 0-271) ($p < 0.001$) saptandı. BPD gelişmeyen bebekler ile karşılaştırıldığında, BPD gelişenlerin serumlarında proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) anlamlı şekilde yüksek, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un da anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Tablo-19, bu 4 sitokinin BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki ortalama serum düzeylerini göstermektedir.

Bakılan TAS örneklerinde de, benzer şekilde BPD gelişen hastalardaki ortalama TNF- α değerinin 422.47 \pm 376.25 pg/ml (sınır, 92–1640), gelişmeyen hastalarda 130.83 \pm 182.81 pg/ml (sınır, 4.7–570) ($p < 0.001$); ortalama IL-1 β düzeylerinin BPD gelişen hastalarda 339.95 \pm 245.86 pg/ml (sınır, 116.5–1108.2), gelişmeyen hastalarda 193.66 \pm 253.90 pg/ml (sınır, 64.3–1090.7) ($p = 0.002$); ortalama IL-6 düzeylerinin BPD gelişen hastalarda 2579.88 \pm 2524.56 pg/ml (sınır, 195.5 - 8230), gelişmeyen hastalarda 274.96 \pm 271.72 pg/ml (sınır, 30–833.3) ($p < 0.001$); ve ortalama IL-10 düzeylerinin BPD gelişen hastalarda 3.38 \pm 2.67 (sınır, 0–10), gelişmeyen hastalarda 32.70 \pm 36.60 pg/ml (sınır, 0–132) ($p = 0.001$) olduğu saptanmıştır. Serum örneklerindeki benzer şekilde, BPD gelişen bebeklerin yaşamının ilk 24 saatinde elde edilen TAS örneklerindeki ortalama proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) konsantrasyonunun anlamlı şekilde yüksek, ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir (Tablo-20). Şekil-14'te BPD de gelişen ve

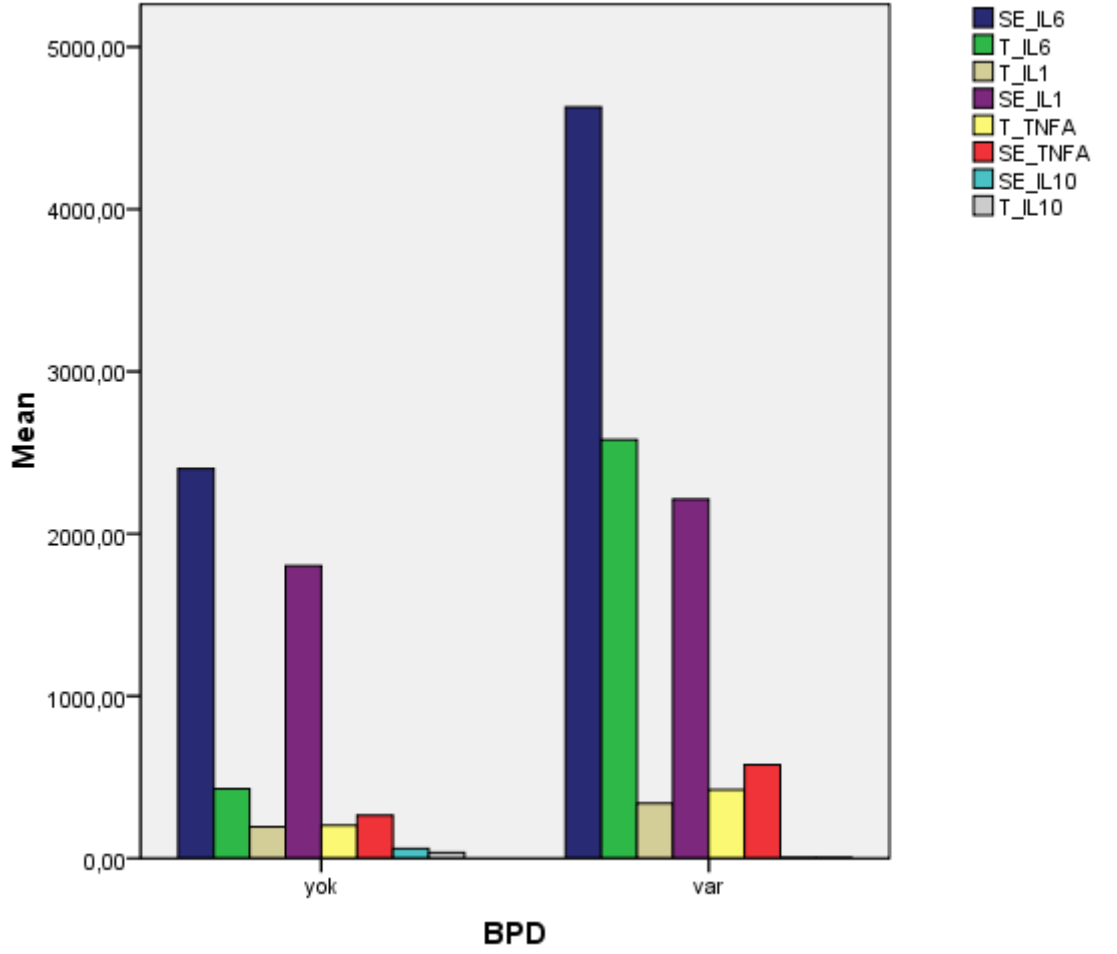
gelişmeyen olguların kan ve TAS sitokin konsantrasyonlarının karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo-19: BPD gelişen ve gelişmeyen hastalarda ortalama serum sitokin düzeyleri (n=50).

Sitokinler (serum)	BPD	n	Ortalama±SD (Pg/ml)	Minumum-maksimum	p
TNF- α	Var	20	600.78±364.86	137-1438	<0.001
	Yok	30	213.77±274.68	5.4-1114	
IL-1β	Var	20	1769.76±2104.96	114.5 - 7018	0.007
	Yok	30	821.58±1370.73	31.2 - 4755	
İL-6	Var	20	4534.48±2803.50	1078 – 8735.5	<0.001
	Yok	30	899.55±1209.25	4.4 – 4642.5	
İL-10	Var	20	2.41±4.02	0 – 15.8	<0.001
	Yok	30	52.81±62.94	0 - 271	

Tablo-20: BPD gelişen ve gelişmeyen hastalarda ortalama TAS sitokin düzeyleri (n=50).

Sitokinler (TAS)	BPD	n	Ortalama±SD (Pg/ml)	Minumum-maksimum	p
TNF- α	Var	20	422.47±376.25	92 – 1640	<0.001
	Yok	30	130.83±182.81	4.7 – 570	
IL-1β	Var	20	339.95±245.86	116.5 – 1108.2	0.002
	Yok	30	193.66±253.90	64.3 – 1090.7	
İL-6	Var	20	2579.88±2524.56	195.5 - 8230	<0.001
	Yok	30	274.96±271.72	30 – 833.3	
İL-10	Var	20	3.38±2.67	0 – 10	0.001
	Yok	30	32.70±36.60	1-132	



Şekil-14: Ortalama serum ve TAS sitokin konsantrasyonlarının BPD olup olmamasına göre grafiksel karşılaştırılması.

BPD gelişen 20 hastanın 6'sı hafif, 9'u orta ve 5'i ağır BPD kabul edildi. Ağır, orta ve hafif BPD'ye göre CD11b ve sitokinlerin düzeyleri bakılıp, bunlar arasında istatistiksel anlamda fark olup olmadığı karşılaştırıldı 1., 3., 21. ve 28. günde bakılan CD11b MFI düzeyleri ile BPD şiddeti arasında da istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$). 7. gün bakılan CD11b MFI düzeylerinde orta BPD ile hafif BPD arasında orta BPD lehine ($p = 0.005$), ağır BPD ile hafif BPD arasında ağır BPD lehine ($p = 0.004$) istatistiksel anlamda bir yükseklik saptandı. 7. gün bakılan CD11b MFI düzeylerinde ağır BPD ve orta BPD arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p = 0.79$). 14. gün bakılan CD11b MFI düzeylerinde ağır BPD ile hafif BPD arasında ağır BPD lehine ($p = 0.030$) istatistiksel anlamda bir yükseklik saptandı. 14. gün bakılan

CD11b MFI düzeylerinde orta BPD ile hafif BPD arasında ($p=0.066$) ve ağır BPD ile orta BPD arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p=0.29$).

Serum ve TAS'dan bakılan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 konsantrasyonları ile BPD şiddeti arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı ($p>0.05$). Tablo-21 ve tablo-22'de BPD şiddetine göre ortalama serum ve TAS sitokinlerinin konsantrasyonları gösterilmiştir.

Tablo-21: BPD şiddetine göre ortalama serum sitokinlerinin konsantrasyonları.

Sitokinler (serum)	BPD şiddeti	n	Ortalama \pm SD (Pg/ml)	p
TNF- α	hafif	6	612.28 \pm 240.17	0.47
	orta	9	541.12 \pm 463.56	
	ağır	5	694.36 \pm 333.63	
IL-1 β	hafif	6	2957.08 \pm 4539.39	0.75
	orta	9	2673.36 \pm 4880.39	
	ağır	5	2718.48 \pm 2239.02	
İL-6	hafif	6	4255.90 \pm 2848.42	0.79
	orta	9	6272.20 \pm 5121.53	
	ağır	5	4940.90 \pm 3557.40	
İL-10	hafif	6	0.43 \pm 0.68	0.38
	orta	9	3.80 \pm 5.10	
	ağır	5	2.28 \pm 3.75	

Tablo-22: BPD şiddetine göre ortalama TAS sitokinlerinin konsantrasyonları.

Sitokinler (TAS)	BPD şiddeti	n	Ortalama \pm SD (Pg/ml)	p
TNF- α	hafif	6	407.22 \pm 172.10	0.08
	orta	9	214.16 \pm 85.73	
	ağır	5	646.04 \pm 584.37	
IL-1 β	hafif	6	327.52 \pm 128.72	0.82
	orta	9	286.70 \pm 146.20	
	ağır	5	405.64 \pm 405.59	
İL-6	hafif	6	1815.82 \pm 1911.58	0.40
	orta	9	2248.72 \pm 1529.28	
	ağır	5	3675.12 \pm 3734.69	
İL-10	hafif	6	2.74 \pm 1.35	0.22
	orta	9	4.76 \pm 3.00	
	ağır	5	2.66 \pm 3.25	

RDS tip 1 olan prematüre bebeklerle RDS tip 1 olmayan prematüre bebeklerin ortalama CD11b düzeyleri karşılaştırıldı. RDS tip 1 olan bebeklerin postnatal 1.,3.,7., ve 14. günlerinde bakılan ortalama CD11b düzeyleri RDS tip 1 olmayan bebeklerden istatistiksel anlamda yüksek saptandı. Postnatal 21. ve 28. günlerde bakılan ortalama CD11b düzeyleri arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı (Tablo-23). RDS tip 1 olan ve olmayanların ortalama sitokin düzeyleride karşılaştırıldı. Serum ve TAS ortalama IL-6 düzeyleri RDS tip 1 olan bebeklerde olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. Diğer ortalama sitokin düzeyleri RDS tip 1 olan ve olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda farklılık görülmedi (Tablo-24 ve Tablo-25).

Tablo-23: RDS tip 1 olan ve olmayan bebeklerde CD11b düzeyleri.

Zaman	RDS tip 1	n	Ortalama CD11b \pm SD (MFI)	p
1. gün	yok	29	11356.62 \pm 5494.43	<0.001
	var	21	17258.09\pm5201.79	
3. gün	yok	29	11606.72 \pm 5535.05	<0.001
	var	21	18362.19\pm6542.32	
7. gün	yok	29	9989.75 \pm 5267.04	0.01
	var	21	12553.23\pm3992.89	
14. gün	yok	29	9018.44 \pm 4871.15	0.017
	var	21	12946.76\pm5643.82	
21. gün	yok	29	9093.06 \pm 4819.39	0.198
	var	21	10535.95 \pm 4568.85	
28. gün	yok	29	8451.55 \pm 5645.39	0.198
	var	21	10054.28 \pm 5602.00	

Tablo-24: RDS tip 1 olan ve olmayan bebeklerde ortalama serum sitokin düzeyleri

Sitokinler (serum)	RDS TİP 1	n	Ortalama±SD (Pg/ml)	p
TNF- α	Var	21	503.43±430.02	0.06
	Yok	29	305.40±370.32	
İL-1β	Var	21	2457.33±3461.84	0.07
	Yok	29	1980.64±3259.51	
İL-6	Var	21	4622.69±4402.35	0.049
	Yok	29	2977.40±3518.55	
İL-10	Var	21	17.50±38.06	0.24
	Yok	29	40.19±61.09	

Tablo-25: RDS tip 1 olan ve olmayan bebeklerde ortalama TAS sitokin düzeyleri.

Sitokinler (TAS)	RDS TİP 1	n	Ortalama±SD (Pg/ml)	p
TNF- α	Var	21	325.57±415.19	0.44
	Yok	29	302.60±404.12	
İL-1β	Var	21	290.55±264.98	0.40
	Yok	29	246.03±255.83	
İL-6	Var	21	2032.54±2623.79	0.047
	Yok	29	1041.69±1505.02	
İL-10	Var	21	10.38±15.19	0.132
	Yok	29	32.40±44.94	

BPD için risk faktörü olarak bilinen ve/veya BPD gelişmesini olumlu veya olumsuz etkileyebilen gestasyon haftası, cinsiyet, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk Apgar skorları, RDS tip 1, anneye gebelikte steroid uygulanması, PDA, ortalama ventilatörde kalma ve oksijen alma süreleri uygulanması gibi özellikler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde bu faktörlerin tek başına BPD oluşum riskini anlamlı olarak etkilemediği görüldü (Tablo-26).

Tablo-26: BPD gelişimi üzerine etkisi olabilen faktörlerin lojistik regresyon analizi.

	p	Odds oranı (%95 güven aralığında)
Gestasyon haftası	>0,05	2,45
Cinsiyet	>0,05	23,60
Doğum ağırlığı	>0,05	0,03
1. dk Apgar	>0,05	1,39
5. dk Apgar	>0,05	6,48
RDS tip1	>0,05	19,91
Annenin steroid alımı	>0,05	6,18
PDA	>0,05	0,28
Ventilastörde toplam kalış süresi	>0,05	1,11
Toplam oksijen süresi	>0,05	3,33

Serum ve TAS'tan çalışılan proinflamatuvar sitokinlerin BPD gelişimini önceden tahmin ettirebilecek cut-off değerleri (Tablo-27) ile kandan çalışılan CD11b'nin 1. ve 3. gündeki cut-off değerleri (Tablo-28) ROC analizi yapılarak belirlendi. En anlamlı değerler CD11b (1. ve 3. gün), TAS İL-6 ve TAS TNF- α 'da görüldü.

Ayrıca serum ve TAS sitokinlerinin duyarlılık ve özgüllükleri kendi aralarında karşılaştırıldığında TAS İL-6 ve serum İL-1 β (p=0.034), TAS İL-6 ve serum İL-6 (p=0.049) ile TAS TNF- α ve serum İL-1 β (p=0.028) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo-27).

Tablo-27: BPD gelişimi açısından Serum ve TAS'tan çalışılan proinflatuvar sitokinlerin ortalama cut-off konsantrasyonları (ROC analizi ile).

sitokin	Cut-off değerleri (pg/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	AUC	P
Serum TNF- α	≥ 108.5	60	100	100	62.5	0.82	0.0001
Serum IL-1 β	≥ 109.9	50	100	100	57.1	0.69	0.001
Serum IL-6	≥ 898.6	60	100	100	62.5	0.74	0.0013
TAS TNF- α	≥ 65	73.33	100	100	78.9	0.86	0.0001
TAS IL-1 β	≥ 218.6	93.33	66.67	73.7	90.9	0.82	0.0001
TAS IL-6	≥ 339.5	73.33	93.33	91.7	77.8	0.90	0.0001

PPD: Pozitif prediktif değer. NPD: Negatif prediktif değer AUC: Eğri altında kalan alan.

Tablo-28: BPD gelişimi açısından kan CD11b ortalama cut-off değerleri (ROC analizi ile).

CD11b	Cut-off değerleri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	AUC	P
1. gün	≥ 16756 MFI	90	75	84.4	83.3	0.89	0.0001
3. gün	≥ 18496 MFI	96.67	65	80.6	92.9	0.87	0.0001

PPD: Pozitif prediktif değer. NPD: Negatif prediktif değer AUC: Eğri altında kalan alan.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda nötrofil aktivasyon göstergesi olan CD11b'nin doğumu izleyen ilk 28 gündeki ortalama düzeylerinin BPD gelişen bebeklerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ayrıca çalışmaya bebeklerin yaşamın ilk günü alınan serum ve TAS örneklerindeki ortalama proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) düzeylerinin BPD gelişen bebeklerde, BPD gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. BPD gelişen bebeklerin, postnatal ilk 24 saatte alınan serum ve TAS örneklerindeki antiinflamatuvar sitokin IL-10 düzeyinin, BPD gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Ancak hem CD11b hem de sitokin konsantrasyonlarının BPD'nin şiddeti ile ilişkisi olmadığı gösterildi. Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD gelişme sıklığının hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (24). Nievas ve ark. (23), <26 GH'da doğan prematüre bebeklerde %70, >34 GH'da doğan bebeklerde ise %1 sıklığında BPD geliştiğini ve BPD gelişimi ile GH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yip ve ark. (166), 110 DDA'lı bebeği içeren çalışmalarında, 501-750 gram ağırlığındaki olgularda %100 oranında BPD geliştiğini, >1250 gram olanlarda bu oranın %6.25'e düştüğünü, ve >30 GH'da doğanlarda BPD gelişmediğini belirtmişlerdir. Fakültemiz Yenidoğan Ünitesinde daha önceden yapılmış bir çalışmada ise Özkan ve ark. (24), BPD tanısı alan olguların %86'sında GH<32 hafta ve %42'sinde doğum ağırlığının <1000 gram olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada <28 GH doğan bebeklerde BPD sıklığı %37 iken, >32 doğan bebeklerde bu oranın %24'e düştüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda da gestasyonel haftası ve doğum ağırlığı BPD gelişen bebeklerde, gelişmeyen bebeklere göre anlamlı olarak düşük ve literatür ile uyumlu bulundu. BPD gelişiminin doğum haftası ve ağırlığı ile ilişkisi akciğerin prenatal gelişim evreleri ile açıklanabilir (30) (Tablo-3).

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda BPD ile diğer neonatal morbiditeler arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Kul ve ark.'nın (167) ortalama

GH $30\pm 2,5$ ortalama doğum ağırlığı 1493 ± 456 olan DDA'lı ve RDS tip 1 tanılı 49 bebeği içeren çalışmalarında %36,7 oranında BPD bulunmuştur. Smith ve ark. (25), 28 günden fazla oksijen desteğine ihtiyaç duyan bebekleri BPD olarak tanımladıkları çalışmalarında, yoğun bakım ünitelerinde solunum yetmezliği nedeni ile ventile edilen tüm yenidoğanlar içinde BPD oranını %8.2, RDS ile izlenenler arasında bu oranın %41'e çıktığını saptamışlardır. Çalışmamızda RDS tip 1 tanısı alan bebeklerin oranı 21/50 (%42) olup, bu bebeklerde BPD gelişme oranı %62 saptandı. Çalışmamızda RDS tip 1 ve BPD gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü.

Özkan ve ark. (34), BPD gelişen bebeklerde aynı zamanda anlamlı şekilde ROP ve NEK geliştiğini bildirmişlerdir. Yurttutan ve ark. (168), BPD gelişen 100 bebeğin %33'ünde NEK, %44'ünde İVK ve %34'inde ROP geliştiğini saptamışlar ve bu birlikteliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Kavuncuoğlu ve ark (169), ortalama GH 28 ± 0.42 , ortalama doğum ağırlığı 953 ± 38 olan 31 BPD tanılı bebeği içeren çalışmalarında kontrol grubuna (ortalama GH 29.9 ± 0.40 , ortalama doğum ağırlığı 1188 ± 45 , BPD yok) göre İVK gelişme oranını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (%54,8'e; %13, $p=0.005$). Aynı çalışmada BPD gelişen hastalarda RDS tip 1 tanısı alan prematüre bebekler 11/31 (%35.5) oranında saptanmış ve kontrol grubuna göre (%0) istatistiksel anlamda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu çalışmada aynı zamanda BPD gelişen hastalarda ROP oranı 23/31 (%74), BPD gelişmeyen kontrol grubunda ise bu oran 8/31 (%26) olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). Bu hastaların izleminde BPD gelişmeyen 8 prematüre bebeğin hepsinde ROP gerilerken, BPD gelişen hastada 23 bebeğin 15'inde gerileme görüldü (169). Daha önce yapılan çalışmalarda BPD'li hastaların takip edildiklerinde retinopati gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür (25). Çetinkaya ve ark. (170), mekanik ventilasyon uygulanma süresi ve oksijen alma süresinin ROP gelişimiyle anlamlı ilişkisini göstermişlerdir. Aynı çalışma da ROP'u olan prematüre bebeklerde BPD gelişimi anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde ROP, İVK ve NEK gibi

neonatal morbidite sıklığı ile ortalama oksijen alma süresi ve ortalama mekanik ventilasyon uygulanma süresi, BPD gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızda BPD gelişiminde rolü olan faktörlerin lojistik regresyon analizinde bu faktörlerin hiçbirinintek başına BPD gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olmadığı saptandı. Preterm bebeklerde TAS'ta IL-6 artışının BPD gelişimini önceden tahmin ettirebileceğini bildiren Choi ve ark. (171) da benzer şekilde lojistik regresyon analizi ile doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, 1. ve 5. dk Apgar skorunun BPD gelişiminde tek başına bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermişlerdir. Bu da BPD gelişiminde bazı risk faktörlerinin eş zamanlı bulunmasının etyopatogeneizde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Choi ve ark. (171) TAS'ta ≥ 316 pg/ml İL-6 düzeyinin %73 duyarlılık, %71 özgüllük, %58 pozitif prediktif değer, %83 negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. Toplam 7 sitokin kanda çalışılarak BPD üzerine etkilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da IL-8 ve IL-10'nun cut-off değerleri ROC analizi ile değerlendirilmiştir (172). Biz de BPD gelişiminin önceden tahmin edilmesine olanak sağlayabilmek açısından gerçekleştirdiğimiz ROC analizi ile serum ve TAS sitokinlerinin cut-off değerlerini belirledik. Aynı zamanda çalışmamızda CD11b'nin 1. ve 3. gün cut-off değerleri de ROC analizi yapılarak belirlendi. En anlamlı değerler CD11b (1. ve 3. gün), TAS İL-6 ve TAS TNF- α 'da görüldü. Bu sonuçlar yaşamın ilk gününde kan ve TAS'ta cut-off değeri üzerindeki sitokin konsantrasyonlarının BPD gelişimini önceden tahmin ettirebileceğini düşündürmektedir.

Akciğer inflamasyonu BPD gelişim patogenezi üzerinde belirgin öneme sahiptir. Sıklıkla amniyotik kavitedeki mikroorganizmalara pulmoner fetal inflamatuvar yanıt olarak başlayan akciğer inflamasyonu mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile alevlenmektedir. Bunun sonucunda da kemokinler, adhezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler ve proteazlar, anti-inflamatuvar sitokinler, reseptör antagonistleri arasında kompleks bir etkileşim ortaya çıkmaktadır (133). İnflamatuvar yaralanma ile ilişkili doku

hasarı sıklıkla pro-inflamatuvar sitokinlerin aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu sitokinler havayolu ve alveol epitel hücreleri, endotelium ve fibroblastlar gibi akciğer parankiminin çeşitli hücrelerine ek olarak havayolu ile interstisyumdaki nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler tarafından sentezlenmektedirler (133). Doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde havayollarına çok sayıda aktive nötrofilin hızlı bir şekilde göç ettiği gösterilmiş olup, prematüre bebeğin bu inflamatuvar yanıtı kontrol edememesi nedeni ile akciğer hasarının devam ettiği öne sürülmüştür (173, 174). Ayrıca, transgenik sıçanları içeren bir çalışmada, TNF- α , TGF- β , IL-6 ve IL-11 gibi çeşitli sitokinlerin artmış ekspresyonunun alveolarizasyonu engellediği gösterilmiş olup, preterm bebeklerin havayolundaki proinflamatuvar çevrenin septasyonda bozulma ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (175).

CD11b gibi adezyon moleküllerinin nötrofil ekspresyonu nötrofil aktivasyonunu takiben artmaktadır. RDS'li bebeklerde dolaşımda anlamlı şekilde daha yüksek nötrofil CD11b ekspresyonu varlığının RDS'nin erken dönemlerinde bu hücrelerin sistemik aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (176). Nötrofil CD11b molekülleri nötrofil-endotel etkileşimi için gerekli olup, endotelial hücre yaralanması ve akciğer hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (177). BPD'nin önceden tahmin edilmesi üzerinde sitokinlerin ve nötrofil aktivasyonu göstergesi olan CD11b ekspresyonunun rolünün gösterilmesi için sınırlı sayıda çalışmalar yapılmış olup, bazılarında serum bazılarında da TAS örnekleri değerlendirilmiştir. Kotecha ve ark. (121), BPD gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında, BPD gelişen olguların TAS örneklerindeki nötrofiller üzerinde artmış CD11b/CD18 ekspresyonu olduğunu belirlemişlerdir. Benzer şekilde, Sarafidis ve ark. (176), BPD gelişmeyen bebekler ile karşılaştırıldığında, BPD gelişen bebeklerde nötrofil üzerindeki CD11b ekspresyonunun anlamlı şekilde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Yapılan başka bir çalışmada ise, BPD gelişen ve gelişmeyen olgular arasında arteriyel kan örneklerinde çalışılan CD11b değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı ancak BPD gelişen olguların seri arteriyel CD18 değerlerinin BPD olmayanlara göre anlamlı şekilde düşük

olduğu bildirilmiştir (122). Aynı çalışmada, deksametazon kullanımının da CD11b ve CD18 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (122). Başka bir çalışmada da, postnatal dönemde BPD tedavisinde kullanılan deksametazon tedavisinin CD11/CD18 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (178). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan preterm bebeklerin yaşamın ilk 24. saatindeki kan CD11b düzeylerinin BPD gelişen ve gelişmeyen bebeklerde benzer olduğunu ve erken dönemdeki CD11b ekspresyonu belirlenmesinin BPD'nin öngörülmesinde yararlı olmadığı sonucuna varılmıştır (179).

Çalışmamızda ise BPD gelişen bebeklerin postnatal 1.,3.,7.,14., 21. ve 28. günlerinde alınan CD11b düzeylerinin BPD gelişmeyen bebekler ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüş olup, bu da BPD gelişiminde nötrofil aktivasyonunun önemli bir yer tuttuğunu desteklemiştir. Ancak, çalışmamıza EMR'li ve koriyoamniyonitli anne bebekleri dahil edilmediği için sistemik inflamasyondan çok pulmoner inflamasyonun BPD gelişiminde daha önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bebeklerin TAS örneklerinde CD11b 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.

Turunen ve ark.'nın (180) çalışmasında preterm bebeklerde RDS tip 1'in daha düşük T hücre sayısı ve daha fazla oranda aktive T hücresi varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Preterm bebeklerde RDS tip 1 varlığının yaşamın ilk gününde CD4 hücreler üzerinde artmış CD54 ekspresyonuyla ilişkili olduğu ve buna bağlı olarak RDS tip 1 sonrası BPD gelişen bebeklerde yaşamın ilk gününde hem CD4 hem de CD8 hücreleri üzerindeki artmış CD54 ekspresyonu ve T hücre aktivasyonu BPD gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (180). Çalışmamızda da RDS tip 1 olan preterm bebeklerde kan ve TAS IL-6 konsantrasyonlarında artış saptanmıştır. Ancak RDS tip 1 varlığı logistik regresyon analizinde BPD gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamış olup RDS tip 1 li preterm bebeklerdeki BPD gelişiminde sitokinlerin rolünün belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Nupponen ve ark. (181) RDS tip 1 olan preterm bebeklerde artmış CD11b ekspresyonu ile karakterize bir sistemik inflamatuvar reaksiyon olduğunu bildirmiş olsalarda, bunun tek başına RDS tip 1 ile mi ilişkili olduğu yada mekanik ventilasyon, surfaktan tedavisi gibi ek faktörlere mi bağlı olduğunu açıklayamamışlardır. Çalışmamızda da RDS tip 1'li preterm bebeklerde yaşamın 1, 3, 7 ve 14. günlerinde artmış CD11b konsantrasyonu saptanmış olup bunun BPD gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir.

TNF- α bakteri, mikobakteri, mantar ve parazitlere karşı olan sitokin aracılı konak defansının en önemli komponentlerinden biri olup, yapılan çalışmalarda BPD ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (133). Yapılan bir çalışmada, prematüre bebeklerin yaşamın ilk 48 ve 72. saatlerinde alınan TAS örneklerindeki artmış TNF- α konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde anlamlı olarak arttığı ve BPD'nin tahmin edilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (182). Başka bir çalışmada da, şiddetli RDS nedeni ile kaybedilen preterm bebeklerin akciğer dokularında artmış TNF- α pozitif makrofajların bulunduğu ve bunun endotel bazal membranında belirgin kayıp ve interstisiyel glikozaminoglikanlardaki yıkım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (43). Benzer şekilde, 70 prematüre bebekte, doğumdan sonraki ilk 2 saat içinde alınan TAS örneklerindeki artmış TNF- α düzeylerinin kötü pulmoner sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (183). Başka bir çalışmada da artmış TAS TNF- α konsantrasyonunun mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olduğu ve BPD gelişen bebeklerde arttığı gösterilmiştir (182). Tullus ve ark. (184) da ventile edilen prematüre bebeklerin TAS örneklerinde çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin BPD ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, TAS TNF- α konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. TNF- α 'nın primer transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) düzeyinin yaşamın ilk 3 günündeki TAS konsantrasyonlarının BPD gelişen bebeklerde gelişmeyenlerinkinden anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (185). Tersine, Bagchi ve ark. (152) ise yaşamın ilk 24 saatindeki TAS örneklerindeki TNF- α konsantrasyonunun BPD gelişimi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise postnatal ilk 24 saatte serum ve TAS

örneklerinde bakılan TNF- α konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde, BPD gelişmeyen bebeklerden anlamlı derecede yüksek olduğu ve literatürdeki çalışmaların çoğu (43, 133, 182, 183) ile uyumlu olduğu gösterildi.

IL-1, erken inflamatuvar yanıtta önemli olup, BPD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Yenidoğan sıçanlarda yapılmış bir çalışmada, perinatal dönemdeki akciğerdeki IL-1 β ekspresyonunun solunum yetmezliği ve sonrasında artmış mortalite ile ilişkili olduğu, intrauterin büyümesi normal olan sıçanların postnatal gelişiminin bozulduğu, IL-1 β 'nın alveolar septasyonu bozduğu ve distal havayollarının septalarındaki düz kas aktin ve elastin birikiminde anormalliklere neden olduğu, kapiller gelişimin bozulduğu, akciğerlerdeki VEGF üretimini inhibe ettiği ve sonuç olarak da perinatal dönemde sıçan akciğeri epitel hücrelerindeki IL-1 β ekspresyonunun klinik ve histolojik olarak BPD'ye benzer akciğer hastalığına neden olduğu gösterilmiştir (186). Yeni yapılmış bir çalışmada, yenidoğan sıçanlardaki akciğer hasarının erken döneminde artmış IL-1 α ve IL-1 β konsantrasyonları gösterilmiş olup, IL-1 aracılıklı etkinin antagonize edilmesinin akciğer hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (187). Rindfleisch ve ark. (188) yaşamın ilk haftasında akciğer lavaj örneklerinde bakılan IL-1 β antijen konsantrasyonu ile IL-1 aktivitesinin BPD gelişen bebeklerde gelişmeyenlere kıyasla belirgin olarak arttığını ve bunun nedeninin IL-1 β ile IL-1 reseptör antagonisti arasındaki dengesizlik olabileceğini öne sürmüşlerdir. Kotecha ve ark. (121) 37 prematüre bebeği içeren çalışmalarında, BPD gelişen 12 bebeğin TAS örneklerinde artmış IL-1 konsantrasyonları olduğunu bildirilmişlerdir. Benzer şekilde, TAS'daki artmış IL-1 konsantrasyonunun mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olduğu ve BPD gelişen bebeklerde arttığı gösterilmiştir (182). Tullus ve ark. (184) da ventile edilen prematüre bebeklerin TAS örneklerinde çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin BPD ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, TAS IL-1 β konsantrasyonunun BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Cayabyab ve ark. (143) doğum ağırlığı 575-1700 gram ve 24-32 GH arasında doğan 25 prematüre bebeği içeren çalışmalarında,

TAS'daki artmış IL-1 β konsantrasyonunun mekanik ventilasyon ihtiyacı, oksijen gereksinimi ve süreleri ile birlikte kötü pulmoner sonuçlar ile ilişkili olduğunu saptanmışlardır. Aynı zamanda, çeşitli çalışmalarda da artmış IL-1 konsantrasyonlarının BPD gelişen bebeklerin havayolu sekresyonlarında ve bronkoalveolar hücrelerinde saptandığı gösterilmiştir (39, 189, 190). Yeni yapılmış olan ve serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılmış olduğu bir çalışmada da, artmış serum IL-1 β düzeylerinin ÇDDA'lı bebeklerde artmış BPD ya da ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (191). Çalışmamıza benzer şekilde RDS'li bebeklerde hem kan hem de TAS sitokin konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, doğumdan hemen sonra çalışılan TAS ve serum IL-1 β düzeyinin 28. gündeki oksijen ihtiyacını belirleyici rolünün olmadığı gösterilmiştir (160). Çalışmamızda ise yaşamın ilk 24 saatinde çalışılan serum ve TAS örneklerindeki artmış IL-1 β düzeylerinin literatürle uyumlu olacak şekilde BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Literatür ve ark. (192), anti-inflamatuvar özellikleri olan, food spice turmeric hücrelerinden elde edilen curcumin kullanarak deneysel bir çalışma yapmışlardır. BPD riski taşıyan küçük prematüre bebeklerin bronkoalveolar lavaj sıvısı hücre kültürlerinin lipopolisakkaritle aktivasyonu ile 12 saat içinde artan TNF- α , IL-1 β ve IL-8 protein ekspresyonları 20 mikromolar curcumin ile TNF- α haricinde inhibe edilebildiği gösterilmiş ve potansiyel tedavi modeli olarak gündeme getirilmiştir.

Başka bir pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın da RDS ve BPD'si olan bebeklerin yaşamın ilk gününde alınan TAS örneklerinde artmış konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir (150, 151). Munshi ve ark. (42) 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 ve ark. (152) da BPD gelişen bebeklerin AC 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 (182). Tullus ve ark. (184) 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. Ayrıca, artmış IL1 β /IL6 oranlarının da BPD risk faktörleri ve özellikle Ureaplasma urealyticum kolonizasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (191). Ambalavanan ve ark. (193) da artmış serum IL-6 düzeylerinin ÇDDA'lı bebeklerdeki artmış BPD ya da ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sarafidis ve ark. (176) da, yaşamın ilk 24 saatindeki artmış plazma IL-6 konsantrasyonunun BPD gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Tersine, toplam 7 sitokin serum düzeylerinin BPD gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, Vento ve ark. (194), yaşamın ilk günündeki IL-6 konsantrasyonunun BPD gelişen ve gelişmeyen olgular arasında farklılık göstermediğini, ancak BPD gelişen bebeklerin 3. ve 5. günde alınan serum IL-6 konsantrasyonlarının BPD gelişmeyenlerden anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olacak şekilde serum ve TAS örneklerindeki artmış IL-6 düzeylerinin BPD gelişen bebeklerde anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Ancak, RDS'li bebeklerde hem kan hem de TAS sitokin konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, doğumdan hemen sonra çalışılan TAS ve serum IL-6 düzeyinin 28. gündeki oksijen ihtiyacını belirleyici rolünün olmadığı gösterilmiştir (160). Sonuç olarak bu farklı bulgular çalışmaların yapılma şekillerindeki, çalışma yöntemlerindeki sitokinlerin çalışıldığı materyallerdeki ve çalışma kohortlarındaki farklılıklar ile ilişkili olabilir.

Neonatal akciğer hasarında, inflamasyonu ve fibrozisi uyaran çeşitli faktörlerin kompleks etkileşiminin rol oynadığı bilinmektedir. Aynı zamanda BPD'deki akciğer inflamasyonunun erişkinlerdeki astımdaki inflamasyonla benzer özellikler taşıdığı gösterilmiştir (106, 195). Viscardi ve ark. (106), nötrofil aktivasyonunu önleyen ve akciğerdeki mast hücrelerini stabilize eden

kromolin sodyum profilaktik tedavisinin prematüre bebeklerde TAS IL-8 ve TNF- α konsantrasyonlarının azaltarak ve anti-inflamatuvar özellikler göstererek BPD gelişimini azalttığını göstermişler ve prematüre bebeklerin TAS örneklerindeki proinflamatuvar sitokin artışının BPD gelişimini arttırdığını göstermişlerdir.

Proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokinler arasında proinflamatuvar sitokinlerin lehine olan dengesizliğin akciğer hasarının mekanizmasında rol oynadığı ve anti-inflamatuvar özellikler gösteren maddelerin BPD gelişimini önlediğine inanılmaktadır. Anti-inflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-10'un; TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 üretimini inhibe ederek ve IL-1 reseptör antagonistinin düzenlemesini arttırarak AC'in hasarlanmasını önlediği düşünülmektedir (196). Yeni yayınlanmış bir çalışmada, IL-10'un yenidoğanlardaki antiinflamatuvar etkisinin esas olarak proinflamatuvar sitokin inhibisyonu aracılığı ile olduğu bildirilmiştir (197). Yaşamın ilk 4 gününde term bebeklerin havayolu sekresyonlarındaki IL-10 konsantrasyonları ölçülebilir düzeyde olsa da, preterm bebeklerinkinde ölçülememektedir. Bunun nedeninin term bebekler ile karşılaştırıldığında preterm bebeklerin akciğer makrofajlarının IL-10 üretememesi olduğu düşünülmektedir (198). Ancak, literatürde IL-10'un preterm bebeklerdeki BPD gelişimindeki rolü ile ilgili sınırlı sayıda ve çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (199). Yeni yapılan bir çalışmada ise yaşamın ilk günündeki artmış kan IL-10 düzeyinin BPD gelişiminin tahmin edilmesinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (172). Ambalavano ve ark. (193) da yaşamın ilk 3 günündeki artmış IL-10 düzeyinin BPD ve/veya ölüm ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Vento ve ark.'nın (194), 7 sitokin serum düzeylerinin BPD gelişimi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, postnatal 1. gündeki serum IL-10 düzeyinin BPD gelişen ve gelişmeyen bebekler arasında farklılık göstermediğini, ancak 3. ve 5. günlerdeki serum IL-10 konsantrasyonunun BPD gelişenlerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bunun tersine Beresford ve ark. (200) yaşamın ilk günündeki TAS örneklerindeki IL-10 konsantrasyonunun BPD gelişenlerle karşılaştırıldığında, BPD gelişmeyenlerde anlamlı şekilde daha

yüksek olduğunu, ancak 4. günde de daha düşük olduğunu bulmuşlardır. 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 (201). Benzer şekilde başka çalışmalarda da BPD gelişen bebeklerin havayolu örneklerinde azalmış IL-10 konsantrasyonları bildirilmiştir (48, 202). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde, BPD gelişen prematüre bebeklerin yaşamın ilk 24 saatindeki TAS ve kan IL-10 düzeylerinin BPD gelişmeyenlerinkinden anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak, IL-10'un BPD patofizyolojisi üzerine olan etkisinin açığa çıkarılması gerekmektedir (199). Bunun yanı sıra, BPD gelişen ve gelişmeyen prematüre bebeklerin TAS örneklerindeki anti-inflamatuvar özellikler taşıyan IL-4 ve IL-13 konsantrasyonlarının akut AC hasarı sırasında artmadığı gösterilmiş olup (203), bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm bu bulgular ışığında ve bilgilerimize göre bu çalışma yaşamın ilk gününde hem TAS hem de kanda ölçülen sitokin konsantrasyonları ile birlikte kanda bakılan nötrofil aktivasyon belirteci olan CD11b'nin BPD gelişimini önceden tahmin edilebileceğini gösteren ilk çalışmadır. Sonuç olarak çalışmamızda yaşamın ilk gününde TAS ve kanda çalışılan artmış proinflamatuvar ve azalmış anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinin preterm bebeklerdeki BPD gelişimini öngördürebileceği saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda BPD gelişimini önceden tahmin etmek amacıyla çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin kan ve TAS cut-off değerleri ile birlikte kan CD11b cut-off 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 ÇDDA'lı prematüre bebeklerdeki BPD ve/veya ölümün önlenmesinde yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu amaçla daha fazla prematüre bebekte, hem serum hem de TAS'ta BPD patogenezinde

suçlanan tüm sitokinlerin çalışıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri. Cilt I. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 296-431.
2. Bennet F, Robinson N, Sells C. Growth and development of infants weighing less than 800 grams at birth. Pediatrics 1983;71:319-25.
3. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (editörler.). Neonatoloji. Ankara: Neonatoloji Derneği; 2004. 123-29.
4. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiyoloji of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2004;9:429-35.
5. Howse JL. Foreword: march of Dimes commitment to solving the problem of prematurity. Pediatr Perinat Epidemiol 2001;15:1-2.
6. Bayram N. Riskli pretermelerde transport edilen ve edilmeyen grupların morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul; Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi: 2006.
7. DeLemos R, Wolfdorf J, Nachman R. Lung injury from oxygen toxicity in lambs. Anesthesiology 1969;30:609-18.
8. Stoll BJ, Kliegman RM. The high-risk infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of pediatrics. 16th edition. USA: W.B.Saunders Company; 2000. 477-85.
9. Geary M, Lamont RF. Prediction of preterm birth. In: Elder GM, Romero R, Lamont RF (eds). Preterm Labor. NY: Churchill Livingstone; 1997. 51-65.
10. Allen MC. Outcome and follow-up of high-risk infants HW Taeusch, RA Ballard (Eds.). Avery's Diseases of the Newborn . 7th edition. WB Saunders Company, Philadelphia-U.S.A; 1998. 413-28.
11. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB. Outcome among surviving very low birth weight infants: A metaanalyses. Arch Dis Child 1991;66:204-11.
12. Hammeramn C. Patent ductus arteriosus. Clin Perinatol 1995;22:457-77.
13. Koç E. Yeni Bronkopulmoner Displazi. T Klin J Ped. 2004; 2: 396-402.
14. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. N Engl J Med 1967;276:357-68.
15. Pusey VA, Macphersin RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged artificial ventilation of the newborn infant. Can Med Assoc J 1969;100:451-57.
16. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J Pediatr 1995;126:605-10.

17. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
18. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
19. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128:470-78.
20. Sarıcı Ü. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
21. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1632-9.
22. American Academy of Pediatrics and Canadian Pediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-38.
23. Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Clin pediatr.* 2002;41:77-85
24. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008;6:66-71.
25. Smith J, Kling S, Gie RP, et al. Bronchopulmonary dysplasia in infants with respiratory distress syndrome in a developing country: A prospective single centre-based study. *Eur J Pediatr* 1996;155:672-7.
26. Hansen T, Corbet A. Chronic lung disease. In: Taesch HW, Ballard RA (eds) *Avery's Diseases of the Newborn*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 634-44.
27. Bancalari E. Epidemiology and risk factors for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *NeoReviews*. 2000;1:e2-e5.
28. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003;8:1-8.
29. Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res.* 2000;1:109-15.
30. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
31. Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976;82:241-64.
32. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr.* 1991;119:285-92.
33. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic lung disease. In: . Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG (eds). *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 509-31.

34. Bancalari EH. Neonatal chronic lung disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. 7th edition. St.Louis: Mosby; 2002. 1057-70.
35. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003;8:39-49.
36. Berger HM, Molicki JS, Moison RM, Van Zoeren-Grobben D. Extracellular defence against oxidative stress in the newborn. *Semin Neonatol* 1998;3:183-90.
37. Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991;29:292-6.
38. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001;79:205-9.
39. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:466-72.
40. Kültürsay N. Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı-perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:299-307.
41. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. 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;93:712-8.
42. 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.
43. Murch SH, Costelloe K, Klein NJ, et al. Mucosal tumor necrosis factor-alpha production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1996;40:484-9.
44. Inwald DP, Costelloe K, Murch SH. High concentrations of GRO-alpha and MCP-1 in bronchoalveolar fluid of infants with respiratory distress syndrome after surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F234-5.
45. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:29-38.
46. Groneck P, Schmale J, Soditt V, et al. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:331-8.
47. Narimanbekov IO, Rozycki HL. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res* 1995;21:239-54.
48. 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.
49. Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced pro-inflammatory and anti inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002;3:5.
 50. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983;72:656-66.
 51. Merritt TA, Stuard ID, Puccia J, et al. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981;98:949-56.
 52. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:9-17.
 53. Johnson JW, Mitzner W, Beck JC, et al. Long-term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141: 1053-64.
 54. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
 55. 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.
 56. Greenough A. Chronic lung disease. In: Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (eds). *Neonatal respiratory disorders*. 1st edition. London= Arnold, The Hodder Headline Group; 1996:393-425.
 57. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003;8:19-27.
 58. Nickerson BG, Taussig LM. Family history of asthma in infants with BPD. *Pediatrics* 1980;65:1140.
 59. Smith JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1981; 68: 336-40.
 60. Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL. Effects of low protein diets or feed restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity. *J Nutr* 1985;115:726-32.
 61. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995;95:120-5.
 62. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:51-62.
 63. Aksin F. Respiratory tract disorders in the fetus and neonate. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds). *Textbook of fetal and perinatal pathology*. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1991. 666-71.
 64. Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds).

- Neonatal-Perinatal Medicine. 7th edition. St.Louis: Mosby; 2002. 1001-11.
65. Shekhawat PS, Lance Vfong, Mitwalsky J, Yu VYH. Spectrum of clinical and cardiac dysfunction in BPD: Early prediction of long term morbidity. *J Perinatol* 1997;17:95-100.
 66. Eber E, Zach EE. Long term sequelare of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease infancy). *Thorax* 2001;56:317-23.
 67. Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995;22: 429-56.
 68. Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:174-80.
 69. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in premature infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000104.
 70. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-lowbirth- weight infants. *N Engl J Med* 2002;3479:643-52.
 71. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002;347:633-42.
 72. Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van der Auwera JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr* 2003;162:219-26.
 73. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
 74. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, et al. Early bubble CPAP and outcomes in ELBW premature infants. *J Perinatol* 2003;23:195-9.
 75. De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of premature infants. *J Paediatr Child Health* 2001;37:161-7.
 76. Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, et al. Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1054-62.
 77. Van Marter LJ, Allred EN, Pagona M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
 78. Finer L, Leone T. Oxygen Saturation Monitoring for the Preterm Infant: The Evidence Basis for Current Practice. *Pediatr Res* 2009;65:375-80.
 79. Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:541-62.
 80. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1233-9.

81. Billeaud C, Piedboeuf B, Chessex P. Energy expenditure and severity of respiratory disease in very low birth weight infants receiving long-term ventilatory support. *J Pediatr* 1992;120:461-4.
82. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:44-52.
83. Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, et al. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1999;103:610-8.
84. Clark PL, Ekekezie II, Kaftan HA, et al. Safety and efficacy of nitric oxide in chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2002; 86: F41-5.
85. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
86. Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1066-7.
87. Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F185-90.
88. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001453.
89. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3.
90. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;3: CD001817. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001817.
91. Taşkın E, Özlü F, Özcan K, Satar M, Yapıcıoğlu H, Narlı N. Bronkopulmoner Displazi'de yeni gelişmeler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2008; 22:245-54.
92. Henderson-Smart DJ, Ster P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD000140.
93. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. Update of Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000139. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD000139.
94. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112-21.
95. De Boeck K, Smith J, Van Lierde S, Devlieger H. Response to Bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 1998;157:75-9.
96. Chambers HM, van Velzen D. Ventilator-related pathology in the extremely immature lung. *Pathology* 1989;21:79-83.

97. Downing GJ, Kilbride HW. Evaluation of airway complications in high-risk premature infants: application of flexible fiberoptic airway endoscopy. *Pediatrics* 1995;95:567-72.
98. Davis GM, Nguyen HN, Faucher D. Respiratory responses to salbutamol and dexamethasone in BPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:566-9.
99. Finner NN, Craft A, Vaucher YE, Clark RH, Sola A. Postnatal steroids: short term gain, long term pain. *J Pediatr* 2000; 137: 9-13.
100. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:83-91.
101. Riva MA, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone treatment. *J Neurochem* 1995;64:2526-33.
102. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000174.
103. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
104. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004213.
105. Yuksel B, Greenough A. Ipratropium bromide for symptomatic preterm infants. *Eur J Pediatr* 1991;150:854-7.
106. Viscardi RM, Hasday JD, Gumpfer KF, et al. Cromolyn sodium prophylaxis inhibits pulmonary proinflammatory cytokines in infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1523-9.
107. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care* 2009;54:1252-62.
108. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı (Bronkopulmoner displazi). Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*. Ankara: Neonatoloji Derneği; 2004. 495-9.
109. Prevention and control of influenza: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR* 2001;50:1-48.
110. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health* 2000;36:422-7.
111. Deree J, Lall R, Melbostad H, et al. Neutrophil Degranulation and the Effects of Phosphodiesterase Inhibition, *J Surg Res* 2006;133:22–8.
112. Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology* 2003;32:82–104.
113. Nair, S, Zingde, SM. Adhesion of Neutrophils to Fibronectin: Role of the CD66 Antigens. *Cell Immunol.* 2001;208:96–106.

114. Ruchaud-Sparagano MH, Stocks SC, Turley H, Dransfield I. Activation of neutrophil function via CD66: Differential effects upon beta 2 integrin mediated adhesion, *Br J Haematol* 1997;98:612-20.
115. Granchi D, Cenni E, Verri E, Ciapetti G, Gamberini S. Flowcytometric analysis of leukocyte activation induced by polyethyleneterephthalate with and without pyrolytic carbon coating, *J Biomed Mater Res* 1998;39:549-53.
116. Barclay AN, Brown MH, Aka L, et al. *The Leucocyte Antigen Facts Book*. 2th edition. Academic Press. San Diego; 1997.
117. Li N, Halden G, Hjerdahl P. A whole-blood flow cytometric assay for leukocyte CD11b expression using fluorescence signal triggering, *Eur J Haematol* 2000;65:57-65.
118. Latger-Cannard V, Besson I, Doco-Lecompte T, Lecompte TA. Standardized procedure for quantitation of CD11b on polymorphonuclear neutrophil by flow cytometry: potential application in infectious diseases. *Clin Lab Haematol* 2004;26:177-86.
119. Brom J, Koller M, Schluter B, et al. Expression of the adhesion molecule CD11b and polymerization of actin by polymorphonuclear granulocytes of patients endangered by sepsis. *Burns* 1995;21:427-31.
120. Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y, et al. Neutrophil CD11b expression as diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *J Pediatr* 1998;132: 445-51.
121. Kotecha S, Silverman M, Shaw RJ, et al. Soluble L-selectin in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants who develop chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F143-7.
122. Ballabh P, Simm M, Kumari J, et al. Neutrophil and monocyte adhesion molecules in bronchopulmonary dysplasia, and effects of corticosteroids. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F76-83.
123. Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE (ed). *Fundamental immunology*. 3rd edition. New York: Raven Press Ltd; 1993. 801-35.
124. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Sites DP, Terr AT (eds). *Basic and clinical immunology*. 7th edition. California: Appleton and Lange; 1991. 78-101.
125. Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar-Guotemez A. Cytokines and the immun response. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:597-623.
126. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye giriş*. 3. basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 72-83.
127. Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001;108:E61.
128. Kreuger M, Nauck MS, Sang S, et al. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate* 2001;80:118-23.

129. Akira S, Kishimoto T. IL-6 and TNF in acute phase response and viral infection. *Immunol Rev* 1992;127:25-50.
130. Howard MC, Miyajima A, Coffman R. T cell derived cytokines and their receptors. In: Paul WE (ed). *Fundamental immunology*. 3rd edition. New York: Raven Press Ltd; 1993. 763-800.
131. La Pine TR, Hill HR. Immunomodifiers applicable to the prevention and management of infectious diseases in children. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Spect WT, Wold ER (eds). *Advances in pediatric infectious diseases*. Chicago: Mosby Year Book; 1994. 36-43.
132. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002;22:106-32.
133. Bose CL, Dammann CEL, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonata. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F455-61.
134. Watts CL, Fanaroff AA, Bruce MC. Elevation of fibrinogen levels in lung secretions of infants with respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;120:614- 620.
135. Lee F, Sosenko IRS, Gerdes J. *Fetal And Neonatal Physiology*. 2nd Ed. W.B.Saunders Company. Philadelphia; 1998. 1175-88.
136. Buron E, Garrote JA, Arranz E, et al. Markers of pulmonary inflammation in tracheobronchial fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. *Immunopathol* 1999;27:11-7.
137. Inwald DP, Costeloe K, Murch SH. High concentrations of GRO- α and MCP-1 in bronchoalveolar fluid of infants with respiratory distress syndrome after surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F234-5.
138. Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and neonatal physiology*. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 1967-79.
139. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-30.
140. Le J, Vilcek J. Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987;56:234-48.
141. Mahieu LM, De Dooy JJ, Ieven MM, et al. Increased levels of tumor necrosis factor- α and decreased levels of interleukin-12 p70 in tracheal aspirates, within 2 hrs after birth, are associated with mortality among ventilated preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:682-9.
142. Daikoku NH, Kaltreider NF, Khouzami A, Spencer M, Johnson JW. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor. Maternal endometritis risks. *Obstet Gynecol* 1982;59:13-20.

143. Cayabyab RG, Jones CA, Kwong KY, et al. Interleukin-1beta in the bronchoalveolar lavage fluid of premature neonates: a marker for maternal chorioamnionitis and predictor of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:205-11.
144. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989;74:1-10.
145. Dinarello CA. IL-1 and TNF. In: Lachman PJ, Peters DK, Rosen FS, Walport MJ (eds). *Clinical aspects of immunology*. 5th edition. Boston: Blackwell Scientific Publication; 1993. 1:267-313.
146. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990;11:443-9.
147. Girardin EP, Berner ME. Serum TNF in newborns at risk for infections. *J Pediatr* 1990;149:645-7.
148. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:496-8.
149. Sullivan JS, Kilpatrick L, Castarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992;120:510-5.
150. Murch SH, Costeleo K, Klein NJ, MacDonald TT. Early production of macrophage inflammatory protein 1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res* 1996;40:490-7.
151. Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silberman M, Shaw RJ. Increase in interleukin (IL)-1 beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res* 1996;40:250-6.
152. 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.
153. Romero R, Yoon BH, Mazar M, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:805-16.
154. Tsuda A, Ikegami T, Hirano H, et al. The relationship between amniotic fluid interleukin-6 concentration and histologic evidence of chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77:515-20
155. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th edition. UK: Mosby Ltd; 2001.
156. Mosmann T. Cytokines and immune regulation Rich RR, Flesher TA, Schwatz BD, Shearer WT, Strober W (eds.). *Principles and Practice. Clin Immunol*. Mosby Ltd. Missouri. 1996;217-30.
157. Mukaido N, Horado A, Matsushimo K. A novel leukocyte chemotactic and activating cytokine, interleukin-8 (IL-8). *Cancer Treat Res*. 1995;80:261-86.
158. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of Mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170:2081-95.

159. Jones CA, Cayabyab RG, Keong KYC, Stotts C, Wong B, Hamdan H. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Ped Res* 1996;39:966-75.
160. 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.
161. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103:273-7.
162. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986;33:179-201.
163. International Committee for Classification of ROP= An international classification of retinopathy of prematurity. II. The Classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906.
164. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
165. 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.
166. Yip YY, Tan KL. Bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *J Pediatr Child Health* 1991;27:34-8.
167. Kul M, Saldır M, Gülgün M, ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde respiratuvar distres sendromu tanısıyla takip edilen düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47: 290-3.
168. Yurttutan S. Bronkopulmoner Displazili Hastaların Kısa ve Uzun Süreli İzlemi. (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2009.
169. Kavuncuoğlu S, Aldemir EY, Altuncu E, ve ark. Bronkopulmoner displazili hastalarımızın uzun dönem izleminde somatik büyüme, akciğer sorunları ve nörogelişimsel özelliklerinin irdelenmesi. *Türk Ped Arş* 2008;43:17-23.
170. Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen AT. Prematüre Retinopatisi ile Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki Güncel Pediatri 2008; 6:47-52.
171. Choi CW, Kim BL, Kim HS, et al. Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: A predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2006;95:38-43.
172. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, et al. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2009;154:39-43.
173. Arnon S, Grigg J, Silverman M. Pulmonary inflammatory cells in ventilated preterm infants: effect of surfactant treatment. *Arch Dis Child* 1993;69:44-8.

174. Ghezzi F, Gomez R, Romero R, et al. Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78:5-10.
175. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Ped Res* 1999;46:641-3.
176. Sarafidis K, Drossou-Agakidou V, Kanakoudi-Tsakalidou F, et al. Evidence of early systemic activation and transendothelial migration of neutrophils in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:214-9.
177. Fujita H, Morita I, Murota S. A Possible mechanism for vascular endothelial cell injury elicited by activated leukocytes: a significant involvement of adhesion molecules, CD11b/CD18, and ICAM-1. *Arch Biochem Biophys* 1994;309:62-9.
178. Filep JG, Delalandre A, Payette Y, et al. Glucocorticoid receptor regulates expression of L-selectin and CD11b/CD18 on human neutrophils. *Circulation* 1997;96:295-301.
179. Turunen R, Nupponen I, Siitonen S, Repo H, Andersson S. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:448-54.
180. Turunen R, Vaarala O, Nupponen I, et al. Activation of T cells in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Neonatology* 2009;96:248-58.
181. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S, et al. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2002;110:36-41.
182. Jónsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF alpha and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F198-201.
183. 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.
184. Tullus K, Noack GW, Burman LG, et al. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluids from ventilator treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 1996;155:112-6.
185. 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:F36-9.
186. Bry K, Whitsett JA, Lappalainen U. IL-1beta disrupts postnatal lung morphogenesis in the mouse. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36:32-42.

187. Johnson BH, Yi M, Masood A, et al. A critical role for the IL-1 receptor in lung injury induced in neonatal rats by 60% O₂. *Pediatr Res* 2009;66:260-5.
188. Rindfleisch MS, Hasday JD, Taciak V, Broderick K, Viscardi RM. Potential role of interleukin-1 in the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:365-73.
189. Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr* 1996;155:S14.
190. Brus F, Van Oeveren W, Okken A, Bambang Oetomo S. Activation of the plasma clotting, fibrinolytic, and kinin-kallikrein system in preterm infants with severe idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994;36:647-53.
191. Patterson AM, Taciak V, Lovchik J, et al. Ureaplasma urealyticum respiratory tract colonization is associated with an increase in interleukin 1-beta and tumor necrosis factor alpha relative to interleukin 6 in tracheal aspirates of preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:321-8.
192. Lterat A, Su F, Norwicki M, et al. Regulation of proinflammatory cytokine expression by curcumin in hyaline membrane disease. *Life Sci* 2001;70:253-67.
193. 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.
194. Vento G, Capoluongo E, Matasa PG, et al. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 2006;32:723-30.
195. Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, et al. Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:958-67.
196. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:354-62.
197. Citarella BV, Miskolci V, Vancurova I, Davidson D. Interleukin-10 versus dexamethasone: effects on polymorphonuclear leukocyte functions of the newborn. *Pediatr Res* 2009;65:425-9.
198. Blahnik MJ, Ramanathan R, Riley CR, Minoo P. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and IL-10 production by lung macrophages from preterm and term neonates. *Pediatr Res* 2001;50:726-31.
199. 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.
200. Beresford MW, Shaw NJ. Detectable IL-8 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 2002;52:973-8.
201. Mc Colm JR, Stenson BJ, Biermasz N, et al. Measurement of interleukin-10 in bronchoalveolar lavage from preterm ventilated infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F156-9.

- 202.** 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 Paediatr* 2000;89:1375-80.
- 203.** Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Interleukin-4 and 13 concentrations in infants at risk to develop bronchopulmonary dysplasia. *BMC Paediatr* 2003;3:8.

EKLER

EK-1: Simgeler ve Kısaltmalar

BPD	: Bronkopulmoner displazi.
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı.
NCPAP	: Nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı.
PDA	:Patent duktus arteriyozis.
PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç.
RDS	: Respiratuvar distres sendromu.
SGA	: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı.
TAS	: Trakeal aspirasyon sıvısı
GH	: Gestasyonel hafta
DA	: Doğum ağırlığı
MFI	: Mean fluorescence intensity
TNF	: Tümör nekrozis faktör
IL	: İnterlökin
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
İDDDA	: İleri derece düşük doğum ağırlığı
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
NEK	: Nekrotizan enterokolit
ROP	: Prematüre retinopatisi
İVK	: İntraventricüler kanama
PVL	: Periventricüler lökomalazi
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
PPV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
TGF	: Transforming büyüme faktörü

ICAM	: İntraselüler adezyon molekülü
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein
NO	: Nitrik oksit
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
CP	: Serebral palsy
FEV	: Zorlu ekspiratuvar hacim
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
NK	: Natural killer
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
IFN	: İnterferon
TH₂	: T Helper 2
UÜTF	: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
IC-ROP	: Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflaması
IVF	: İn vitro fertilizasyon
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
DM	: Diyabetes mellitus
NF-κ	: Nükleer faktör kapp

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem eğitimimde hemde tez aşamasında büyük emekleri geçen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Nihat SAPAN'a;

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde çok büyük katkısı olan kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL'a;

Uzmanlık eğitimimde ve tez aşamasında devamlı desteğini gördüğüm değerli hocam sayın Prof. Dr. Şebnem Sara Kılıç'a;

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları çok olan tüm hocalarım ve uzmanlarıma;

Asistanlığım süresince ve tez aşamaları esnasında her konuda yardımını esirgemeyen çok değerli abim olan Uz. Dr. Merih ÇETİNKAYA'ya;

Tez aşamasında çok büyük emekleri geçen sayın Uz. Dr. Taner ÖZGÜR, sayın Uzman Dr. Hilal ÖZKAN ve sayın Uz. Dr. Gülin ERDEMİR'e;

Bu çalışmamızda büyük destekleri olan sayın Doç. Dr. Ferah BUDAK ve İmmünoloji laboratuvarı tüm çalışanlarına;

Desteklerinden dolayı başta Dr. Okan AKACI, Dr. Mehmet AĞIN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Devamlı desteklerinden dolayı çok değerli aileme içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Bülent KAYIK

ÖZGEÇMİŞ

- Adı soyadı** : Bülent KAYIK
- Doğum yeri ve tarihi** : Nusaybin- 07.08.1977
- Bitirdiği okullar** : Nusaybin Atatürk İlkokulu (1981-1986)
Nusaybin Ortaokulu (1986-1989)
Nusaybin Lisesi (1989-1992)
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (1996-2002)
- Görev yaptığı yerler** : Mardin Ortaköy Sağlık Ocağı (2002)
Nusaybin Akarsu Sağlık Ocağı (2002-2003)
Nusaybin 2 Nolu Sağlık Ocağı (2003-2004)
- Üyesi olduğu dernekler** : Milli Pediatri Derneği