

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

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞEN
PREMATÜRELERDE SERUM CC16 VE BAL SIVISINDA TGF
 β -1, KASPAZ-3, 8, 9 DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehtap DURUKAN TOSUN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN

Doç. Dr. Saadet AKARSU

Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında, gerekli tüm yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, karşılaştığım problemlerin çözümünde engin deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN'e,

Tez konusunun belirlenmesinden örneklerin toplanmasına kadar her aşamada yanımda olan hocam Yrd. Doç. Dr. Erdal Taşkın'a,

Benim için öncelikle iyi bir dost olan, her konuda tecrübe ve desteğini hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocam Doç. Dr. Saadet Akarsu'ya,

Asistanlığım süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ başta olmak üzere, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Doç. Dr. Yaşar DOĞAN, Doç. Dr. Yaşar ŞEN, Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE, Yrd. Doç. Dr. Mehmet KILIÇ'a,

Örneklerin toplanması esnasında destek veren Uzm. Dr. Kenan ÖZCAN'a, Örneklerin çalışılmasında emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Necmiye CANACANKATAN ve asistanı Oğuz Emre GÜL'e,

İstatistiklerin yapılmasındaki desteğinden dolayı Uzm. Dr. Selçuk İLHAN'a

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

Tüm hayatım boyunca yanımda olan anneme ve kardeşlerime ve son olarak eşime ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Proje No:1928

FÜBAP tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Son yıllarda tıpta kullanılan teknolojilerin ilerlemesi ve yenidoğan yoğun bakım tedavilerindeki yüz güldürücü gelişmeler nedeniyle erken doğan bebeklerin yaşama oranları artmıştır. Buna paralel olarak prematür doğumların uzun dönem komplikasyonlarından olan bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında da artış olmuştur. Ancak bu antitenin erken tanınmasını sağlayarak tedaviyi yönlendirecek belirteçler henüz tanımlanamamıştır. Bu amaçla, bu çalışmada BPD gelişimi ile Klara hücre salgılatıcı protein (CC16), transforming growth faktör beta-1 (TGF- β_1), kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı ve bu belirteçlerin erken dönem belirteci olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın altında prematüre doğan ve entübe edilen bebeklerden yaşamın 1, 3, 14 ve 28. günlerinde bronkoalveolar lavaj ve serum örneği alınmıştır. Bunlardan çalışma kriterlerine uygun olan BPD gelişen 21 ve gelişmeyen 20 bebek olmak üzere toplam 41 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Klara hücre salgılatıcı protein düzeyleri kontrol grubuna göre hasta grubunda tüm zamanlarda yüksek olarak bulunmuştur. Gruplar arasında 14. gün ve 28. gündeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Transforming growth faktör beta-1 hasta grubunda yaşamın 1. ve 3. gününde kontrol grubuna göre yüksek izlenmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Kaspazlarda, 1. gün değerleri hasta ve sağlam gruplarda benzer değerlerde iken üçüncü gün sonuçlarına bakıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmada CC16 ve TGF- β_1 düzeylerinin hasta grubunda tüm zamanlarda yüksek olduğu görülmüştür. Bronkopulmoner displazi gelişiminde rolü olduğu kabul gören apoptozisin özellikle ekstremsel yolak üzerinden artmış olduğu anlaşılmıştır.

Sonuçta; CC16, TGF- β_1 ve kaspazların, BPD gelişiminin belirlenmesinde ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi, CC16, TGF- β , kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9

ABSTRACT

SERUM LEVELS OF CC16 AND BAL FLUID LEVELS OF TGF β -1, CASPASE-3, 8, 9 IN PREMATURE INFANTS WHO DEVELOP BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

In recent years survivals of premature infants are increased because of the medicine techniques and treatments in newborn intensive care unit get better. Nevertheless bronchopulmonary dysplasia (BPD) frequencies are increased. However the markers that direct the treatments are not defined yet. In this study the relationships between clara cell secretory protein (CC16), transforming growth factor beta-1 (TGF- β_1), caspase-3, caspase-8 and caspase-9 levels are investigated.

In this study, bronchoalveolar lavage and plasma specimens are taken at 1st, 3rd, 14th and 28th days in premature infants who are intubated and born under 32nd gestational weeks, 41 cases are included into this study (21 cases had BPD, 20 cases in control group).

Clara cell secretory protein levels are found higher in BPD group than control group in all times. The difference between 14th and 28th days are found significant statistically ($p < 0.05$). Transforming growth factor beta-1 levels are found higher in BPD group than control group at 1st and 3th days ($p < 0.05$). Caspase levels are found same in patient group and control group at 1st day. But in 3rd day caspase levels are found higher in BPD group and there is a statistical significance ($p < 0.05$).

Clara cell secretory protein and TGF- β_1 levels are found higher in all groups. Apoptosis that plays role in the development of BPD is increased especially in extrinsic pathway.

Finally, we found that CC16 and TGF- β_1 and caspase levels can determine in formation of BPD and can be useful in development of new treatment methods.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, CC16, TGF- β_1 , Caspase-3, Caspase-8 and Caspase-9

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Bronkopulmoner Displazi	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Görülme sıklığı	3
1.1.3. Fiziopatoloji	5
1.1.3.1. Hasarın Oluşumu	6
1.1.4. Etiyoloji	8
1.1.4.1. Prematürite / immatürite	10
1.1.4.2. Mekanik ventilasyon (hacim/basınç travması);	10
1.1.4.3. Hiperoksi ve antioksidan sistemlerin yetersizliği	11
1.1.4.4. İnflamasyon-infeksiyon:	12
1.1.4.5. Doğum öncesi faktörler	14
1.1.4.6. Patent duktus arteriozus	14
1.1.4.7. Genetik faktörler	14
1.1.4.8. Diğer Etkenler	15
1.1.5. Korunma	15
1.1.5.1. Doğum öncesi önlemler	15
1.1.5.2. Doğum sonrası önlemler	16
1.1.6. Klinik bulgular ve prognoz	18
1.1.7. Tedavi	18
1.1.7.1. O ₂ tedavisi	18

1.1.7.2. Mekanik ventilatör kullanımı	19
1.1.7.3. Steroid kullanımı	19
1.1.7.4. Diüretikler ve sıvı tedavisi	20
1.1.7.5. Beslenme	20
1.1.7.6. Bronkodilatörler, pulmoner vazodilatörler ve diğer ilaçlar	21
1.1.8. İzlem	22
1.2. Klara Hücre Salgılatıcı Protein	23
1.3. Transforming Growth Faktör Beta	24
1.4. Apoptozis ve Kaspazlar	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Apoptozis Belirteçlerinin İncelenmesi	33
2.1.1. Kaspaz-3 Enzim Aktivitesi Ölçüm Yöntemi	33
2.1.2. Kaspaz-8 Enzim Aktivitesi Ölçüm Yöntemi	34
2.1.3. Kaspaz-9 Enzim Aktivitesi Ölçüm Yöntemi	34
2.2. CC16 Düzeylerinin Ölçümü	34
2.3. TGF- β_1 Düzeylerinin Ölçümü	35
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	35
3. BULGULAR	36
4. TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	57
6. EKLER	73
7. ÖZGEÇMİŞ	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bronkopulmoner displazinin sınıflandırılması	4
Tablo 2. Eski ve yeni bronkopulmoner displazinin özellikleri	6
Tablo 3. Bronkopulmoner displazinin klinik skorlaması	19
Tablo 4. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri-1	32
Tablo 5. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri-2	33
Tablo 6. Hasta grubu ve kontrol grubunun 1. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri	36
Tablo 7. Hasta grubu ve kontrol grubunun 3. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri	37
Tablo 8. Hasta grubu ve kontrol grubunun 14. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri	37
Tablo 9. Hasta grubu ve kontrol grubunun 28. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri	38
Tablo 10. Parametrelerin hasta ve kontrol grubunda günlere göre değişimi	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bronkopulmoner displazinin patogenezi	9
Şekil 2. Bronkopulmoner displazinin etiyopatogenezi	11
Şekil 3. Apoptozisin mekanizması	27
Şekil 4. Apoptozis ve yolakları	28
Şekil 5. Akciğerlerde apoptozis	29
Şekil 6. CC16 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda günlere göre değişimi	38
Şekil 7. TGF- β_1 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda günlere göre değişimi	39
Şekil 8 . Hasta grubunda kaspazların günlere göre değişimi	40
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunda 3. günde kaspaz düzeyleri	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
Apaf-1	: Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BPD	: Bronkopulmoner displazi
C5a	: Kompleman C5a (anaflatoksin)
CC16	: Clara cell secretory protein-klara hücre salgılatıcı protein
CPAP	: Continuous positive airway pressure
EMR	: Erken membran rüptürü
FiO₂	: Fraksiyone inspire oksijen
FEV₁	: Forced expiratory volume in 1 second
FVC	: Forced vital capacity
GH	: Gebelik haftası
HFOV	: High frequency oscylatory ventilation
ICAM	: Intercellular adhesion molecule
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-10	: İnterlökin-10
IgE	: İmmunglobulin E
IU	: International Unit
IVK	: İntraventriküler kanama
LTB₄	: Lökotrien B ₄
MIP-1a	: Macrophage inflammatory protein-1a
NCPAP	: Nasal continuous positive airway pressure
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
PaCO₂	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PAF	: Platelet activating factor
PaO₂	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PEEP	: Positive end expiratory pressure
PDA	: Patent duktus arteriozus

PIP	: Peak inspiratory pressure
RDS	: Respiratuar distres sendromu
ROP	: Prematüre retinopatisi
RSV	:Respiratory sinsitiyal virus
SPO₂	:Oksijen saturasyonu
sPLA₂	: Sitozolik fosfolipaz A ₂
TGF-β	:Transforming growth factor-β
TNF-α	: Tumor necrosis factor-alfa
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

1. GİRİŞ

Bronkopulmoner displazi (BPD), uzun süreli, yüksek oksijen konsantrasyonu ve yüksek basınçlı solunum desteği uygulanan prematüre yenidoğanlarda görülen kronik akciğer hastalığıdır (1). Akciğer dokusunda inflamasyon, fibrozis, gelişim bozukluğu veya duraklaması sonucu ortaya çıkar. Temel risk faktörlerini, prematüre doğum, solunum yetmezliği, oksijen tedavisi ve mekanik solunum desteği oluşturur (2-4).

Prematüre doğumların engellenmesi, doğum öncesinde anneye steroid verilmesi, doğum sonrası dönemde sürfaktan uygulanması, anti-inflamatuvar ajanlar, antioksidan tedaviler ile hastalığın şiddeti azaltılabilmektedir (5).

Hastalığın tedavisinde, günümüzde etkinliği kanıtlanmış belirli bir tedavi yöntemi yoktur. Literatürde BPD'nin fizyopatolojisini ve sitokinlerle olan etkileşimlerini araştıran birçok çalışma olmasına karşın özellikle fibrozisten sorumlu olan ayrıca akciğerlerde koruyucu rol oynayan moleküllerin bir arada çalışıldığı araştırma yoktur.

Transforming Growth Faktör Beta, hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Akciğer gelişiminde, bronşiyal dallanma ve şekillenme aşamasında rol alır (6). Aşırı salgılanması bronşiyal dallanmayı engeller (7, 8). Ancak tüm araştırmalara rağmen erişkin akciğeri ve yenidoğan akciğeri üzerine etkileri hususunda hala karanlıkta olan bazı noktalar mevcuttur.

Klara hücre salgılatıcı protein önemi ve rolü tam olarak açıklanamamakla birlikte yapılan in-vitro çalışmalarda inflamasyon durumlarında akciğerde koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. Bu protein, invaziv olmayan, akciğer hasarına özgü potansiyel bir belirteç olarak önerilmiştir (9, 10).

Apoptozis insan vücudunda dengenin korunmasında önemli bir yer oluşturur (11, 12). Hücre içinden veya dışından gelen uyarılarla başlatılır, birbirini izleyen olaylar zinciri olarak süregelir ve hücrenin fagositozu ile sona erer (13). Kaspaz molekülleri, apoptotik süreçte anahtar görev alan esas proteinlerdir (14).

Bu çalışma ile mekanik ventilasyon desteği sağlanan bebeklerde BPD'nin erken dönemde teşhis edilmesi ve uygun tedavi yöntemleri ile hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılması amaçlandı.

1.1. Bronkopulmoner Displazi

Mekanik solunum desteğinin uygulanmaya başladığı 1960 yılı ve sonrası dönemde respiratuar distres sendromunun (RDS) seyri değişmiş ve prematüre bebeklerin sağ kalım oranları artmıştır. Beraberinde uzun dönemde akciğer sorunları gözlenmeye başlanmış ve önemli morbidite nedenlerinden biri olmuştur (15).

Northway ve ark. (1) tarafından 1967 yılında, uzamış mekanik ventilasyon ve yüksek oksijen konsantrasyonu ile tedavi edilmiş ağır RDS kliniği olan prematüre bebeklerde görülen klinik, radyolojik ve patolojik değişiklikler BPD olarak tanımlanmıştır.

Erken bebeklik döneminin en sık görülen kronik akciğer hastalığı olan BPD hastanede kalma ve ölüm oranında artışa, büyüme gelişme geriliğine ve psikomotor gelişme geriliklerine neden olması nedeniyle son derece önemlidir (16). Bu nedenle önlenmesi, tedavisi ve nedenlerinin belirlenmesi amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir (17).

1.1.1. Tanım

Bronkopulmoner displazi 1967 yılında Northway ve ark. (1) tarafından; 30-34. gebelik haftasında doğan, RDS nedeniyle uzun süreli yüksek oksijen yoğunluğunda ve yüksek basınçta, mekanik ventilasyon desteği alan prematüre bebeklerde klinik gidiş ve radyolojik bulgular incelenerek tanımlanmıştır.

Mekanik ventilatör bağımlı hastalarda akciğerdeki radyolojik değişiklikler tanımlanmış ve 4 evreye ayrılarak incelenmiştir (1):

1. Respiratuar distres sendromu (1-3 gün)
2. Her iki akciğerde opasifikasyon (4-10 gün)
3. Her iki akciğerde küçük radyolüsen alanlar (10-20 gün)
4. Genişlemiş radyolüsen alanların etrafında radyodansite (>30 gün)

Pursey ve ark. (18) 1969 yılında çeşitli nedenlere bağlı akciğer hastalıkları olan yenidoğanlarda uzamış mekanik ventilasyon ile ilişkili yaygın akciğer

hastalıkları tanımlamış ve bu yenidoğanlardan bir kısmında RDS tablosunun olmaması üzerine, her vakada RDS'nin eşlik etmediğini düşünmüşlerdir.

Daha sonra Bancalari ve ark. (19), 1979 yılında BPD'yi en az 3 gün süreyle mekanik ventilasyon alan, yirmi sekiz günden daha uzun süre oksijen tedavisine bağımlı kalmış, artmış solunum eforu ve akciğerlerde radyolojik değişiklikler gösteren yenidoğanlardaki solunum yetmezliği olarak tanımlamışlardır. Belirgin akciğer tutulumu olmayan ve yirmi sekiz günlük süreye kadar oksijen tedavisine ve/veya mekanik ventilasyon desteğine bağımlılık gösteren, taburcu edilmeden önce asemptomatik hale gelen ve oksijen bağımlılığı sona eren vakalar nedeniyle 1988 yılında Shennan ve ark. (20) kronik akciğer hastalıklarının gelişimi yönünden daha yüksek riske sahip olan yenidoğanları saptamak amacıyla “preterm bebeklerin kronik akciğer hastalığı” terimini tanımlamışlardır. Bu tanımlama; oksijen ihtiyacının 36. gebelik haftasından sonra da devam etmesi şeklinde vurgulanmıştır. Buna ek olarak mekanik ventilasyon desteği öyküsü ve düzelmeyen radyolojik anormallikler şeklinde geliştirilen bu tanım günümüzde hala yaygın olarak kullanılmaktadır (20).

Oksijen gereksinim süresine göre çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Ancak epidemiyolojik, klinik ve histopatolojik özelliklerinde farklılıklar olması nedeniyle günümüzde kullanılan tanım esas olarak Amerikan Ulusal Halk Sağlığı Enstitüleri tarafından 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır. Kronik akciğer hastalığı teriminin tüm yaş gruplarındaki akciğer hastalıklarını içerdiği ve yenidoğan döneminde görülen bu tablonun epidemiyolojik, etiyopatolojik açıdan diğer yaş gruplarından farklı olması nedeniyle bronkopulmoner displazi olarak adlandırılması öngörülerek, bu tanımlamada yirmi sekiz gün ya da daha uzun süre oksijen gereksiniminin olması ve gebelik yaşları dikkate alınarak 32. gebelik haftasının altındaki ve üstündeki bebeklerin ayrı olarak değerlendirilmesi ve ağırlık derecesine göre de hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılması gerektiği belirtilmiştir (2, 21, 22) (Tablo 1).

1.1.2. Görülme sıklığı

Erken bebeklik döneminin en sık görülen kronik akciğer hastalığı olan BPD sıklığı literatürde değişik oranlarda bildirilmiştir (15). Tanıma göre değişkenlik gösteren bu hastalığın sıklığı, hastalığın tüm yenidoğan bebeklerde mi, yaşayanlarda

mı, yoksa sadece mekanik ventilasyon uygulananlarda mı hesaplandığına göre de farklılık gösterir (19). Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubunun çok merkezli araştırmasında, doğum ağırlığı 500-1500 gr arasında değişen prematüre bebeklerde 36. gebelik haftasında oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3-43 arasında bulunmuştur (23).

Tablo 1. Bronkopulmoner displazinin sınıflandırılması

Gestasyonal yaş	< 32 hafta	> 32 hafta
Değerlendirme zamanı	36.gebelik haftası* Taburcu olma*	Doğum sonrası yaşı 28 günden büyük, 56 günden küçük* Taburcu olma*
En az 28 gün %21'den fazla oksijen desteği verilmiş olma ve		
Hafif BPD	36.gebelik haftasında oda havasını solumak* Taburcu olma*	Doğum sonrası 56. gününde oda havasını solumak* Taburcu olma*
Orta BPD	36.gebelik haftasında <%30 oksijen gereksinimi olmak* Taburcu olma*	Doğum sonrası 56. gününde <%30 oksijen gereksinimi olmak* Taburcu olma*
Ağır BPD	36.gebelik haftasında ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç gereksinimi olmak* Taburcu olma*	Doğum sonrası 56 günde ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç gereksinimi olmak* Taburcu olma*

*Hangisi önce gelirse

Bronkopulmoner displazi insidansı birçok risk faktöründen etkilenmektedir. Bunlardan en önemli olanı akciğerin olgunlaşmasıdır. Doğum ağırlığı 500-750 gram olan bebeklerde %49, 751-1000 gr olanlarda %35, 1001-1250 gr olanlarda %13,5, 1251-1500 gr olanlarda %6,7 ve 1500 gr üzerindeki bebeklerde ise %1,3 oranında görüldüğü bildirilmektedir (24).

Türkiye'de BPD insidansı; Dokuz Eylül Üniversitesi'nden %2, İnönü Üniversitesi'nden %4,2, Ankara Üniversitesi'nden %10,5, Uludağ Üniversitesi'nden ise %13 olarak bildirilmiştir (25-29). İnsidanslar arasındaki farklılığın, BPD'nin tanımı, hasta takibi ve çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin oranlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (2).

1.1.3. Fizyopatoloji

Bronkopulmoner displazi genetik yatkınlığı olan, olgunlaşmamış akciğerde meydana gelen hasar ve inflamasyona karşı gelişen olumsuz yanıttır (30). Pulmoner yapının olgunlaşmamış olması, basınca bağlı travma, pozitif basınçlı ventilasyon, oksijen toksisitesi, antioksidanların yetersizliği, A vitamini ve D vitamini eksiklikleri BPD gelişiminde anahtar görevi yapmaktadır (23, 31).

Prematüre yenidoğanlarda mekanik ventilasyona bağlı basınç travması ve akciğer dokusunun aşırı havalanması, havayolunda “remodeling” (yeniden şekillenme), düz kaslarda artış ve hiperaktif havayollarına neden olur. Oksijen fazlalığı nedeniyle, fizyolojik, inflamatuvar ve histolojik değişiklikler hiperaktif havayollarına yol açabilir (31).

Bronkopulmoner displazi gelişen ve kaybedilen yenidoğanların otopsilerinde iki farklı lezyon tanımlanmıştır. Birincisi belirgin interstisyel fibrozis ile karakterize olup havayollarında anormallik yoktur. Bronşiyolar tip olarak adlandırılan ikinci tipte ise havayolu duvarlarında belirgin kalınlaşma, peribronşiyal fibrozis, havayolu düz kas kitlesinde artış, pulmoner vasküler “remodeling”, alveolar hipoplazi ve amfizem vardır. Her iki tipte de alveollerin duvarında fibroze bağlı kalınlaşma, fibroblast proliferasyonu ve artmış interstisyel matriks mevcuttur. Yapılan hayvan deneylerinde bu değişikliklerin hiperoksik hasara bağlı olabileceği gözlenmiştir. Örneğin yeni doğmuş sıçanlar yüksek konsantrasyonda oksijene maruz bırakıldıklarında, alveolar epitelde ve düz kaslarda kalınlaşma, interstisyel matrikste ve miyofibroblastlarda artış olur. Akciğer dokusunda fibroblastlardaki artış, tip 3 kollagen sentezi ve fibrozis artışıyla ilişkilidir (22).

Akciğerde histolojik farklılıklar BPD patogenezinde iki yeni tanımlamayı ortaya çıkarmıştır; eski BPD ve yeni BPD (32).

Yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesi ile birlikte hastaların otopsilerindeki akciğer bulguları da farklılıklar göstermiştir. Sürfaktan kullanımından önce en belirgin patolojik bulgular hava yolu hasarı, inflamasyon, parankimal fibrozis iken, yakın zamanlarda BPD nedeni ile ölen bebeklerin akciğerlerinde fibrozisin daha az olduğu gösterilmiş ve havalanmanın tüm akciğer alanlarında eşit dağılım gösterdiği bildirilmektedir. Büyük ve küçük havayollarında epitelyal metaplazi, düz kas

hipertrofisi ve fibrozis daha az izlenmekte, bunların yerine septasyonda aksama ve akciğer gelişim dönemlerinden sakküler dönemde duraklama, alveolar döneme geçememeye işaret eden az sayıda, ilkel ve büyük boyutta alveoller ön plana çıkmaktadır (21).

Eski BPD akciğerlerde yer yer atelektazi ve aşırı havalanma alanları, belirgin inflamasyon, interstisyel fibrozis, hava yolu epitelinde skuamöz metaplazi, pulmoner damarlarda düz kas hipertrofisi ile birlikte iken, yeni BPD daha az sayıda ve daha büyük alveollerle seyreden alveolar hipoplazi ile karakterizedir. İnflamasyon hafiftir, interstisyel fibrozis ve hava yolu epitelinde skuamöz metaplazi çok azdır. Pulmoner damarlar daha az sayıda olup displastik/dismorfik yapıdadır. Anormal damarlanma vardır ve periferik pulmoner damarlar azdır (30, 32) (Tablo 2).

Tablo 2. Eski ve yeni bronkopulmoner displazinin özellikleri

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

1.1.3.1. Hasarın Oluşumu

Akciğer hasarı anormal tamir süreci sonucudur. Kalıcı yapısal değişiklikler ortaya çıkmış, alveolarizasyon ve pulmoner damarlanma bozulmuştur. Klasik BPD özellikle yüksek oksijen konsantrasyonuna ve mekanik ventilasyona bağlıyken yeni tanımlanan BPD olguları daha çok düşük doğum ağırlığına, sepsise ve PDA'ya bağlıdır (33).

Uzun süreli oksijene maruz kalma alveolar bölünmeyi, damarlanmayı azaltmakta terminal hava yolunun büyüklüğünü, fibrozisi arttırmakta ve akciğer gelişimine engel olmaktadır (34, 35).

Solunum desteği sırasında oluşan sitokin fırtınası akciğer hasarına neden olur. Ayrıca abartılı inflamatuvar yanıt oluşumu, kronik akciğer hastalığına gidişte önemlidir (1, 35).

Basınç travması, oksijene bağlı hasar ve akciğerlerin olgunlaşmaması BPD oluşumunda anahtar rolü oynar (31). Pozitif basınçlı ventilasyon ile sürfaktan eksikliği olan hava yolunda dakikalar içinde epitel hasarlanması gelişir (31). Üstelik yüksek konsantrasyonlarda bulunan oksijen, toksik radikaller oluşturmak yoluyla akciğer hasarını şiddetlendirir (36). Prematüre bebeklerin hava yollarında hücre bütünlüğü iyi olmadığından bu faktörlere daha fazla duyarlıdır. Ayrıca bu bebeklerde antioksidan enzimlerin miktarı azdır. Doku yenilenmesini ve farklılaşmasını sağlayan faktörlerin konsantrasyonları da düşüktür (1).

Bronkopulmoner displazi gelişiminde, inflamasyon, yapısal bozukluklar, fibroproliferasyon, gelişim bozulması ve/veya gecikmesi olarak dört ana mekanizmadan söz edilebilir.

İnflamasyon ve yapısal bozukluklar, eski BPD’de daha aktif rol alırken, gelişimin bozulması veya gecikmesi yeni BPD’de daha ön plandadır. Değişen oranlarda tüm faktörlerin katkısı vardır (3, 29).

Yenidoğanın akciğer hasarı modellerinde çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve araçların görev aldığı bilinmektedir. İnflamatuvar hücrelerden özellikle nötrofiller oldukça önemli role sahiptir (37). Tümör nekrozis faktör (Tumor Necrosis Factor- α =TNF- α), interlökin-1 β (Interleucin-1 β =IL-1 β), interlökin-6 (Interleucin-6=IL-6), interlökin-8 (Interleucin-8=IL-8) gibi sitokinler ve lökotrien, tromboksan ve kompleman gibi sitokin dışı inflamasyonu başlatıcı maddeler BPD gelişimi ile yakından ilişkilidir (37). Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerin kordon kanlarında ve amniyon sıvısında IL-6 başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. Yine BPD gelişen bebeklerin kordon kanında immunglobulin M seviyelerinin yüksek olması da perinatal kazanılan infeksiyonların BPD gelişimindeki rolünü destekler (38).

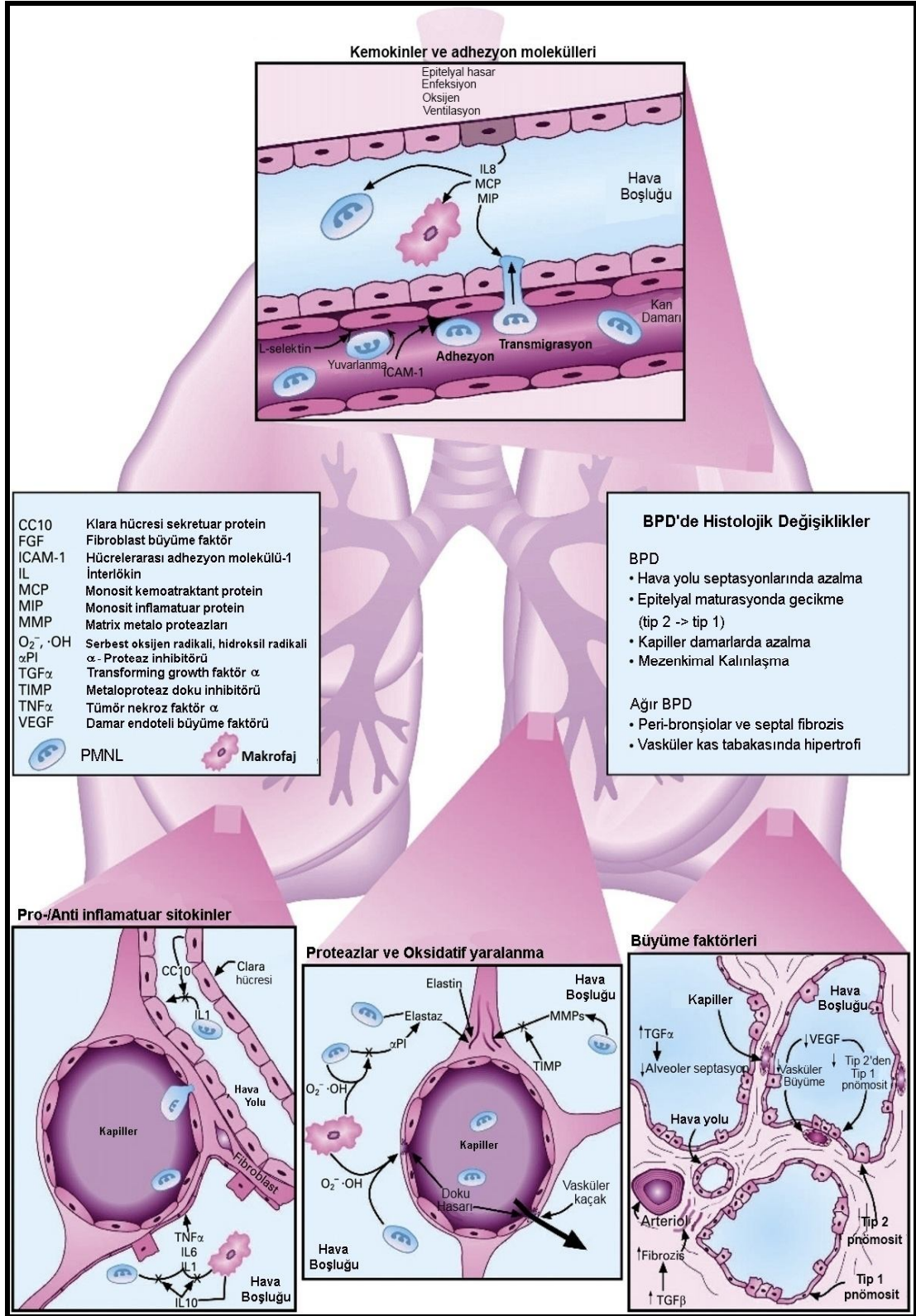
Bronkopulmoner displazide fibrozisin ortaya çıkış şekli tam olarak aydınlatılamamakla beraber TGF- β ile ilgili yapılan çalışmalar bu molekülün fibroziste önemli rol oynadığını göstermiştir. Yapılan hayvan deneylerinde endojen TGF- β aşırı salınımının, patolojik pulmoner değişikliklere yol açarak BPD gelişimine zemin hazırladığı sonucuna varılmıştır (39).

1.1.4. Etiyoloji

Bronkopulmoner displazi etiyojisinde birçok faktör rol alır (40) (Şekil 1). Bunlar; immatürite, artmış oksidan stres, antioksidan sistemlerin yetersizliği, mekanik ventilasyonun akciğerlerde yaptığı hacim/basınç travması, bronşial temizlenmenin yetersizliği, inflamasyon/infeksiyona bağlı zedelenme ve genetik faktörlerin etkisiyle akciğer dokusunda akut hasar oluşmakta ve bu hasara bağlı olarak fizyolojik ve yapısal değişiklikler gelişmektedir (40).

Risk faktörleri

1. Prematürite / immatürite
2. Mekanik ventilasyon (hacim/basınç travması)
3. Oksijen fazlalığı (hiperoksi) / oksidan stres / yetersiz antioksidan sistem
4. Doğum öncesi / doğum sonrası inflamasyon / infeksiyon ve proteolitik zedelenme
5. Doğum öncesi faktörler
6. Pulmoner ödem (Patent duktus arteriozus/ Sıvı yüklenmesi)
7. Genetik faktörler
8. Beslenmeye bağlı problemler
9. Erken sürrenal yetmezlik
10. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
11. Respiratuar distres sendromunun şiddeti
12. Erkek cinsiyet ve beyaz ırk



Şekil 1. Bronkopulmoner displazinin patogenezi

1.1.4.1. Prematürite / immatürite

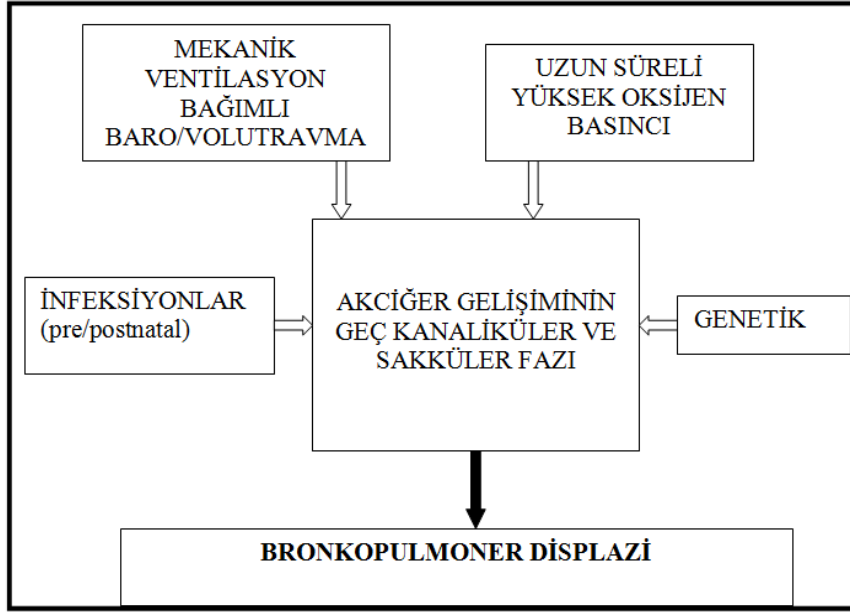
En önemli etiyolojik faktördür. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı küçüldükçe BPD sıklığı artar. Yirmi altıncı gebelik haftasının altında %70'e varan oran, 34 gebelik haftasından sonra doğanlarda %1'e inmektedir. Prematür doğum ve RDS nedeniyle uygulanan oksijen destek tedavileri akciğer gelişimini etkiler, alveoler ve damarsal gelişim arasındaki dengeyi bozar. Embriyonal dönemde ön bağırsak (foregut) endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması "transcription factor/hepatocyte nuclear factor-3 β " kontrolündedir. Bu dönemde vasküler endotelial growth faktör (Vascular Endothelial Growth Factor=VEGF) damar yapılanmasını uyarırken, TGF- β akciğer şekillenmesinde engelleyici etkiye sahiptir (40). Prenatal akciğer gelişimi embriyonik dönem, psödoglandular dönem, kanaliküler dönem, sakküler dönem, alveolar dönem ve mikrovasküler olgunlaşma olmak üzere beş dönemde gerçekleşir ve doğum sonrasında da devam eden bir süreçtir.

Embriyonik dönem; 26. gebelik günü ile 7. gebelik haftası arası, psödoglandular dönem; 7-16 gebelik haftası arası, kanaliküler dönem; 16-26. gebelik haftası arası, sakküler dönem; üçüncü trimester veya 26/28-32/36 gebelik haftası arası, alveolar dönem ve mikrovasküler olgunlaşma; 32-36. gebelik haftasında başlar, gelişimin büyük kısmı doğum sonrasında devam eder

Sakküler dönem ve sonrasında (>26-28 hafta), akciğer hasarı sonrasında, doku yenilenmesinde asiner/ alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur (32, 41) (Şekil 2).

1.1.4.2. Mekanik ventilasyon (hacim/basınç travması);

Yüksek PIP (Peak Inspiratory Pressure =PIP) basıncı, yüksek veya sıfır altı değerlerde düşük pozitif ekspirasyon sonu basınç (Positive End Expiratuar Pressure=PEEP) ve yüksek tidal hacimli mekanik ventilasyon ile normal prematürelerin akciğerlerinde inflamasyon ve histolojik/anatomik zedelenme meydana gelebilir (32). Oluşan hasar, damar geçirgenliğinde artışa neden olur, pulmoner dolaşımda nötrofiller birikir. İnflamatuar mediatörlerin salgılanması artar (21).



Şekil 2. Bronkopulmoner displazinin etiopatogenezi

Sürfaktan eksikliği veya pulmoner inflamasyonu olan prematüre bebeklerde hacim/basınç travmasının olumsuz etkileri daha da belirginleşir (21).

Prematüre hayvanlarda, yüksek konsantrasyonlu oksijen maruziyeti olmaksızın mekanik ventilasyon uygulanmasıyla BPD'nin patolojik lezyonların oluşturulabildiği gösterilmiştir (42). Sürfaktan tedavisi verilerek mekanik ventilasyon desteği sağlanan prematüre hayvanlarda, inflamasyonu başlatıcı sitokin salınımının fazlalığı, mekanik ventilasyonun hasarlanmadaki rolünü göstermektedir (43). Hayvan modellerinde ventilasyon başlangıcından hemen sonra akciğerlerde olgun makrofaj ve granüositler saptanmıştır (44). Pulmoner ödem ile birlikte alveolere granüositlerin göçü olur ve dolaşımdaki granüosit sayısı azalır. Bu hastalığın erken dönem belirtisidir. Prematüre bebeklerde 1. saatte dolaşımdaki granüositlerin azalması yani akciğerlerde nötrofil birikimi olması BPD gelişim riskini arttırır (21).

Nötrofillerden salgılanan proteazlar ile akciğer parankiminde hücresel hasar ve yıkım olduğu bilinmektedir (3).

1.1.4.3. Hiperoksi ve antioksidan sistemlerin yetersizliği

Bronkopulmoner displazi gelişiminde yüksek oksijen konsantrasyonu ve serbest oksijen radikallerinin önemi büyüktür. Yüksek oksijen konsantrasyonu doğrudan endotel ve epitelde hasarlanmaya neden olur. Endotel ve epitel

bütünlüğünün kaybolması sonucunda interstisyel ödem ve hyalen membranlar oluşur. Nötrofiller bu bölgeye göç eder, inflamasyon, ardından fibrozis ortaya çıkar (15).

Yüksek konsantrasyonlu oksijene maruz kalan ve daha fazla oranda serbest oksijen ürünleri ve serbest nitrojen ürünleri ile karşılaşan bebeklerin, antioksidan savunma mekanizmaları yetersizdir (15). Hiperoksi, reperfüzyon veya inflamasyon durumlarında açığa çıkan serbest oksijen radikalleri özellikle süperoksit anyon (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH^\cdot$) lipidler, proteinler ve DNA gibi molekülleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açmaktadır. Ayrıca serbest oksijen radikalleri sürfaktan sentezini azaltır ve inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir. Hiperoksinin apoptozu arttırarak, distal havayolu dallanmasında duraklamaya neden olduğu öne sürülmüştür (45). Akciğerlerde metalloproteinler aracılığı ile fibrozis ortaya çıkar. Bütün bunların etkisiyle hücrel yapılar da zedelenme ve hücre ölümü olur (15).

1.1.4.4. İnflamasyon-infeksiyon:

Bronkopulmoner displazinin etiolojisinde en önemli faktörlerden birisi inflamasyon ve infeksiyondur. Hacim/basınç travması, serbest radikaller, infeksiyon gibi etmenler sonucu lökosit aktivasyonu olmakta ve bunun sonucunda salınan inflamatuvar araçlar ile pulmoner hasar gelişmektedir (44).

Mekanik ventilasyon desteği alan RDS tanılı bebeklerin bronkoalveolar lavaj örneklerinin incelenmesi ile makrofaj ve nötrofillerin arttığı, bu artışın akciğer hasarı ile doğru orantılı olduğu ve BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir (44). Koryoamnionit varlığında salınan sitokinler, yeniden canlandırma, mekanik ventilasyon ve oksijen destek tedavileriyle hasara uğrayan akciğerlerde oluşacak pulmoner inflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesine, fibrozise, alveol ve damar gelişiminin engellenmesine neden olarak BPD gelişimine katkıda bulunur. İnflamasyonu başlatıcı ve engelleyici sitokinler arasındaki dengesizlik; RDS gelişen bir bebekte alveolokapiller geçirgenliğin artmasına, plazma proteinlerinin alveoler boşluğa sızmasına, nötrofillerin kemotaksisine ve endotel hasarına neden olur. Prematüre bebeklerde doğumu izleyerek periferik kanda görülen olgun nötrofil sayısının azalması, RDS sonucu gelişen akciğer hasarının neden olduğu pulmoner lökositoya bağlıdır (46).

Yapılan bir çalışmada, RDS gelişmiş prematüre bebeklerde doğumu takiben 2. saatte periferik kanda olgun nötrofil sayısı azalan bebeklerin doğum sonrası ilk hafta sonunda mekanik ventilasyon desteğinin ya da oksijen gereksinimlerinin devam ettiği gösterilmiştir. Erken nötropeni gelişen bu hastalarda özellikle doğum sonrası ilk haftada daha fazla olmak üzere pulmoner interstisyel amfizem, ciddi intraventriküler hemoraji ve kronik akciğer hastalığı gelişme riski vardır (46).

İnflamasyonu başlatıcı sitokinlerin düzenlenmesinden ve doku fibrozisinden sorumlu olan TGF- β_1 düzeylerinin, BPD gelişen olguların bronkoalveolar lavaj sıvılarında arttığı gösterilmiştir. Artıştan kaynaklanan fibrozis ve hatalı tamir mekanizması sonucunda pulmoner hasarlanma oluşur (39). İnflamatuar cevabı baskılamaktan sorumlu olan IL-10'nun yetersiz olması da inflamasyonu başlatıcı ve engelleyici sitokinler arasında dengesizlikle sonuçlanmakta, dolayısıyla doku hasarı ve bunun sonucunda BPD gelişmektedir (47).

Koryoamnionit varlığında amniotik sıvıda IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir. Prematür doğuma, pnömoniye neden olabilen bir diğer enfeksiyöz ajan olan *Ureaplasma urealyticum* enfeksiyonu ile BPD arasında bir ilişki olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır (48).

İnflamasyonu başlatıcı sitokinlere (TNF- α , IL-6, IL-8) bağlı oluşan immun cevap, BPD oluşumunda öne sürülen mekanizmalardan birisidir. Erken dönemde hava yolu sekresyonlarında makrofaj inflamatuvar protein 1a (Macrophage inflammatory protein 1-a=MIP 1-a) düzeyindeki artışın, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (49).

Bronkopulmoner displazideki doku hasarı oluşum mekanizması aşırı TGF- β salgılanması ve proteolitik parçalanmaya bağlanabilir ve seksüel farklılık gösterir (50). Transforming growth faktör- β inflamatuvar yanıtı sınırlandırır ve doku tamir sürecinde, reseptörlerinin aşırı üretimi sonucu hatalı tamir süreci devam eder ve sonuçta fibrozis gelişir (35).

1.1.4.5. Doğum öncesi faktörler

Doğum öncesi infeksiyon varlığı ve doğum öncesi uygulanan kortikosteroid tedavisi prematüre bebekte akciğerlerin erken maturasyonuna neden olur. Ancak alveolarizasyon ve daha sonraki akciğer gelişimi olumsuz etkilenir. Doğumdan sonra RDS kliniği gelişmese de BPD ortaya çıkabilir (21).

1.1.4.6. Patent duktus arteriozus

Soldan sağa şant nedeniyle artan pulmoner akım ve akciğer sıvısındaki artış akciğer fonksiyonunu ve gaz alışverişini olumsuz yönde etkileyerek BPD gelişimini kolaylaştırır (51).

Patent duktus arteriozusdan bağımsız olarak hayatın ilk günlerinde aşırı sıvı uygulanan ve fizyolojik diürezi geciken RDS gelişmiş prematüre bebeklerde BPD riski belirgin artmıştır (52). Ayrıca PDA olan bebeklerde pulmoner kan akımının artması nedeniyle gözlenen lökosit aktivasyonu ve birikimi ile inflamasyon uyarılmaktadır (15, 17).

1.1.4.7. Genetik faktörler

Genetik polimorfizm BPD riskinin artmasına neden olabilir (53). Genetik özellikler bazı bebeklerde BPD riskini arttırmakta veya BPD geliştiğinde daha ağır seyretmesine neden olmaktadır. Prematüre bebeklerin havayolu fonksiyonlarında cinsiyet ve ırksal farklılıklar tanımlanmıştır. İnsan lökosit antijeni-A₂ (Human Leucocyte Antigen A₂=HLA-A₂) pozitifliği ve ailede astım öyküsü varlığı, BPD gelişimi ve şiddeti ile ilişkilidir (3). Sürfaktan protein A geni ve sürfaktan protein B geni intron 4 bölgesindeki polimorfizm ile sürfaktan protein C geni dominant mutasyonlarının BPD varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (53, 54). Anjiyotensin dönüştürücü enzim geninde saptanan mutasyonların BPD sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür (55). Sürfaktan protein-A₁ geninde 6A6 aleli olanlarda BPD gelişme riski daha fazladır (56). Akciğerler ve alveoler dokunun gelişiminde etkili olan hormonlar ve özel reseptörleri, büyüme faktörleri, hücre içi sinyal iletim proteinlerinin sürfaktan sentezi ile etkileşime girmesi, iyon taşınma mekanizması ile ilgili bozukluklar ve pulmoner damar gelişimi etkileyen faktörler diğer genetik nedenler arasında gösterilebilir (54).

1.1.4.8. Diğer Etkenler

Beyaz ırk ve erkek cinsiyet, BPD gelişimi için önemli risk faktörlerindendir. Son trimesterde erkek fetusların gelişimi androjen etkisine bağlı olarak geri kalır, RDS daha sık görülür (54).

Akciğerlerin volümünün yaşa göre beklenenden küçük olması, annenin gebelik döneminde sigara kullanması BPD açısından risk arttırıcı nedenler olarak tanımlanmıştır (57).

Hücre içi oksidan bileşik olan hidrojen peroksitin, glutatyon peroksidaz ile indirgenmesi reaksiyonuna katılan sülfürlü aminoasitlerin diyet ile ilgili yetmezlik durumlarında BPD gelişiminin artabileceği ortaya konulmuştur (58). Bronkopulmoner displazi gelişiminde A vitamini eksikliği önemlidir. Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde BPD gelişmeyenlere göre daha düşük vitamin A düzeyleri saptanmıştır (59).

Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde adrenokortikotropik hormona (ACTH) karşı kortizol cevabının düşük olduğu gösterilmiştir (60).

1.1.5. Korunma

Bronkopulmoner displazinin önlenmesi doğum öncesi dönemden başlayan ve doğum sonrasında devam eden çok yönlü bir yaklaşım gerektirir (61).

1.1.5.1. Doğum öncesi önlemler

Bronkopulmoner displaziye engellenmenin en iyi yolu erken doğumların önlenmesidir (61). Yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesi ile prematür doğumların önlenmesi daha başarılı hale gelmiştir. Tokolitik ajanlarla gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, bu arada anneye fetusun sürfaktan sistemini olgunlaştıran ilaçlar verilmektedir. Kortikosteroidler bu amaçla en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Plasentadan iyi geçebilen betametazon veya deksametazon sıklıkla seçilmesine karşın deksametazon, kistik periventriküler lökomalaziye arttırması nedeniyle artık önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların 32-34. gebelik haftalarında daha etkili oldukları ve etkilerinin 2-7 günde ortaya çıktığı bildirilmiştir (62, 63). Doğum öncesi kortikosteroidler ölüm riskini, RDS gelişimini ve intraventriküler kanamayı azaltmaktadır. Ancak BPD üzerinde kanıtlanmış direkt bir etkileri yoktur.

Bronkopulmoner displazi üzerindeki muhtemel etkilerini sürfaktan sentezini artırarak ve mekanik ventilasyon destek gereksinimini azaltarak gösterirler. Anneye steroid verilmesinin kontrendike olduğu durumlarda (örneğin maternal diyabet veya kalp hastalığı) bir benzilamin türevi olan ambroksol kullanılabilir (62).

Fetusun sürfaktan sentezini hızlandırdığı düşünülen ve halen hayvan deneyleri devam eden ilaçlar arasında; opiyatlar, beta mimetikler ve aminofilin sayılabilir. Respiratuar distres sendromu, dolayısı ile de BPD gelişiminin önlenmesinde umut veren diğer bir ilacın tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çok merkezli çalışmalarda doğum öncesi TRH kullanımının BPD gelişiminin engellenmesi üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (61).

Korunmada belki de en uygun yaklaşım perinatal asfiksi, neonatal hipotermi, hipoksi ve asidozun önlenmesidir. Bunun için iyi bir doğum öncesi izlem, yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesi ve bu bebeklerin üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinin olduğu hastanelerde doğumlarının sağlanması önerilmektedir (62).

1.1.5.2. Doğum sonrası önlemler

Amaç akut akciğer hasarını en aza indirmektir (64).

a. Sürfaktan tedavisi

Eksojen sürfaktan tedavisi ile terminal havayolları stabilize edilir, atelektazi oluşmasında azalma ve ventilatör parametrelerinde düşme sağlanır. Böylece basınç/hacim travması ve oksijen toksisitesi riski azalmış olur. Yapılan klinik araştırmalarda sürfaktanın RDS, pnömotoraks ve ağır kronik akciğer hastalığı gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (64). Respiratuar distres sendromu tedavisinde başarılı olan sürfaktan, ağır BPD gelişimini önlemesine karşın BPD görülme sıklığına etki etmemiştir. Bu durum, BPD gelişme riski yüksek olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalma oranının artması ile açıklanabilir (2).

b. Mekanik ventilasyon destek uygulamaları

Mekanik ventilasyon destek uygulamasında amaç, akciğer hasarı yaratmadan, aşırı havalanmaya neden olmadan fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (functional residual capacity=FRC) arttırmaktır. Düşük tidal volüm uygulamak (4-6ml/kg),

yeterli PEEP sağlamak, hiperkapni yaratmak, yüzükoyun (prone) pozisyonunda yatırmak, sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure =CPAP) uygulamak, yüksek frekanslı ventilasyon (High Frequency Oscillatory Ventilation =HFOV) uygulamak gibi çeşitli yöntemler vardır. Bu uygulamalarının BPD gelişimi ve sonuçlarına etkisi karşılaştırıldığında yararı olduğunu belirten yayınların yanı sıra, fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (3, 5).

c. Anti-inflamatuvar ilaçlar

Doğum sonrası glukokortikoid uygulaması, uygulandığı dönemlerde BPD sıklığını azaltmıştır. Ancak uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkileri nedeniyle rutin uygulamadan kalkmıştır (65). Anti-inflamatuvar amaçla kromolin sodyum ve salbutamol tedavisi denenmiştir. Her iki ajan da BPD gelişimini önlemede etkili bulunmamıştır (66).

d. Antioksidan tedavi ve beslenme:

Yenidoğan akciğerinde serbest oksijen radikallerinin yol açtığı hasar ve BPD gelişimindeki olumsuz etkisi bilinmektedir (67). Buradan yola çıkarak yapılan çalışmalarda doğumda intratrakeal rekombinant human süperoksid dismutaz verilen prematürelde hiperoksinin uyardığı hasarda ve solunum yolu hastalığına bağlı hastaneye yatış oranında azalma saptanmıştır (68). Deney hayvanlarında intravenöz metalloporfirin kullanıldığında, hiperoksik hasarın kısmen düzeldiği görülmüştür (5).

Prematüre bebekler kalori deposu düşük olarak doğmaktadırlar. Yapılan çalışmalara göre yoğun kalori desteği BPD gelişimini engellemez, ancak çeşitli eser element tedavilerinden olumlu sonuçlar alınmıştır. Akciğerin normal gelişiminde rol oynayan retinoik asitin hayvan çalışmalarında hiperoksik akciğer hasarını azaltıcı etkisi gösterilmiştir (69). İntramüsküler A vitamini uygulamasının BPD gelişimini engellediği yönünde çalışmalar mevcuttur (5). Düşük doz inhale nitrik oksit, pulmoner hipertansiyonu ve BPD gelişimini önlemek için prematürelere erken dönemde verilmiştir. Ancak rutin uygulamaya henüz girmemiştir (5).

e. Patent duktus arteriozusun erken dönemde kapatılması

Patent duktus arteriozusu olan bebeklerde BPD riski yüksektir. Erken dönemde kapatılması bu riski azaltır (2).

f. İnfeksiyonların tedavisi

Her türlü infeksiyon varlığı BPD riskini arttırır. Çalışmalar prenatal, intrauterin infeksiyonların fetal akciğerler için sonra oluşacak oksijen/ basınç/ hacim travmasına zemin hazırlayacağını rapor etmişlerdir (70).

g. Umut verici tedavi yaklaşımları

Çalışma aşamasında olup yararlı olduğu gösterilen yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar arasında inositol desteği, proteinaz inhibitörleri (α -1 proteinaz inhibitörü), anti-sitokin tedavileri, Rh süperoksid dismutaz ve gen tedavileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (3, 5).

1.1.6. Klinik bulgular ve prognoz

Klinik tablo, genellikle oksijen bağımlılığı ve radyolojik bulgularla karakterizedir. Takipne, dispne, retraksiyonlar, sekresyonlarda artış daha ağır vakalarda hipoksi ve hiperkapni görülebilir. Bronkopulmoner displazinin şiddetinin derecelendirilmesinde Toce ve ark. tarafından 1984 yılında klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir (71). Bu skorlamaya göre 1-5 puan arasında olanlar hafif, 6-10 puan arasında olanlar orta, 11-15 puan arasında olanlar ağır BPD olarak sınıflandırılır (Tablo 3).

1.1.7. Tedavi

1.1.7.1. O₂ tedavisi

Prematüre bebeklere verilmesi önerilen en uygun oksijen saturasyonu veya oksijen parsiyel basıncı (PaO₂) konusunda görüş birliği yoktur. Oksijen toksisitesini önlemek için bebeğin aldığı oksijen miktarının mümkün olan en kısa zamanda azaltılması gerekli olmakla beraber, doku oksijenizasyonunu sağlamak, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimini önlemek için PaO₂'nin belli bir düzeyin üstünde tutulması gerekir. Otuzuncu gebelik haftasından küçük prematüre yenidoğanların pulseoksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonlarının, hayatlarının ilk iki haftasında %86 ile %93 arasında tutulması amaçlanır (72).

Tablo 3. Bronkopulmoner displazinin klinik skorlaması

Klinik Özellikler	Normal (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Ağır (3)
Solunum Hızı (ortalama hız/dk)	< 40	40 - 60	61 - 80	>80
Dispne (retraksiyonlar)	0	Hafif	Orta	Ağır
FiO ₂ (PaO ₂ 50-75 mmHg)	0.21	0.22 -0.30	0.31 -0.50	> 0.50
PaCO ₂ (mmHg)	< 45	46 - 55	56 - 70	> 70
Ağırlık kazanma (g/gün)	> 25	15 - 24	5 - 14	< 5

1.1.7.2. Mekanik ventilatör kullanımı

Solunum yetersizliği olan prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon ile destek süresi en aza indirilmeli ve sürfaktan tedavisi mümkün olan en erken sürede uygulanmalıdır. Akciğerlerin aşırı havalanmasından kaçınılmalıdır (60). Ventilasyon stratejisi ekspirasyona izin verecek şekilde, yavaş hızda olmalıdır. Ventilasyon sırasında PIP ve FiO₂, 50-70 mmHg PaO₂'yi sağlayacak en düşük düzeyde tutulmalıdır. Ventilatördeki hastanın izleminde inspiryum zamanı kısa tutulurken (0.24-0.4 saniye) solunum sayısı dakikada 40-60 arası, PIP değeri 14-20 cmH₂O, PEEP ise 4-6 cmH₂O, tidal volum 3-6 ml/kg düzeylerinde olmalıdır (73). Ventilatördeki hastanın hedeflenen kan gazı değerleri pH 7.25-7.35 arası, PaO₂ 40-60 mmHg ve PaCO₂ 45-55 mmHg aralığında olmalıdır. Geç dönemde ventilasyon stratejisi kan gazı değerlerine göre ayarlanır (74).

Erken ekstübasyon ve nazal CPAP son yıllarda hacim/basınç travması ve oksidatif hasardan korumak için en çok önerilen solunum desteği yöntemleridir (74).

Ekstübasyon sonrası, havayollarında sekresyonların birikmesine bağlı havayolu tıkanması ve akciğer kollapsını önlemek için solunum fizyoterapisi yapılmalıdır (59).

1.1.7.3. Steroid kullanımı

İnflamasyon, BPD patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden kortikosteroidler sıklıkla BPD'nin tedavisinde kullanılmaktadır (75). Steroidlerin

membran stabilizasyonu, pulmoner ödemde azalma, sürfaktan sentezinde artış, bronkospazm ve inflamasyonda azalma gibi çok sayıda yararlı etkileri vardır (76). Akciğerdeki inflamasyonu azaltırlar. İnflamasyon öncüsü proteinleri azaltırken inflamasyonu önleyici proteinlerin salınımını arttıırırlar. Steroid kullanımı bebeğin ventilasyondan ayrılmasına destek olur (77).

1.1.7.4. Diüretikler ve sıvı tedavisi

Prematüre bebeklerde damar geçirgenliği artmıştır. Bu duruma bağılı olarak gelişen pulmoner ödem nedeniyle erken evrede diüretik kullanımı gerekebilir. Furosemid'in BPD gelişen bebeklerde akciğer mekaniğı ve gaz değışimini düzelittiğı gösterilmiştir. Furosemid'in inhaler kullanımının belirgin bir etkisi yoktur (78).

Prematüre bebeklerde yaşamın ilk günlerinde fazla sıvı alımının BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir (65). Yapılan bir meta-analizde prematüre bebeklerde kısıtlı sıvı uygulamasının mortaliteyi ve BPD gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (79). Amerikan Ulusal Halk Sağığı Enstitüleri verilerine dayalı olarak yapılan bir analizde yüksek miktarda sıvı uygulaması ve hayatın ilk 10 gününde ağırlık kaybının az olması ile BPD arasında sıkı bir bağılantı olduğı görülmüştür (80).

1.1.7.5. Beslenme

Beslenmenin ve özellikle protein alımının yetersiz olması prematür akciğerin hasara yatkınlığını arttırmaktadır (3). BPD gelişen bebeklerin kalori ihtiyacı aynı yaştaki sağılıklı bebeklere göre %20-40 daha fazladır (81). Aşırı glikoz verilmesi karbondioksit üretimini arttırarak solunum fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir (51).

A vitamini, klinik çalışmalarda BPD insidansında azalma sağıladığı gösterilen tek ajandır (30). Epitel hücrelerinin farklılaşması ve büyümesi için esansiyel bir vitamindir. Eksikliğinde havayolu esnekliğinin kaybı, akciğer hasarlanması, silia kaybı, trakeobronşial epitelin osmotik dengesinde bozulma, sekresyonların temizlenmesinde bozulma görülür. Amerikan Ulusal Halk Sağığı Enstitüleri'nin çok merkezli çalışmasında aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, A vitamini ile tedavi edilen grupta BPD sıklığı ve ölüm oranının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (82). A vitamini desteğı verilen prematüre bebeklerde yapılan bir meta-analizde BPD

gelişimini %17 oranında azalttığı gösterilmiştir (72). Meta-analiz çalışmasında yüksek doz A vitaminin BPD sıklığı ve ölüm oranı üzerinde belirgin etkisinin olduğu gösterilmiştir (45).

E vitamini, hücre membranını koruyan bir antioksidandır. Eksikliğinde oksijen toksisitesinin etkileri ağırlaşır. Respiratuar distres sendromu gelişmiş bebeklerde prematür akciğer dokusunu koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (82). Son çalışmalar kordon kanı ve yaşamın 3. gününde ölçülen düşük plazma E vitamini ve selenyum düzeyi ile BPD arasında güçlü bir korelasyon varlığını göstermiştir (45).

Selenyum, E vitamini ile sinerjistik etkilidir. Bir meta-analizde sadece selenyum desteği verilen pretermelerde 28. gündeki oksijen bağımlılığını ve oksijen desteği gereken toplam gün sayısını azaltıcı etkisi gösterilememiştir (48).

Glutamin, anne sütünde yüksek oranda bulunur ve hücre bölünmesinde rol oynar. Glutamin desteği hem oksijen hemde yüksek glutatyonun neden olduğu hücre hasarını azaltabilir. Özellikle yüksek oksijen seviyelerinde koruyucudur. Buna karşılık son dönemde yapılan bir çalışmada parenteral glutamin desteğinin aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde mortalite, geç sepsis ve BPD sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (83).

Bakır, çinko ve manganez gibi eser elementler akciğerlerin antioksidan savunmasını arttırmaları. Çok merkezli bir çalışmada intratrakeal olarak uygulanan insan rekombinant bakır-çinko süperoksit dismutazın BPD sıklığını değiştirmediği fakat akciğer iyileşmesine katkı sağlayarak hastanede kalış süresini kısalttığı görülmüştür (84).

1.1.7.6. Bronkodilatörler, pulmoner vazodilatörler ve diğer ilaçlar

Bronkopulmoner displazi gelişen hastaların havayolu düz kaslarında hipertrofi ve havayolu hiperreaktivitesi vardır. Hipoksi bu hastalarda havayolu direncini arttırır (59). İnhal bronkodilatörler (β -agonistler) havayolu direncini düşürür, pulmoner kompliyansı iyileştirir ve oksijen ihtiyacını azaltır (59). Uzun dönemde bronkodilatör etkilerinin BPD tedavisinde faydalı olup olmadığına dair yeterli veri yoktur. Bu yüzden rutin uygulamada inhaler veya sistemik

bronkodilatörlerin yeri yoktur. Ancak ağır obstruktif hastalığa doğru bir gidiş varsa kullanılabilir (78). Ancak etkileri kısa sürelidir ve taşikardi, hipertansiyon ve aritmi gibi kardiyovasküler yan etkileri vardır (30, 51).

Metilksantinler, merkezi solunum uyarıcı etkili ilaçlardır. Diafragmanın kasılmasını kuvvetlendirir. Aynı zamanda zayıf bronş genişletici ve diüretik etkileri de vardır. Havayolu direncini düşürürler. Başarılı ekstübasyon oranını artırır, BPD oranını azaltırlar (85). Taşikardi, iritabilite, beslenme intoleransı, gastroözefageal reflü, konvülziyon eşiğini düşürme gibi yan etkileri vardır (85).

Kromolin sodyum, bronkokonstrüksiyonda rol alan mast hücrelerini stabilize ederek histamin ve lökotrien salınımının inhibe eder. Ağır BPD gelişen olgularda kullanılabilir (51).

Ağır BPD olanlarda hipoksemi, yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesi, damarsal büyüme faktörlerinin salınması ve distal pulmoner arterlerdeki hasarlanma sonucunda pulmoner hipertansiyon gelişebilir (59). Şiddetli pulmoner hipertansiyonlu olgularda inhale nitrik oksit (NO) pulmoner vasküler direnci düşürebilir. Nitrik oksit sistemik vazodilatasyon yapmaksızın pulmoner damarlara etki eder. Böylece akciğerlerdeki ventilasyon-perfüzyonu düzeltir. Bir çalışmada şiddetli hyalen membran hastalığı olan prematüre kuzulara verildiğinde akciğerlerde nötrofil birikimini ve miyeloperoksidaz aktivitesini azalttığı görülmüştür (86). Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin de bu amaçla kullanılabilir. Ancak sistemik vazodilatasyon ve miyokard depresyonu yapması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (57).

1.1.8. İzlem

Hastalığın kısa ve uzun dönemde istenmeyen sonuçları mevcuttur (2, 3). Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerin özellikle ilk iki yılda olmak üzere, yaşam boyunca pulmoner infeksiyonlara yatkınlığı artmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık yarısında tekrarlayan “wheezing” atakları görülür ve %33’ünde okul çağında devam eder. Fonksiyonel rezidüel kapasite 12-24 aylar arasında normale döner. Akciğer kompliyansı ancak 3. yaşta, rezidüel volüm ise 8-10’lu yaşlarda normale döner. Bu bebeklerde havayolu rezistansı erişkin dönem boyunca yüksek seyreder. Bu hastaların %50’sinde egzersizle uyarılan solunumsal belirtiler görülür (8). İlk iki yılda bronşiyolit veya astıma bağlı tekrarlayan “wheezing”

atakları nedeniyle tekrar hastaneye yatış sıklığıdır. Bu çocuklarda respiratuar sinsityal virus (Respiratory Syncytial Virus=RSV) ile enfeksiyon sıklığıdır (59). Bu virusa bağımlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatış prematüre doğanlarda %1,6 iken, BPD olanlarda bu oran %6'dır (86). Respiratuar sinsityal virus enfeksiyonu özellikle 1 yaş altındaki bebeklerde kış ve ilkbahar ayları arasında salgınlar yapar (87). Prematüreler ve BPD'li bebekler RSV nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite riski altındadır (88). Şiddetli enfeksiyonun kontrol altına alınması için poliklonal-RSV-intravenöz immunglobulin [RSV-IVIg (Respi-Gam)] ve monoklonal antikorlar (palivizumab) kullanılmaktadır (89).

Kronik akciğer hastalığı olan okul çocuklarının %50'sinde sağ ventrikül hipertrofisi rapor edilmiştir (17). Pulmoner ve sistemik hipertansiyon görülebilir (24).

Yapılan çalışmalarda kısa dönem takiplerde kronik akciğer hastalığı olan çocukların boy ve ağırlıklarının geri kaldığı gösterilmiş, uzun süreli izlemde, bu farkın 8-10 yaşlarında ortadan kalktığı görülmüştür (90).

Kronik akciğer hastalığı olan bebekler sıklıkla hipoksemiye maruz kalırlar. Hipoksemik atakların motor ve mental fonksiyon gelişmesini olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Kronik akciğer hastalığı olan prematüre yenidoğanlarda erken dönemde el ve göz hareketlerinde koordinasyon bozukluğu, uzun dönemde serebral palsi, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, görme-işitme bozuklukları, kaba motor hareket bozuklukları gibi nörolojik problemler olabilir (90).

1.2. Klara Hücre Salgılatıcı Protein

Klara hücre salgılatıcı protein (Clara Cell Secretuar Protein=CC16), tüm trakeabronşiyal ağaç boyunca, özellikle terminal bronşiyollerde yer alan tüysüz klara hücrelerinden salgılanan bir proteindir. Yetmiş amino asitten oluşur, 15.8 kDa ağırlığındadır (91). İnsanlarda CC16 geni 11. kromozom üzerinde ve p12-q13 lokalizasyonunda bulunur. Bu bölge allerjik olayların düzenlenmesi ve inflamasyondan sorumludur. Yine aynı gen lokusu immunglobulin E (IgE) reseptörleri ile de ilgilidir. İnsan ve hayvan çalışmalarında bronkoalveolar lavaj sıvısında çok yüksek konsantrasyonda saptanmıştır (92, 93). Klara hücre salgılatıcı protein, doğal, güçlü bir immünsupresif ve anti-inflamatuar ajandır. İn-vitro

çalışmalarda monosit ve polimorf nüveli lökosit kemotaksisini ve fagositozu önlediği gösterilmiştir. İnflamasyonu başlatan aracı maddelerin salınımının engellenmesi, nötrofil aktivasyonunun engellenmesi gibi birçok anti-inflamatuvar özelliği vardır. İnflamasyonun önemli basamaklarından olan sekretuar fosfolipaz A₂'nin doğal baskılayıcısıdır. Sitokinler ve CC16 ilgili çalışmalarda interferon alfa üretimini ve biyolojik aktivitesini baskıladığı, özellikle viral infeksiyonlarda koruyuculuğunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine tümör nekrotizan faktör- α üzerinde de benzer etkileri vardır (92). Sürfaktan yıkımını ve oksidatif stresi azaltır (94). Böbrekler tarafından metabolize edilir. Sigara içenlerde artmış, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve pulmoner fibroziste azalmış olarak bulunur (93).

Solunum sistemi lümeninde sentezlenen CC16 sağlıklı bireylerde hava-kan bariyerinden pasif geçiş ile kan dolaşımında da bulunur. Erişkinlerde CC16'nın akciğer hasarına özđü duyarlı ve spesifik bir gösterge olduğu kabul edilmiştir (94).

Yapılan bir çalışmada RDS nedeni ile entübe edilen prematüre bebeklere intratrakeal rekombinant CC16 verilmesi ile akciğerde protein miktarının ve total nötrofil sayısının azaldığı gösterilmiştir (95).

Prematüre bebeklerde gestasyonel yaş azaldıkça serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısında CC16 düzeyi düşer. Bu durum akciğer epitel hücrelerin gelişmemiş olması ile açıklanabilir. Bir çalışmada RDS sonrasında BPD gelişen prematüre bebeklerde bronkoalveolar lavaj sıvısında yaşamın ilk günü bakılan, CC16 düzeyleri, BPD gelişmeyen gruba göre daha düşük bulunmuştur (93, 96).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada prematüre bebeklerin kord kanında CC16 bakılmış, BPD gelişen hastalarda kord kanında düşük olduğu, mekanik ventilasyon desteği ve oksijenizasyonun sağlanması ile yükseldiği gösterilmiştir (93).

Yapılan hayvan deneylerinde ve Adult Respiratuar Distres Sendrom'lu hastalarda, CC16'nın çok düşük düzeyde olduğu, iyileşmenin başlaması ile beraber düzeyinin hızla yükseldiği gösterilmiştir (95).

1.3. Transforming Growth Faktör β -1

Transforming growth faktör beta (Transforming growth factor beta =TGF- β) inflamatuvar etkili bir sitokindir ve üç izotipi vardır. Uyarılmış makrofajlar, B

lenfositleri, T lenfositleri, eozinofiller, timositler, böbrek ve kemik hücreleri, plasenta, mast hücreleri, trombositler gibi birçok hücre ve doku tarafından sentezlenir (97).

Transforming growth faktör beta-1 hücrel gelişme ve olgunlaşmada rol alan 25 kD ağırlığında birçok fonksiyona sahip olan bir proteindir (98). Normal akciğer gelişiminde önemli rol oynar (99). Akciğerlerde en önemli kaynağının alveoler makrofajlar olduğu düşünülmektedir. Akut akciğer hasarında anahtar sitokin olarak vurgulanan TGF- β_1 'de görülen artış, doku fibrozisi gelişiminde, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve doku iyileşmesinde rol oynar. Monositler ve makrofajlar için kemotaktik etki gösterir. Epidermal büyüme faktörü akciğerlerde hücre sentezini arttırır, TGF- β_1 ise bu artışı baskılar (97).

Yapılan çalışmalar akciğer hasarı oluşturulmuş hayvan modellerinde doku tamirinde rol aldığını göstermiştir (98). Morfogenez aşamasında aşırı salınımı bronşial dallanmayı engeller (7). Yenidoğan ratlarda yapılan birkaç çalışmada TGF- β_1 aşırı salınımının alveolar gelişimi ve bronşial dallanmayı engellediği gösterilmiş, erişkin rat akciğerinde ise TGF- β_1 salınımının engellenmesi ile amfizematöz değişikliklerin ortaya çıktığı görülmüştür (100). Başka bir çalışmada BPD gelişen infantların bronkoalveolar lavaj sıvısında TGF- β_1 düzeyinde, BPD gelişmeyenlere göre anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (101). Hayvan modellerinde, aşırı salınımının geniş alveolar keseler, septasyon defektleri, hiperplastik ve hiperselüler septa, anormal mikrovaskülarizasyon gibi patolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (100).

1.4. Apoptozis ve Kaspazlar

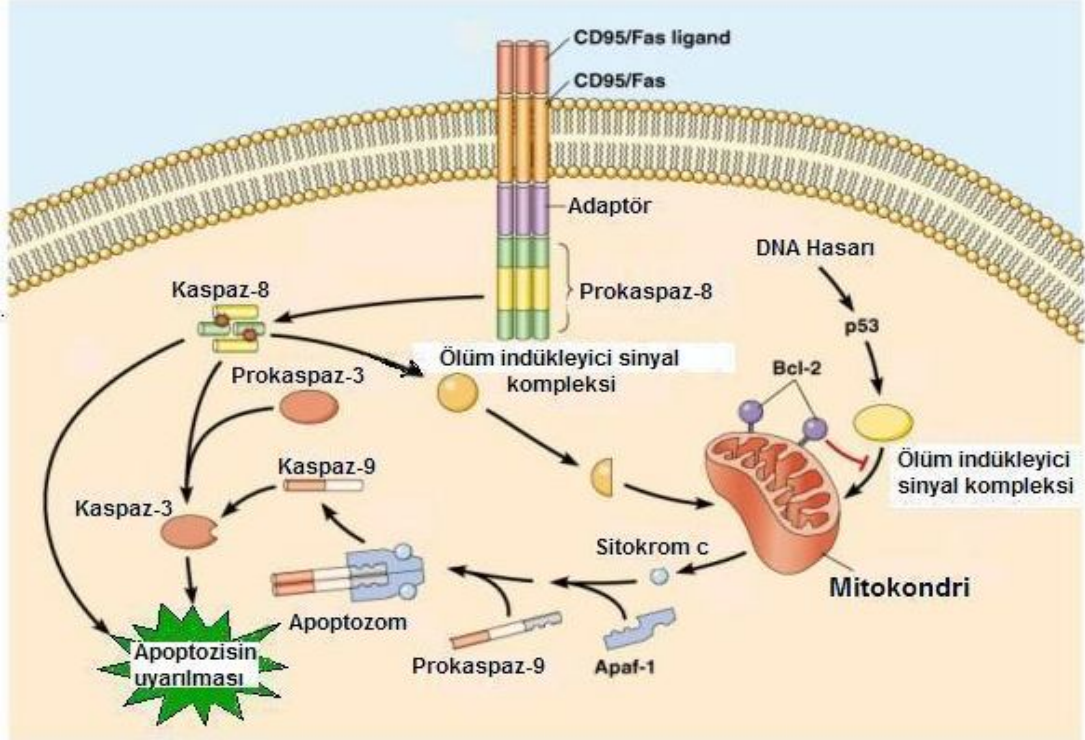
Hücrelerin yaşamı ve ölümü arasındaki dengenin sağlanmasında temel mekanizmalardan biri programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozisdir. Embriyonal dönemden başlayarak tüm yaşam boyunca apoptotik mekanizma ve programlı hücre ölümü vardır (102). Apoptozis özellikle büyüme ve farklılaşmanın düzenlenmesinde rol oynar. Başlaması ve devam etmesi proteinler, moleküller, enzimler, gen düzenleyici proteinlerin sinyalleri ve bir dizi işbirliği ile gerçekleşir (103). Bunlar arasında kaspaz-kaskad sinyal sistemi, apoptozis inhibitör protein, Bcl-2 ailesi ve kalpain yaşamsal önem taşır (104).

Apoptoz süreci, DNA hasarına genlerin yanıtı, hücre membranı tarafından ölüm sinyallerinin alınması (Fas ligandı), hücreye doğrudan proteolitik enzim girişi (granzim) olmak üzere üç farklı şekilde işleyebilir (104). Bu süreçte belli başlı üç anahtar bileşen vardır. Bunlar: Bcl-2 ailesi proteinleri, kaspazlar ve Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor-1) proteinidir. Bu bileşenlerin biyokimyasal aktivasyonu, apoptozda gözlenen mitokondriyal hasar, çekirdek zarı kırılması, DNA fragmentasyonu, kromatin kondensasyonu ve apoptotik cisimlerin şekillenmesi gibi morfolojik değişikliklerden sorumludur (105). Günümüzde, apoptozis sürecinde rolü olan biyokimyasal ve genetik komponentlerin aydınlatılmasıyla birlikte apoptozisin aktivasyonuna ya da inhibisyonuna yönelik çalışmalar, birçok hastalıkta yeni tedavi olanaklarını gündeme getirmektedir (106).

Kaspazlar sistein proteazlardır ve aspartik asitten sonraki peptit bağıntıyı kırarlar. Hücrede inaktif olarak bulunurlar ve proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler. Böylece bir kaskad şeklinde işlev görürler. Apoptoziste hücreyi parçalayan yani apoptotik morfolojinin oluşumunu sağlayan etkenler olarak bilinirler (105). Ondört kaspaz tanımlanmıştır. Kaspazlar görevlerine göre üç gruba ayrılır. Başlatıcı kaspazlar 2, 8, 9 ve 10. kaspazlardır. Bu kaspazlar apoptozisi başlatıcı sinyali olarak diğer kaspaz üyelerinin aktive olmasını sağlar (107). Etkili kaspazlar 3, 6 ve 7. kaspazlardır. Bu kaspazlar hücre içi proteinleri enzimatik reaksiyonlarla parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana gelmesine neden olurlar (108). İnflamatuar mediatör olarak görev yapan, sitokinleri aktive eden kaspazlar ise 1, 4, 5, 11, 12, 13 ve 14. kaspazlardır. Sinyal iletiminde önemli role sahip olan sitokinlerin aktivasyonları için gereklidir (108).

Apoptozis, hücrede yaşam ve ölüm arasındaki dengenin korunmasındaki rolünü iki yolak üzerinden gerçekleştirir. Birinci yol (ekstremsel yolak) hücre dışı sinyallerle CD95 ligandına (Fas ligand= CD95L) bağlanan tümör nekrozis faktör alfa ailesi tarafından uyarılmaktadır. Bu bağlanma, reseptörde ATP'den bağımsız bir takım değişikliklere neden olarak ölüm indükleyici sinyal kompleksi oluşumuna neden olur. CD95 adaptör molekül Fas reseptörü ilişkili ölüm ünitesi, prokaspaz-8 ve prokaspaz-10 ile birleşerek ölüm indükleyici sinyal kompleksini oluşturmaktadır. Sonraki adımda prokaspaz-8 aktifleşerek, kaspaz-3'ten proteoliz ile küçük alt

ünitenin ayrılmasına, böylece enzimin aktifleşmesine neden olmaktadır. Bu yolak kaspaz-3 aktivasyonu üzerinden mitokondriyal yolak ile birleşerek apoptoz sinyalini güçlendirmektedir (109) (Şekil 3).



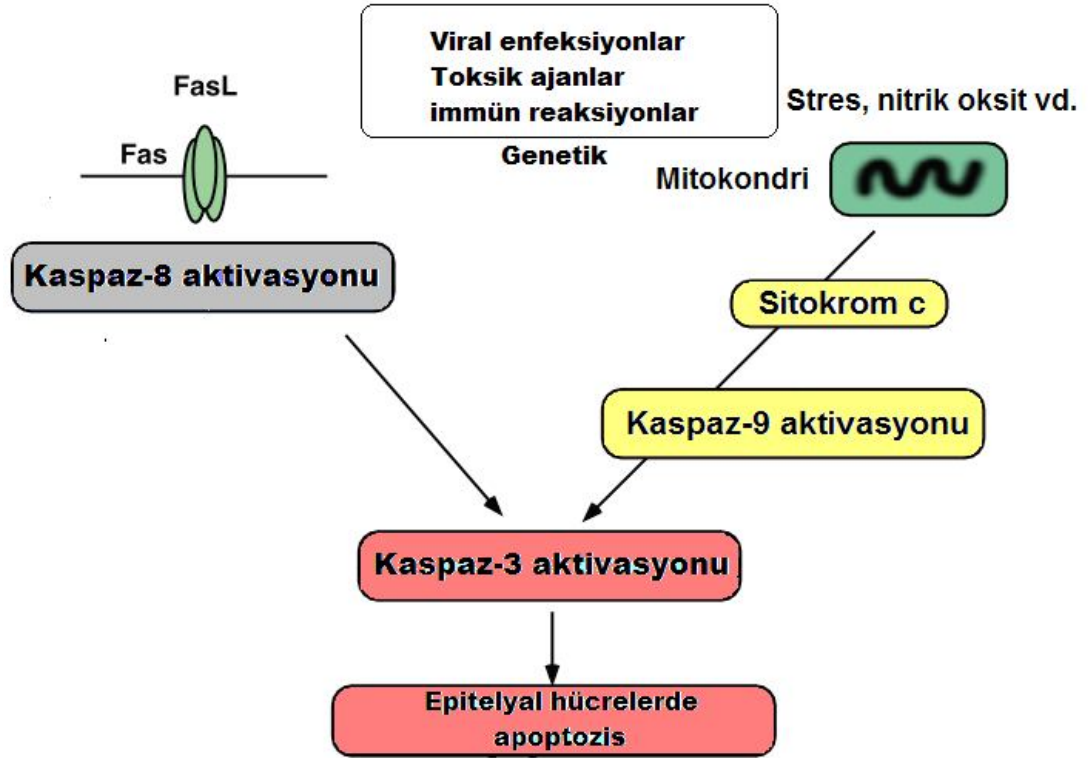
Şekil 3. Apoptozisin mekanizması

(https://www.meduniwien.ac.at/pharmakologie/mitarbeiter/ca_muskel_en.html)

İkinci yol (mitokondriyal yolak) ölüm reseptörü yolağından farklı olarak hem hücre dışı sinyallerle (büyüme faktörü ya da hormon azlığı, ultraviyole ışını, çeşitli sitokinler, ilaçlar, hiperoksi), hem de DNA hasarına neden olan hücre içi sinyallerle indüklenebilir. Hücre içi sinyal bcl-2 ailesinin pro-apoptotik üyelerini uyarak mitokondriye göçünü sağlarken, pro-apoptotik üyeler dış mitokondriyal membrana yerleşerek burada porlar (mitokondriyal geçiş kanalları) oluşturmaktadır. Bu porlar mitokondriden sitokrom-c ayrılmasına olanak sağlar. Sitokrom-c, Apaf-1, ATP, dATP ve prokaspaz-9 ile birleşerek apoptozomu oluştur. Oluşan apoptozom kaspaz-3'ü aktive eder. Başlangıçları farklı da olsa, her iki yol kaspaz-3 aktivasyonuna neden olmaktadır (109) (Şekil 4).

Kronik akciğer hastalığı için predispozan faktörlerden olan barotravma ve oksijen toksisitesi akciğerlere nötrofil göçünü artırır. Yapılan deneysel çalışmalarda

inflamasyonun anormal apoptozisi artırdığı, programda olmayan bu artışın akciğerlerde hasara yol açtığı gösterilmiştir (11, 110).



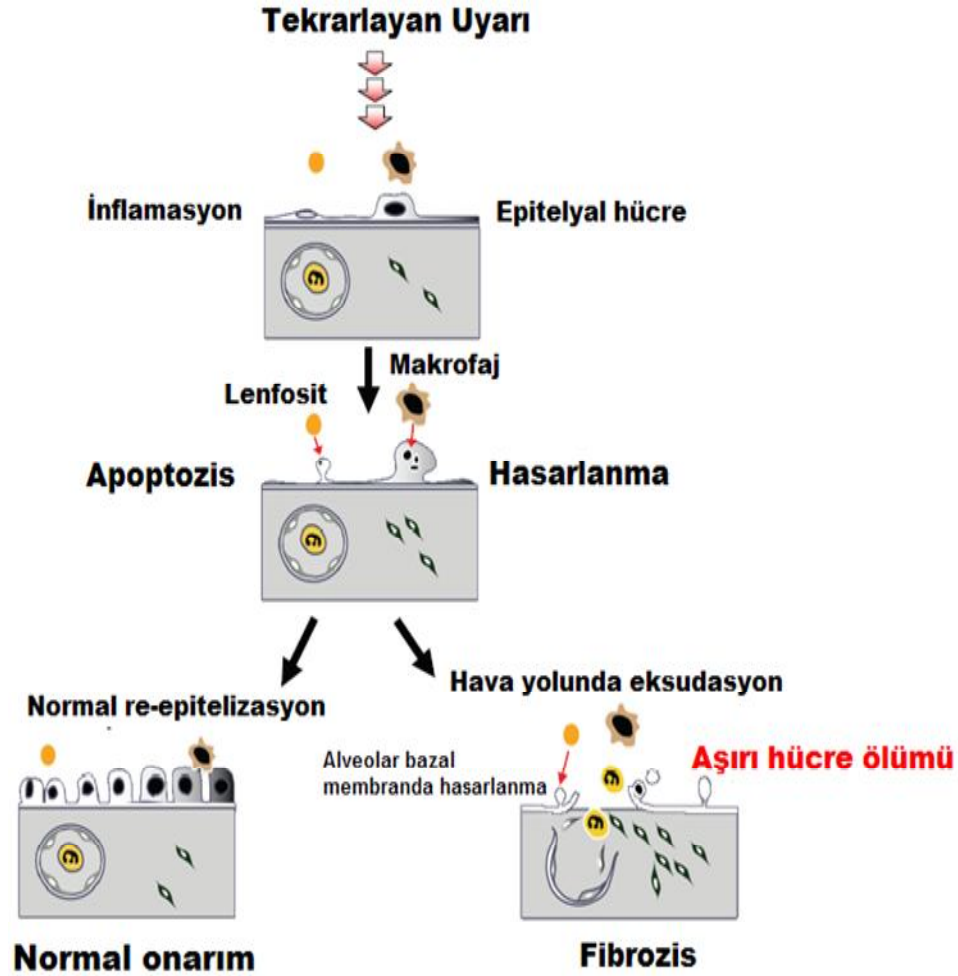
Şekil 4. Apoptozis ve yolları

Apoptozis inflamasyonun sınırlandırılmasında, aktive makrofaj ve nötrofillerin ortamdaki temizlenerek homeostazisin sağlanmasında, dolayısı ile doku bütünlüğünün korunmasında oldukça önemli role sahiptir (109) (Şekil 5).

Erişkinlerde yapılan araştırmalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) gözlenen parankimal hücre kaybının, apoptotik hücrelerin yeterince temizlenememesi nedeniyle ortaya çıkan sekonder hücre yıkımına bağlı olduğu bulunmuştur (111). Yapılan çalışmalarda, KOA'da hava yolu epitel hücrelerinde, alveoler epitel ve endotel hücrelerinde apoptozisin arttığı gösterilmiştir. Materyal olarak KOA'lı hastaların bronkoalveolar lavaj, bronş fırçalama ve kan örneklerinin kullanıldığı çalışmalarda akciğer ve hava yolu T hücrelerinde apoptozis artışı gösterilmiştir (112).

Son yıllarda yapılan ve solunum sıkıntısı, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon gibi nedenlerle entübe edilen matür ve prematür toplam 50

bebeği kapsayan bir çalışmada hastalardan 1-4. gün ve 5-7. gün olmak üzere iki kez trakeal aspirat örneği alınarak IL-10 ve nötrofil apoptozisi bakılmıştır.



Şekil 5. Akciğerlerde apoptozis

Uzun süreli izlemde gruplar BPD grubu, BPD gelişmeyen grup ve matür grup olarak belirlenmiştir. BPD gelişen toplam on bir prematüre bebekten alınan her iki örnekte hem IL-10 hem de nötrofil apoptozisi düşük bulunmuş. Bu fark özellikle alınan ilk örneklerde daha belirgin olarak tespit edilmiştir. Azalmış nötrofil apoptozisi, pulmoner hasarlanmada artışa neden olur ve akciğerde anormal yeniden yapılanmaya neden olarak BPD gelişimine zemin hazırlar (110).

Solunum ve oksijen desteği sağlanan yenidoğan ratlarda yapılan bir çalışmada akciğer dokusunda, angiogenezis, apoptozis, vasküler endotelyal büyüme faktörü, TGF- β aktivasyonu ve elastin düzeyi bakılmış. Altıncı günün sonunda incelenen akciğer dokusunda solunum ve oksijen desteği almayan gruba göre, diğer

grubun akciğerlerinde, alveolar alanda üç kat artış, endotelyal yüzeylerde ve alveol sayısında yaklaşık %50 azalma, apoptoziste beş kat artış, vasküler endotelyal büyüme faktörü proteininde %50'den fazla artış, TGF- β aktivasyonunda dört kat artış, akciğer elastin dokusunda %50'den fazla artış izlenmiş, ayrıca alveolar duvar yapısında da kalınlaşma tespit edilmiştir (113).

Prematüre bebek bakımında yenilikler, yeni solunum desteği teknikleri ve teknolojideki ilerlemeler sayesinde gestasyon haftası düşük olan bebeklerin sağ kalım oranı artmıştır. Bu artış beraberinde önemli bir morbidite nedeni olan bronkopulmoner displazi gelişimini de dolaylı olarak arttırmıştır.

Bu çalışmada ventilasyon desteği alan prematüre bebeklerde mekanik solunum desteği süresince serum ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde CC16, TGF- β_1 kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeylerinin hastalığın ağırlık derecesi ile orantılı olarak nasıl etkilendiğinin gösterilmesi ve BPD gelişimi ile doğrudan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Kasım 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 32 gebelik haftasının altındaki bebekler dahil edildi. Bronkopulmoner displazi gelişen 21 bebek çalışma grubu, BPD gelişmeyen 20 bebek kontrol grubu olarak belirlendi. Aileler, çalışma hakkında bilgilendirildi, aydınlatılmış onamları alındı. Elde edilen örnekler Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında çalışıldı.

Tüm olguların doğum bilgileri, anne yaşı, infeksiyon varlığı, erken membran rüptürü, annede kronik hastalık, hipertansiyon bulunup bulunmadığı, annenin gebelikte steroid kullanıp kullanmadığı, sigara içip içmediği kaydedildi. Doğum şekilleri (normal spontan vajinal yol, sezaryen) kaydedildi, cinsiyet, doğum ağırlığı, mekonyum varlığı belirlendi. Gebelik haftaları Ballard Skorlama sistemi ile fizik ve nörolojik kriterlere uygun olarak belirlendi. Yenidoğanların izlemi sırasında gelişen sorunlar (yenidoğan sarılığı, sepsis, retrolental fibroplazi (ROP), pnömotoraks, hidrosefali, intraventriküler hemoraji) kaydedildi. İzlemde olgulara mekanik ventilasyon (saat) ve oksijen desteği süresi (saat) kaydedildi. Çalışmaya genetik hastalığı /malformasyonları olan bebekler dahil edilmedi.

Bronkopulmoner displazi tanısı gebelik yaşı, doğum sonrası 28. gün ve/veya 36. gebelik haftasındaki oksijen ihtiyacı ve radyolojik bulgularla belirlendi (2).

Çalışmaya alınan olgulardan postnatal 1, 3, 14 ve 28. günlerde serum örneği ve bronkoalveolar lavaj örneği alındı. Serum örnekleri rutin kontrollerinin olduğu günlerde, bir ml venöz kan örneği olarak periferik venden alındı. Elde edilen serum örnekleri klara hücre salgılatıcı protein düzeyleri çalışılmak üzere -80°C’de saklandı.

Entübe edilen bebeklerden 1, 3, 14, 28. günlerde bronkoalveolar lavaj sıvısı alındı. Örneklerin elde edilmesi için endotrakeal tüpün çapına uygun kateterler kullanıldı. Aspirasyonlar genel durumu iyi, stabil bebeklerden, rutin bakımları sırasında alındı. Aspirasyon öncesi 2-3 dakika %100 FiO₂ sağlandı. Ardından steril %0,9 serum fizyolojik 1cc/kg olacak şekilde entübasyon kateterinden içeri verildi.

Balon maske ile 3-4 kez elle solunum yaptırıldıktan sonra aspirasyon kateteri endotrakeal tüpün uzunluğundan 3-4 mm uzun olacak şekilde ilerletilerek aspirasyon yapıldı. Ardından aspirasyon kateteri 0.5 ml steril %0,9 serum fizyolojikle yıkanarak içerik steril tüpe alındı. Alınan örnekler bekletilmeden 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Hücresiz süpernatant kısmı ve ultrafiltrat kısmı ayrı epandorf tüplere alınarak -80°C'de saklandı. Kanlı örnekler sonuçları etkileyebileceğinden çalışma dışı bırakıldı. Birinci gün örnekleri bebek stabilleşikten sonra veya sürfaktan uygulananlarda sürfaktandan 12 saat sonra alındı. Sonuçta 41 prematüre bebekten 112 trakeal aspirasyon örneği çalışmaya dahil edildi. Toplamda ilk gün 41 örnek, 3. gün 41 örnek, 14. gün 17 örnek ve 28. gün 10 bronkoalveolar lavaj örneği alındı. Elde edilen bronkoalveolar lavaj örneklerinin süpernatant kısmı TGF- β_1 düzeyleri, ultrafiltrat kısmı ise kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri çalışılmak üzere uygun koşullarda saklandı. Kontrol grubu uzun süreli entübe olmadığından TGF- β_1 düzeyleri birinci ve üçüncü gün örneklerinde, kaspaz düzeyleri ise yalnızca 3. gün elde edilen örneklerde çalışıldı.

Patent duktus arteriozus tanısı Ekokardiyografik inceleme ile konuldu. Uluslararası sınıflamaya uygun olarak ROP gelişen bebekler evrelendirildi (114).

Mekanik ventilasyon desteği sırasında oksijen saturasyonu düzeyini %88-96 arasında tutacak en düşük PIP ve FiO₂ uygulandı. Bulguların dengelendiği dönemde ekstübasyon denendi. Ekstübasyona geçişte bebeklere NCPAP uygulandı. Olguların demografik özellikleri tablo 4 ve 5 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri-1

	Hasta grubu Ortalama ($\pm$ SD) Aralık	Kontrol grubu Ortalama ($\pm$ SD) Aralık
Gestasyon yaşı	29,3 $\pm$ 2,1	30,3 $\pm$ 1,7
(hafta)	(26-32)	(27-32)
Doğum ağırlığı	1368 $\pm$ 395	1427 $\pm$ 350
(gram)	(650-1950)	(900-2190)
Anne yaşı	27,8 $\pm$ 4,9	27,8 $\pm$ 4,9
(yıl)	(20-39)	(20-39)
Ventilatörde kalma süresi	536 $\pm$ 179,00	181,2 $\pm$ 76,08
(saat)	(96-672)	(96-312)
Toplam oksijen alma süresi	672 $\pm$ 0,00	386,00 $\pm$ 122,37
(saat)	(96-672)	(144-576)

Tablo 5. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri-2

	Hasta grubu Sayı (%)	Kontrol grubu Sayı (%)
Doğum şekli		
Sezaryan	13 (61,9)	16 (80)
Normal vajinal yol	8 (39,1)	4 (20)
Çoğul gebelik	2 (9,5)	3 (15)
Cinsiyet		
Kız	7 (33,3)	14 (70)
Erkek	14 (66,6)	6 (30)
Anneye kortikosteroid uygulanması		
Yok	15 (71,4)	11 (55)
1doz	5 (23,8)	4 (20)
2 doz	1 (4,7)	5 (25)
İntraventriküler kanama		
Yok	16 (76,1)	19 (95)
Var	5 (23,9)	1 (5)
PDA varlığı	3 (14,2)	3 (15)
Sürfaktan uygulananımı		
Yok	2 (9,5)	6 (30)
1.doz	11 (52,5)	10 (50)
2.doz	6 (28,5)	4 (20)
3.doz	2 (9,5)	-
Pnömotoraks		
Sayı	2 (9,5)	-
Yenidoğan sarılığı		
Yok	5 (23,9)	5 (25)
Var	16 (76,1)	15 (75)

2.1. Apoptozis Belirteçlerinin İncelenmesi

2.1.1. Kaspaz-3 Enzim Aktivitesi Ölçüm Yöntemi

Apoptozisin bir göstergesi olarak Kaspaz-3 enzim aktivitesi bronkoalveolar lavaj hücrelerinde kantitatif olarak Colorimetric Protease Assay Kit Yöntemi ile

değerlendirildi. Kaspaz-3, Caspase-3/CPP32 Colorimetric Assay Kit (BioVision Research Products, USA) ile kit içeriğinde açıklandığı şekilde ölçüldü. Yöntemin prensibi, işaretlenmiş substratın (DEVD-pNA) kırılmasıyla açığa çıkan kromofor p-nitroanilitin (pNA) spektrofotometrik olarak ölçüm esasına dayanmaktadır. pNA miktarı 405 nm’de mikrotiter plak okuma cihazında (ELX 800, Biotek, Türkiye) absorbans değeri ölçülerek tayin edildi.

2.1.2. Kaspaz-8 Enzim Aktivitesi Ölçüm Yöntemi

Apoptozisin bir göstergesi olarak Kaspaz-8 enzim aktivitesi bronkoalveolar lavaj hücrelerinde kantitatif olarak Colorimetric Protease Assay Kit Yöntemi ile değerlendirildi. Kaspaz-8, FLICE/Caspase-8 Colorimetric Protease Assay Kit (BioVision Research Products, USA) ile kit içeriğinde açıklandığı şekilde ölçüldü. Yöntemin prensibi, işaretlenmiş substratın (IETD-pNA) kırılmasıyla açığa çıkan kromofor p-nitroanilitin (pNA) spektrofotometrik olarak ölçüm esasına dayanmaktadır. pNA miktarı 405 nm’de mikrotiter plate okuma cihazında (ELX 800, Biotek, Türkiye) absorbans değeri ölçülerek tayin edildi.

2.1.3. Kaspaz-9 Enzim Aktivitesi Ölçüm Yöntemi

Apoptozisin bir göstergesi olarak Kaspaz-9 enzim aktivitesi bronkoalveolar lavaj hücrelerinde kantitatif olarak Colorimetric Protease Assay Kit Yöntemi ile değerlendirildi. Kaspaz-9, Caspase-9 Colorimetric Assay Kit, (BioVision Research Products, USA) ile kit içeriğinde açıklandığı şekilde ölçüldü. Yöntemin prensibi, işaretlenmiş substratın (LEHD-pNA) kırılmasıyla açığa çıkan kromofor p-nitroanilitin (pNA) spektrofotometrik olarak ölçüm esasına dayanmaktadır. pNA miktarı 405 nm’de mikrotiter plak okuma cihazında (ELX 800, Biotek, Türkiye) absorbans değeri ölçülerek tayin edildi.

2.2. Klara Hücre Salgılatıcı Protein Düzeylerinin Ölçümü

Klara hücre salgılatıcı protein serum düzeyleri, sandviç prensibi ile çalışan enzim bağlı immunsorbent (ELISA) yöntemi ile Human Clara Cell Protein ELİSA kiti ile (BioVendor Research and Diagnostic Products) ile saptanmıştır. Klara hücre salgılatıcı protein ölçümü kendi ticari kit içeriğine uygun olarak uygulanmıştır. Oluşan renk 450 nm’de mikrotiter plak okuma cihazında (ELX 800, Biotek, Türkiye) tespit edilerek kantitasyonu sağlanmıştır.

2.3. Transforming Growht Faktör- β_1 Düzeylerinin Ölçümü

Transforming growht faktör- β_1 BAL düzeyleri, sandviç prensibi ile çalışan enzim bağlı immunsorbent (ELISA) yöntemi ile Transforming growht faktör- β_1 Immunoassay kiti ile (Invitrogen Corporation) ile saptanmıştır. Transforming growht faktör- β_1 ölçümü kendi ticari kit içeriğine uygun olarak uygulanmıştır. Oluşan renk 450 nm’de mikrotiter plak okuma cihazında (ELX 800, Biotek, Türkiye) tespit edilerek kantitasyonu sağlanmıştır.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar, SPSS 16.0 (statistical package for social sciences) Windows istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki değerlerin ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı independent-samples T test kullanılarak hesaplandı. Aynı grup içinde farklı zaman noktalarında parametrelerin değişkenlikleri paired samples T test kullanılarak değerlendirildi. Grup içinde farklı parametreler arasında ilişki Pearson Korelasyon analizi ile test edildi. Zaman ve hastalık faktörünün etkisini incelemek için Bağımsız Örneklem İki Yönlü Varyans Analizi için kullanıldı. P değeri, 0,05’e eşit veya altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Gestasyon haftası 32 hafta ve altında doğan ve klinik izleme alınan kırk bir prematüre bebekten ilk gün, üçüncü gün, on dördüncü gün ve yirmi sekizinci günde olmak üzere toplam yüz altmış dört serum örneği ve yüz on iki bronkoalveolar lavaj örneği çalışmaya dahil edildi. Bronkoalveolar lavaj örnekleri ilk gün ve üçüncü gün kırk bir örnek olarak alınırken daha sonra bebekler ekstübe edildikçe örnek sayısı azaldı ve on dördüncü gün on yedi örnek, yirmi sekizinci gün, on bronkoalveolar lavaj örneği alındı. Hastalardan yirmi bir tanesi bronkopulmoner displazi tanısı aldı. Örneklerin alındığı dönemde kaybedilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bronkopulmoner displazi gelişen hastalardan bir tanesi nozokomiyal sepsis nedeniyle örneklerin alınmasından sonraki dönemde kaybedildi.

Hasta grubu ve kontrol grubunun birinci gün CC16 düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık yok iken, TGF- β_1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda birinci gün kaspaz değerleri olmadığı için değerlendirme yapılamadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubu ve kontrol grubunun 1. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri

		Hasta grubu	Kontrol	p
CC16 (ng/mL)	ort $\pm$ SD	9,14 $\pm$ 4,73	9,82 $\pm$ 9,63	
TGF- β_1 (pg/mL)	ort $\pm$ SD	71,16 $\pm$ 58,33	23,00 $\pm$ 18,16	<0,05
Kaspaz-3*	ort $\pm$ SD	0,17 $\pm$ 0,04		
Kaspaz-8*	ort $\pm$ SD	0,18 $\pm$ 0,04		
Kaspaz-9*	ort $\pm$ SD	0,17 $\pm$ 0,04		

*Kaspaz enzim optik dansite (405nm)

Üçüncü gün sonuçları değerlendirildiğinde, hasta grubu ve kontrol grubu arasında CC16 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yokken, TGF- β_1 , kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubu ve kontrol grubunun 3. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri

		Hasta grubu	Kontrol	p
CC16 (ng/mL)	ort $\pm$ SD	14,39 $\pm$ 11,52	7,81 $\pm$ 9,95	
TGF- β_1 (pg/mL)	ort $\pm$ SD	45,82 $\pm$ 32,23	19,63 $\pm$ 17,34	<0,05
Kaspaz-3*	ort $\pm$ SD	0,18 $\pm$ 0,05	0,14 $\pm$ 0,01	<0,05
Kaspaz-8*	ort $\pm$ SD	0,19 $\pm$ 0,05	0,16 $\pm$ 0,02	<0,05
Kaspaz-9*	ort $\pm$ SD	0,18 $\pm$ 0,05	0,14 $\pm$ 0,01	<0,05

*Kaspaz enzim optik dansite (405nm)

Hasta grubu ve kontrol grubunun on dördüncü gün değerlerine bakıldığında CC16 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda on dördüncü gün TGF- β_1 ve kaspaz değerleri çalışılmadığı için değerlendirme yapılamadı (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubu ve kontrol grubunun 14. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri

		Hasta grubu	Kontrol	p
CC16 (ng/mL)	ort $\pm$ SD	9,22 $\pm$ 4,63	5,84 $\pm$ 3,49	<0,05
TGF- β_1 (pg/mL)	ort $\pm$ SD	36,76 $\pm$ 24,98		
Kaspaz-3*	ort $\pm$ SD	0,17 $\pm$ 0,02		
Kaspaz-8*	ort $\pm$ SD	0,18 $\pm$ 0,03		
Kaspaz-9*	ort $\pm$ SD	0,16 $\pm$ 0,02		

*Kaspaz enzim optik dansite (405nm)

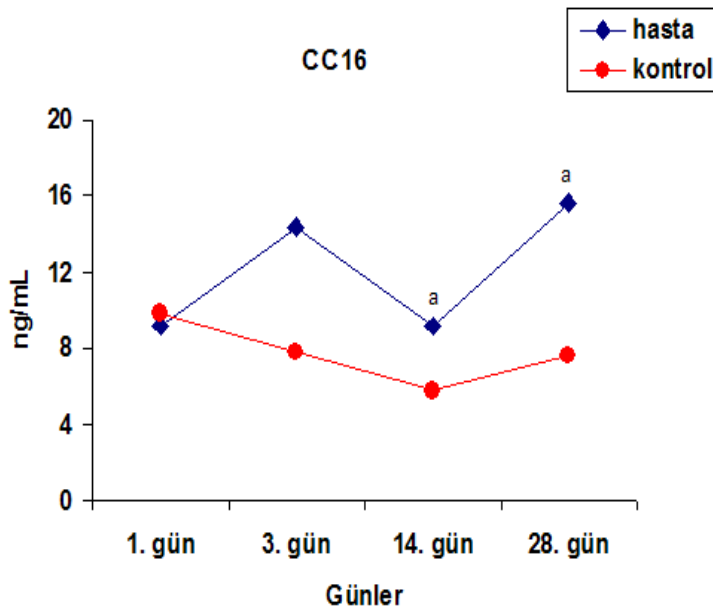
Yirmi sekizinci gün sonuçları değerlendirildiğinde, hasta grubu ve kontrol grubu arasında CC16 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda yirmi sekizinci gün TGF- β_1 ve kaspaz değerleri olmadığı için değerlendirme yapılamadı (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubu ve kontrol grubunun 28. gün CC16, TGF- β_1 , Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 düzeyleri

		Hasta grubu	Kontrol	p
CC16 (ng/mL)	ort $\pm$ SD	15,64 $\pm$ 13,14	7,67 $\pm$ 3,63	<0,05
TGF- β_1 (pg/mL)	ort $\pm$ SD	47,00 $\pm$ 25,82		
Kaspaz-3*	ort $\pm$ SD	0,16 $\pm$ 0,03		
Kaspaz-8*	ort $\pm$ SD	0,20 $\pm$ 0,05		
Kaspaz-9*	ort $\pm$ SD	0,17 $\pm$ 0,02		

*Kaspaz enzim optik dansite (405nm)

Hasta ve kontrol grubunda CC16 düzeylerinin günlere göre değişimi şekil 6’da gösterilmiştir. Gruplarda birinci gün değerleri benzer olmasına karşın üçüncü günde hasta grubunda belirgin artış gözlemlendi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. On dördüncü günde hasta ve kontrol grubunda CC16 düzeylerinde düşüş izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yirmi sekizinci gün değerlerinde her iki grupta artış vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

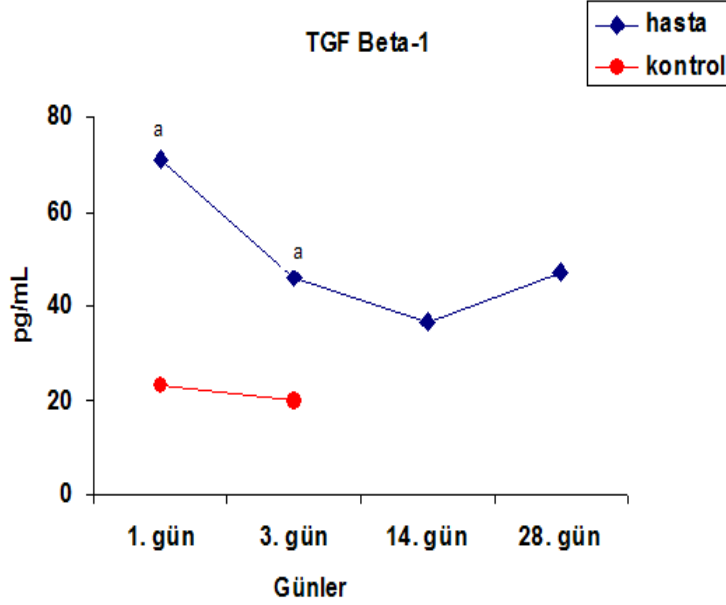


a anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$)

Şekil 6. CC16 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda günlere göre değişimi

Hasta grubu ve kontrol grubunda TGF- β_1 düzeylerinin günlere göre değişimi şekil 7’de gösterilmiştir. Hastaların birinci gün değerleri kontrol grubuna göre

anamlı oranda yüksekti.  günde hasta grubunda dme olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. On dördüncü ve yirmi sekizinci gün değerleri kontrol grubunda olmadığından değerlendirme yapılamadı.



a anlamlılığı göstermektedir (p<0,05)

Şekil 7. TGF- β_1 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda günlere göre değişimi

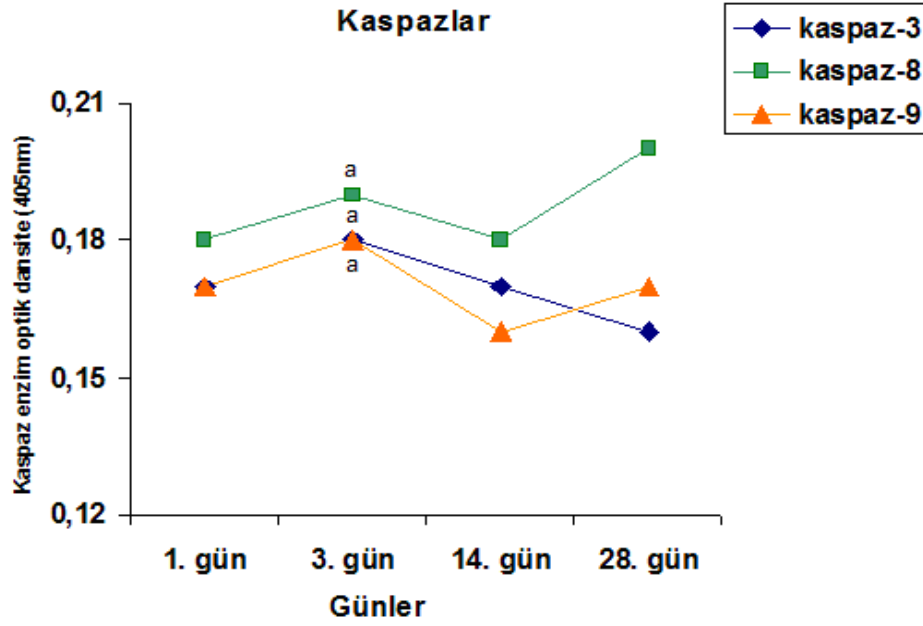
Hasta grubunda kaspaz değerlerinin günlere göre değişimi ekil 8’de gösterilmiştir. Birinci gün kaspaz sonuçları değerlendirildiğinde kaspaz-3 ve kaspaz-9 düzeyleri eşit olmasına karşın kaspaz-8 düzeyi daha yüksekti. Kontrol grubunda birinci gün kaspaz değerleri olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

 günde her üç parametrede artış vardı, kaspaz-3 ve kaspaz-9 düzeyleri eşit olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (ekil 9).

On dördüncü gün değerleri karşılaştırıldığında  parametrede de d tespit edildi. Kontrol grubunda on dördüncü gün kaspaz değerleri olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

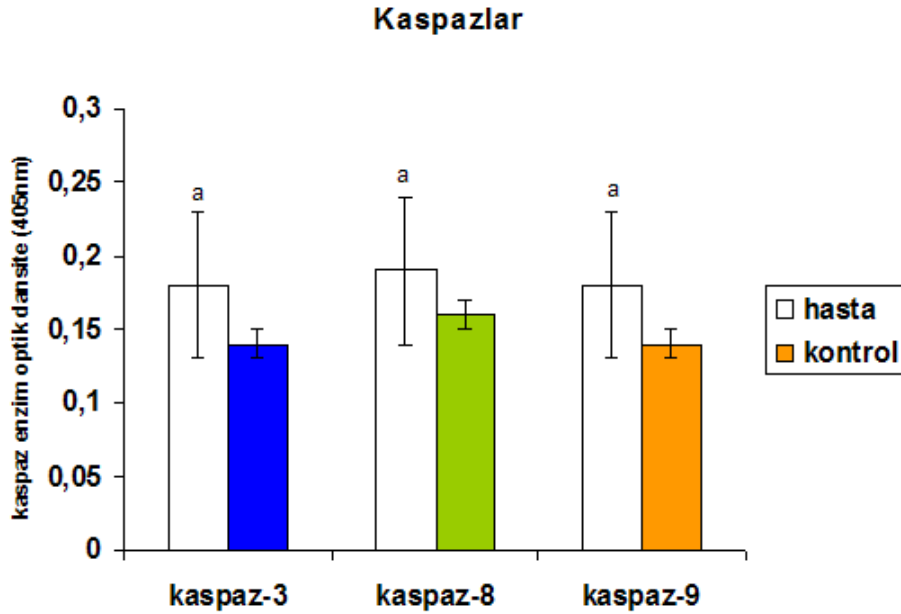
Yirmisekizinci gün değerlerine bakıldığında kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeylerinde artış, kaspaz-3 düzeyinin ise on dördüncü güne göre düştüğü görüldü. Kontrol grubunda yirmi sekizinci gün kaspaz değerleri olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Kaspaz sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde hasta

grubunda apoptozisin artmış olduğu, bu artışta ekstrensek yolun daha fazla rol oynadığı görüldü.



a anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$)

Şekil 8. Hasta grubunda kaspazların günlere göre değişimi



a anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$)

Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunda 3. günde kaspaz düzeyleri

Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde korelasyonlar değerlendirildiğinde, birinci günler arasında kaspaz-8 ile kaspaz-3 ve kaspaz-9 arasında pozitif korelasyon vardı (kaspaz-3 için $r:0,620$, $p:0,00$ ve kaspaz-9 için $r:0,537$, $p:0,01$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu, $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Üçüncü gün sonuçları değerlendirildiğinde, kaspaz-3 ile kaspaz-8 ve kaspaz-9 arasında pozitif korelasyon bulundu (kaspaz-8 için $r:0,844$, $p:0,00$ ve kaspaz-9 için $r:0,857$, $p:0,00$). Kaspaz-8 ile kaspaz-9 arasında da anlamlılık vardı ($r:0,765$, $p:0,00$).

On dördüncü gündeki değerler karşılaştırıldığında, kaspaz-3 ile kaspaz-8 ve kaspaz-9 arasında pozitif korelasyon bulundu (kaspaz-8 için $r:0,889$, $p:0,00$ ve kaspaz-9 için $r:0,563$, $p:0,02$). Kaspaz-8 ve kaspaz-9 arasında da korelasyon mevcuttu ($r:0,807$, $p:0,00$).

Yirmi sekizinci gün değerleri karşılaştırıldığında kaspaz-9 ile kaspaz-3 arasında pozitif korelasyon saptandı (kaspaz-3 için $r:0,729$, $p:0,01$).

Tablo 10. Parametrelerin hasta ve kontrol grubunda günlere göre değişimi

	1. gün		3. gün		14.gün		28. gün	
	Hasta	kontrol	hasta	kontrol	Hasta	kontrol	Hasta	kontrol
CC16	9,14±4,73	9,82±9,63	14,39± 11,52	7,81±9,95	9,22±4,63*	5,84±3,49	15,64±13,14*	7,67±3,63
TGF-β₁	71,16±58,33*	23,00±18,16	45,82±32,23*	19,63±17,34	36,76±24,98		47,00±25,82	
Kaspaz-3	0,17±0,04		0,18±0,05*	0,14±0,01	0,17±0,02		0,16±0,03	
Kaspaz-8	0,18±0,04		0,19±0,05*	0,16±0,02	0,18±0,03		0,20±0,05	
Kaspaz-9	0,17±0,04		0,18±0,05*	0,14±0,01	0,16±0,02		0,17±0,02	

* anlamlılığı göstermektedir (p<0,05)

4. TARTIŞMA

Prematüre bebek izleminde gelişmeler, teknolojinin ilerlemesi, yeni farmakolojik ajanların bulunması, mekanik ventilatör destek uygulamalarında değişiklikler nedeniyle prematüre bebeklerin yaşama şansı artmıştır. İleri derecede prematüre bebeklerin yaşamasıyla beraber BPD sıklığında artış olmuştur. Bronkopulmoner displazi prematür doğumun sık görülen uzun dönem komplikasyonudur. Sık hospitalizasyona, yüksek oranda mortaliteye, büyüme gelişme geriliğine ve nöropsikomotor gelişme geriliklerine neden olması dolayısıyla son derece önemlidir (5).

İlk kez 1967 yılında Northway ve ark. (1) tarafından, yüksek basınç ve oksijen konsantrasyonunda mekanik ventikasyona maruz kalan prematürelerin hastalığı olarak tanımlanmıştır. İmmatür akciğer dokusunda hasarlanma ve ortaya çıkan anormal tamir mekanizmaları nedeniyle gelişir. Risk faktörleri arasında preterm doğum, oksijen toksisitesi, uzamış mekanik ventilasyon, infeksiyonlar, PDA, genetik faktörler, malnütrisyon ve A vitamini eksikliğinin yanı sıra erkek cinsiyetin yer aldığı literatürde bildirilmektedir (15, 17).

Gestasyon yaşı 32 hafta ve altında olan prematüre bebeklerin alındığı bu çalışmada BPD gelişen olguların gestasyonel yaşı ve doğum ağırlıkları literatürle uyumlu olarak BPD gelişmeyenlere göre daha düşük bulundu (113, 115).

Palta ve ark. (115) çalışmalarında erkek cinsiyette daha fazla BPD geliştiğini göstermiş, Marshall ve ark. (116) ise cinsiyetler arasında fark bulamamışlardır. Bu çalışmada kız hasta sayısı daha fazla idi, ancak BPD gelişen olgularda erkek cinsiyette belirgin üstünlük vardı. Bu durum Palta ve ark.'nı (115) desteklemekteydi.

Hernandez-Ronquillo ve ark. (113) yaptıkları çalışmada NSVY ile doğan bebeklerde BPD insidansını daha yüksek saptamışlar, ancak NSVY ile sezaryen doğum arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Yapılan bir diğer çalışmada sezaryen doğumun BPD gelişimini %83 oranında azalttığı gösterilmiştir (116). Aladağ ve ark. (22) 2006 yılında 'Serum IGF-1 Düzeyleri ile Prematüre Yenidoğanın Kronik Akciğer Hastalığı Arasındaki İlişki'yi araştırdıkları çalışmada, olgularında NSVY ile doğumun BPD riskini 89 kat artırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada BPD gelişen olgularda sezaryen ile doğum oranı daha fazlaydı. Bu durum hastanemizin üçüncü

basamak sağlık kuruluğu olması ve sezaryen doğum endikasyonu olan komplikasyonlu gebeliklerin hastanemize yönlendirilmesi ile açıklanabilir.

Anne yaşı değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak gruplar arasında fark yoktu (117). Preeklampsi varlığının akciğer maturasyonunu artırdığına dair yapılan çalışmalar mevcuttur (118). Hernandez-Ronquillo ve ark. (113)  alışmalarında BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında preeklampsi açısından farklılık saptamamışlardır. Bu  alışmada BPD grubu ve kontrol grubu arasında fark bulunmamaktaydı. Her iki grupta beş annede preeklampsi vardı.

Annede EMR varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, toplam 16 annede uzamış EMR var iken bu annelerin yedi tanesinin bebeğinde BPD gelişti.

Koryoamniyonit varlığında ortaya çıkan sitokin fırtınası ve doğum sonrasında artmış sepsis riski nedeniyle birçok çalışmada önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Olgularımız değerlendirildiğinde BPD grubunda iki annede koryoamniyonit vardı. Kontrol grubunun annelerinde koryoamniyonit yoktu. Bu bulgu literatürle uyumluydu (68).

Antenatal kortikosteroid uygulamasının prematüre doğanlarda RDS, IVK ve ölüm oranlarını azalttığı kanıtlanmıştır (119). “National Institutes of Health” 24 ile 34 gebelik haftası arasındaki gebelere yedi gün içinde doğum riski varsa tek doz kortikosteroid uygulamasını önermektedir (120). Antenatal steroidlerin fetal inflamatuvar cevabı azalttığı, doğumdan sonra bu bebeklerin plazma IL-6 ve IL-8 düzeylerinin düşük olduğu, sonraki dönemde alveolarizasyonu ve akciğer büyümesini bozduğu gösterilmiştir (121).

Kontrollü çalışmalarda ise steroid kullanımının BPD insidansını ve ciddiyetini azalttığı gösterilememiştir (17). Hatta antenatal olarak üç veya daha fazla dozda steroid verilmesinin BPD sıklığını artırdığı bildirilmiştir (122). Olgularımızda toplam 26 anneye steroid tedavisi uygulanmazken, dokuz anneye bir doz, 6 anneye iki doz steroid verilmişti. Bronkopulmoner displazi gelişen grupta beş anneye bir doz, bir anneye ise iki doz steroid verilmişti. Literatürle uyumlu olarak steroid tedavisi alanlarda RDS gelişimi ve şiddeti daha az gözlenerek, BPD’ye gidiş sıklığı azalmış olarak saptandı.

Korhonen ve ark. (118) ile Cunha ve ark. (123) BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında antenatal steroid uygulaması açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Palta ve ark. (115) BPD gelişen grupta antenatal steroid uygulama oranını %16, gelişmeyen grupta %11 olarak saptamıştır. Bronkopulmoner displazi gelişen grupta antenatal steroid uygulamasının daha yüksek saptanması antenatal steroid uygulaması ile daha küçük prematürelerin yaşatılmasına ve bu bebeklerde daha sık BPD gelişmesine bağlı olabilir. Bu çalışmada BPD gelişmeyen olguların annelerinde, gelişenlere göre antenatal steroid uygulaması daha yüksek orandaydı. Antenatal steroid uygulanan bebeklerde RDS daha az oranda görülmüş, daha az mekanik ventilatöre bağlanmışlar ve agresif tedavi gerektirmemişlerdi. Bu nedenle antenatal steroid uygulamasının BPD gelişme riskini azalttığı sonucuna varıldı.

Bronkopulmoner displazi riski taşıyan yenidoğanlarda en önemli faktör RDS gelişen bebeklerde BPD gelişmesine doğru ilerleyiştir. Sürfaktan tedavisi ile RDS insidansında azalma olmasına karşın, BPD insidansında azalma olmamıştır (124). Yeni BPD tanımına göre başlangıçta hafif RDS gelişen veya hiç RDS gelişmeyen prematüre bebeklerde de BPD gelişebilmektedir. Bu çalışmada, BPD gelişen olgular daha yüksek oranda RDS tanısı almıştı ve BPD gelişmeyen gruba göre akciğer grafilinde RDS bulguları daha ağırdı.

Bronkopulmoner displazi gelişimi birçok faktörle ilişkilidir. Bunlardan biri de ventilatöre bağlı oluşan hasardır (125). Hernandez-Ronquillo ve ark. (113) yaptıkları çalışmada BPD gelişen bebekler, BPD gelişmeyen bebeklere göre daha uzun süre ventilatörde kalmalarına karşın ventilatör parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamamışlardır. Cunha ve ark. (123) Palta ve ark. (115) uygulanan FiO₂ ve PIP değerlerinin BPD gelişen grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Korhonen ve ark. (118) ise BPD gelişen grupta uygulanan maksimum PIP ve hız değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Mekanik ventilatör tedavisi açısından karşılaştırıldığında BPD gelişen olguların, daha uzun süre mekanik ventilatör desteği aldığı saptandı.

Korhonen ve ark. (118) Cunha ve ark. (123) ve Marshall ve ark. (116) BPD gelişen vakalarda hava kaçağı sendromunun daha sık olduğunu saptamışlardır. Redline ve ark. (126) 371 yenidoğanı kapsayan çalışmalarında hava kaçağı sendromu

varlığının BPD gelişimini 3 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada toplam iki hastada hava kaçağı sendromu oluştu. Bu hastalarda sonraki dönemde BPD gelişti. Akciğer hasarına bağlı ventilasyon-perfüzyon bozukluğu neden ile BPD gelişen hastalar daha yüksek basınçta ventilasyon desteği gerektirebilirler. Ayrıca akciğerlerin immatüritesi ve yeniden canlandırma sonucu oluşan hasarlanma, agresif solunum desteği uygulamaları hava kaçağı sendromlarının sık görülmesini açıklayabilir.

Yetmiş amino asitten oluşan klara hücre salgılatıcı protein doğal, güçlü bir immünsupresif ve anti-inflamatuar ajandır. İn-vitro çalışmalarda monosit, polimorf nüveli lökosit kemotaksisini ve fagositozu önlediği gösterilmiştir. İnsan ve hayvan çalışmalarında bronkoalveolar lavaj sıvısında çok yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. İnflamasyonu başlatan aracı maddelerin salınımının engellenmesi, nötrofil aktivasyonunun engellenmesi gibi birçok anti-inflamatuar özelliği vardır (92, 93).

Yapılan bir çalışmada RDS nedeni ile entübe edilen prematüre bebeklere intratrakeal rekombinant CC16 verilmesi ile akciğerde protein miktarının ve total nötrofil sayısının azaldığı ortaya çıkmıştır. Böylece CC16'nın anti-inflamatuar özelliği gösterilmiştir (95).

Prematüre bebeklerde gestasyonel yaş azaldıkça serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısında CC16 düzeyi düşer. Bu durum akciğer epitel hücrelerin gelişmemiş olması ile açıklanabilir. Yapılan bir çalışmada RDS gelişimi sonrasında BPD gelişen prematüre bebeklerde bronkoalveolar lavaj sıvısında yaşamın ilk günü bakılan CC16 düzeyleri, BPD gelişmeyen gruba göre düşük bulunmuştur (93, 96).

Alexandra ve ark.'nın (93) 2007 yılında 37. gebelik haftası ve altında doğan yetmiş dokuz bebek üzerinde yaptıkları araştırmada kordon kanında CC16 düzeyi çalışılmış ve yapılan analizler sonucunda CC16 düzeyindeki düşüklüğün ağır solunum yetmezliği ile korele olduğu gösterilmiştir. Yetmiş dokuz bebekten otuz yedi bebekte RDS gelişmiş, on yedi bebek postnatal yirmi sekizinci günde oksijen gereksiniminin devam etmesi nedeniyle BPD tanısı almış ve yirmi beş hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Klara hücre salgılatıcı protein düzeyleri BPD gelişen bebeklerde kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Loughran ve ark. (96) 2001-2003 yılları arasında doğan toplam yüz altmış beş bebeği kapsayan çalışmada, hastalar ileri derecede prematüre (23-29 GH, n:60), prematüre (30-36 GH, n:66) ve matür (>36 GH, n: 39) olarak sınıflandırılmış, hastalardan 1, 4. ve 7. günlerde elde edilen arterial, venöz ve topuk kanı örneklerinde CC16 ve bronkoalveolar lavaj sıvısında sürfaktan proteinleri çalışılmıştır. Tüm gruplarda yaşamın ilk gününde CC16 düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. İleri derecede prematüre olan grupta ilk gün CC16 düzeyi diğer günlere oranla daha yüksek olmasına karşın, prematür ve matür grupla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Literatürde doğum sonrası ilk günde bakılan CC16 düzeyinin düşük olduğu çalışmalar olduğu gibi yüksek saptandığı çalışmalar da vardır (93, 96). Bu çalışmada birinci gün bakılan CC16 düzeylerinde gruplar arasında önemli bir farklılık yoktu. Bu durum olguların tamamında RDS olması ve solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilasyon desteği almaları ile açıklanabilir.

Sarafidis ve ark. (127) 31. gebelik haftası ve altında doğan otuz beş bebeği kapsayan çalışmalarında (on iki hasta ventilasyon desteği almamış, yirmi üç hasta ventilasyon desteği almış), doğum sonrası ilk iki saat içinde, yetmiş ikinci saatte, on dördüncü günde ve 36. gebelik haftası veya taburcu edilirken alınan serum örneklerinde ventilasyon desteği almayan grupta CC16 düzeyinin ventilasyon desteği sağlanan gruba göre çok düşük olduğu saptanmıştır. Ventile edilen, özellikle ciddi RDS olan grupta hem BPD gelişiminin, hemde CC16 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada on dördüncü günde hasta grubu ve kontrol grubunda gözlenen düşme RDS bulgularının düzelmesi ve inflamasyonun hafiflemesi nedeni ile ortaya çıkmış olabilir. Bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda yirmi sekizinci gün değerlerinin tekrar yükselmesi hasarın kronik sürece girmesi, mekanik ventilasyonun oluşturduğu alveolar hasar ve bronkoalveolar-kan bariyerinde geçirgenlik artışı ile açıklanabilir. Serum CC16 düzeyinin yüksek olarak seyretmesinin nedeni bronkoalveolar-kan bariyerindeki hasarın devam etmesi olabilir. Bronkopulmoner displazi gelişimi ile ilişkisini bu hipotez açıklayabilir. Klara hücre salgılatıcı protein

düzeyinin hasta ve kontrol grubunda tekrarlanan örneklerde günlere göre değişimi izlendiğinde gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmedi.

Hermans ve ark. (128) bazı çalışmalarda CC16 düzeyinde artış, bazı çalışmalarda da CC16 düzeyinde düşüklük olmasını şu şekilde açıklamışlardır; ‘Stresle karşılaşan akciğerde bronkoalveolar lavaj sıvısında CC16 düzeyi anti-inflamatuar özelliği nedeniyle belirgin olarak artar. Bronkoalveolar-kapiller geçiş, alveolo-kapiller membran bütünlüğü bozulmadığı için artmaz. Ancak alveolo-kapiller membran hasarladığında kaçak artar ve serum CC16 konsantrasyonu hızla yükselir.’

Determann ve ark. (129) erişkin hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni ve CC16 arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada, yirmi iki tanesi ventilatör ilişkili pnömonili olmak üzere toplam otuz yedi hasta araştırılmış, hastalardan iki gün ara ile kan örnekleri alınmış ve analizler sonucunda ventilatör ilişkili pnömoni gelişen hastalarda özellikle dördüncü gün CC16 değerlerinde belirgin artış saptanmıştır. Bu çalışmada ilk günden itibaren yüksek olan CC16 düzeyi özellikle üçüncü gün ve yirmi sekizinci gün örneklerinde olmak üzere, BPD gelişen olgularda, tüm zamanlarda yüksek saptandı.

Ramsay ve ark. (130) 29. gebelik haftası ve altında doğan, entübe edilip sürfaktan tedavisi alan toplam kırk beş hastada bronkoalveolar lavaj sıvısında CC16 salınımı ve oksidasyonu çalışmışlardır. Kırk beş hastanın on dokuz tanesinde BPD gelişmiş, on tanesi ilk üç günde olmak üzere hastaların %50’si solunum yetmezliği nedeniyle ex olmuş, kalan on altı bebek kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Hastalardan doğum sonrası 1, 3, 6. günlerde bronkoalveolar lavaj örneği alınmış ve yapılan değerlendirmeler sonucunda her üç zamanda da kontrol grubunda CC16 düzeylerinin, ölüm grubu ve BPD grubuna göre daha yüksek olduğunu, özellikle bu yüksekliğin en belirgin olduğu dönemin 3. ve 6. günler olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmaya göre bronkoalveolar lavaj sıvısında CC16 düzeyindeki düşüklüğün şiddetli solunum yetmezliği ile ilişkisi olduğunu savunmuşlardır.

Hücresel çoğalma ve olgunlaşmada görev alan TGF- β_1 , 25 kD ağırlığında, çok fonksiyonlu bir proteindir (98). Akciğer gelişiminde görev alır (99). Hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve matriks üretimini, embriyonik gelişimi, yara

iyileşmesini ve damarlanmayı düzenler. Üretimin artması ya da azalması ateroskleroz, böbrek, karaciğer ve akciğerin fibrotik hastalığı gibi pek çok hastalık durumuyla ilişkilidir (99).

Kotecha ve ark. (101), 36. gebelik haftası ve altında doğan RDS tip 1 tanısı alan on beş hasta, BPD gelişen on sekiz hasta ve yedi hastadan oluşan kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada bronkoalveolar lavaj sıvısında aktive ve total TGF- β_1 düzeylerini ölçmüşlerdir. Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerin TGF- β_1 düzeyini $30 \pm 21,1$ ng/ml, RDS tip 1'li hastalarda $6,5 \pm 2,4$ ng/ml, kontrol grubunda ise $2,8 \pm 2,3$ ng/ml olarak bulmuşlardır. Bronkopulmoner displazi gelişen grupta ise artışın en fazla dördüncü günde olduğunu saptamışlardır. Kotecha (101)'nın çalışmasının sonucuna göre 'TGF- β_1 , BPD gelişiminde erken dönem belirteç olarak kullanılabilir.' sonucu doğmuştur.

Bu çalışmada birinci gün bakılan TGF- β_1 düzeyleri, BPD gelişen grupta kontrol grubuna göre yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç literatürle uyumluydu (101). Bronkopulmoner displazi gelişen grupta ilk gün değerleri daha önce yapılan birçok çalışmada da yüksek olarak bulunmuştur. Aşırı miktarda salınımın akciğer dokusunda hasarlanma, alveolarizasyonun baskılanması ile BPD gelişimine zemin hazırladığı düşünülebilir.

Gauldie ve ark. (131) yaptıkları hayvan çalışmasında önce erişkin ratlara adenovirus aracılığı ile intranasal yolla aktive TGF- β_1 geni transfer etmişler, erişkin rat akciğerinde transfer sonrası birkaç hafta içinde progresif intersitisyel fibrozis geliştiğini histolojik olarak tespit etmişlerdir. Sonrasında bir günlük ratlara aynı vektör ile aynı yoldan aktive TGF- β_1 geni transfer edilerek toplam kırk altı örnekte 3, 7 ve 28. günlerde bronkoalveolar lavaj örneği ve histolojik inceleme için akciğer dokusu almışlardır. Gen transferi yapılan grupta üçüncü günden başlayarak tüm günlerde bronkoalveolar lavaj sıvısında TGF- β_1 düzeyinde aşırı artış izlenmiştir. Üçüncü günde akciğer dokusunda alveolar kesede bozulma ve 28. günde alveolar sekonder septasyon, kalın ve hiperselüler septalar ve anormal kapiller gelişim izlenmiştir. Çalışmanın sonuçları göz önüne alınarak TGF- β_1 'in kontrolsüz salınımının ciddi pulmoner hasara yol açtığı ve fibrozise dek ilerleyen değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir. Gauldie ve ark. (131)'nın sonuçları ile

benzer olarak bu çalışmada üçüncü gün değerlerinde hasta grubunun TGF- β_1 düzeyleri, BPD grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Transforming Growth Faktör Beta-1 normal akciğer gelişim basamaklarında güçlü ve önemli bir mediatördür. Hücrel gelişim aşamalarında uyarıcı ve baskılayıcı etkileri vardır (99). Son yıllarda yapılan araştırmalarda TGF- β_1 'nin aşırı salınımının akciğer gelişiminin tüm evrelerinde, özellikle alveologenezis aşamasında inhibisyona yol açtığı, bu şekilde yenidoğanın kronik akciğer hastalığı gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerin akciğer hasarı ve BPD gelişimindeki yerini göstermek için yapılan çalışmalarda, BAL sıvısında TGF- β düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiş ve bu düzey ağır BPD'li olgularda daha yüksek bulunmuştur (50, 101). Ayrıca otopsi örneklerin de özellikle periferik akciğer alanlarında hasarın fazla olduğu, TGF- β salınımının bu alanlarda artmış olduğu gösterilmiştir (132). Preterm ve erişkin hayvan modellerinde akciğer hasarı gelişiminde TGF- β salınımında artışa ek olarak reseptör düzeyinde de artış olduğu bulunmuştur (133).

Nakanishi ve ark. (134) TGF- β inhibisyonun akciğer hasarını engelleyebileceğini görmek istedikleri çalışmalarında, embriyonel 17-19. günlerde anne ratları iki gruba ayırarak kontrol grubuna intraperitoneal fosfat buffer saline (PBS) ve çalışma grubuna spesifik TGF- β IgG₁ enjekte etmişler (annede TGF- β antikor oluşmasını sağlamışlardır), doğum sonrası 12. saatte yenidoğan ratları annelerinden ayırarak her iki gruba da yüksek basınç ve %85 konsantrasyonda on gün boyunca O₂ desteği sağlamışlar, onuncu gün sonunda akciğer dokusunu değerlendirmişlerdir. Çalışma grubunda (antikor oluşan grupta) pulmoner hasarlanmanın kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde az olduğunu bulunmuştur. Benzer şekilde alveolar gelişim ve elastin dokuda belirgin fark izlenmiş, yenidoğan bebeklerin BPD'den korunmasında TGF- β antikor uygulamasının etkili olabileceği görüşünü savunmuşlardır.

Jonsson ve ark. (135), prematüre bebeklerde yaptıkları bir çalışmada ise bronkoalveolar lavaj sıvılarında TGF- β_1 seviyesini ölçmüşlerdir. Seri örneklerde bronkopulmoner displazi gelişen hastaların TGF- β_1 düzeylerinin gelişmeyen gruba

göre özellikle yaşamın ilk iki haftasında artmış olduğunu bulmuşlardır. O çalışma ile benzer olarak bu çalışmada TGF- β_1 düzeylerinin BPD gelişen grupta on dördüncü ve yirmi sekizinci günlerde yüksek seyrettiği görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak TGF- β_1 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olması doku hasarı oluşturarak BPD gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünüldü.

Buron ve ark. (136), RDS tip 1 tanısı alan on beş prematüre bebeğin bronkoalveolar lavaj sıvılarında TGF- β_1 , ICAM-1, IL-8 ve eozinofilik katyonik protein düzeyini ölçmüşlerdir. Bu bebeklerin dokuz tanesi tamamen iyileşirken, altısında BPD gelişmiştir. Tüm bebeklerin yaşamlarının ilk gününde ICAM-1 ve TGF- β_1 'in bronkoalveolar lavaj sıvısında arttığını, ICAM-1 düzeylerinin O₂ ve mekanik ventilasyona bağımlı kalma süresi ile korelasyon gösterdiğini, BPD gelişenlerde ICAM-1'in gelişmeyenlerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu, TGF- β_1 'in tekrarlanan örneklerde, her iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık göstermediğini ve hatta BPD gelişenlerde daha düşük düzeyde olduğunu görmüşlerdir. Bunun sonucu olarak TGF- β_1 'in az miktarda üretilmesinin doku yenilenmesinde defekt oluşturduğu ve bunun da BPD gelişimine eğilimi arttırdığı düşünülmüşlerdir.

Choi ve ark. (98) 2008 yılında yaptıkları 34 hafta ve altında doğan toplam yetmiş dokuz bebeği kapsayan çalışmalarında, BPD gelişimi için önemli risk faktörü olan koryoamniyotik anne bebeklerinde doğumdan hemen sonra alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinde TGF- β_1 ve TGF- β_1 -mRNA çalışmışlardır. Gestasyonel yaşla beraber TGF- β_1 ve TGF- β_1 -mRNA düzeyin arttığını göstermişlerdir. Bu artışın pulmoner gelişim ve hücrel maturasyonun artışı ile oluştuğunu düşünmüşlerdir. Doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, APGAR skorunun da önemli rolü olduğunu tespit ettikleri çalışmada, maternal koryoamniyotik olup BPD gelişen hastalarda (n:15), maternal koryoamniyotik olup BPD gelişmeyen hastalara (n:5) göre TGF- β düzeyinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bronkopulmoner displazi gelişen ve gelişmeyen gruplar dikkate alındığında (annede koryoamniyotik var ya da yok), BPD gelişmeyen grupta TGF- β_1 ve TGF- β_1 -mRNA düzeylerinin düşük olduğu bulunmuş. Beklenenden farklı sonuçlar çıkması aspirat örneklerin bronkoskopi ile alınmamasına

ve koryoamnionitli anne bebeklerinin gestasyonel yaşının kontrol grubuna göre daha düşük olmasına bağlanmıştır.

İnsan vücudundaki tüm hücreler sürekli bir yapım ve yıkım halindedir. Doğal dengenin sağlanması hücresel gelişim ve farklılaşma aşamalarının devam edebilmesi bir bu dengenin sağlanması gereklidir. Apoptozis de bu dengenin korunmasında önemli bir yer oluşturur (12, 13). Kaspaz molekülüleri, apoptotik süreçte anahtar rol oynayan esas proteinlerdir (14).

Mekanik ventilasyon ve oksijen toksisitesi sonucunda ortaya çıkan akciğer septasyon defekti ve anormal damarlanmanın kronik akciğer hastalığı gelişimindeki yeri iyi bilinmektedir (137).

Mokres ve ark. (137)'nın yenidoğan ratlarda yaptıkları araştırmada, altı gün boyunca mekanik ventilasyon ve oksijen desteği sağlanan ratlar ve oksijen ve ventilasyon desteği sağlanmayan ratlarda akciğer dokusunda, angiogenezis, aktive kaspaz-3 üzerinden apoptozis, VEGF reseptör-1 ve reseptör-2 düzeyleri, TGF- β aktivasyonu, ve elastin düzeyini değerlendirmişler. Altıncı günün sonunda akciğer dokusu incelenmiş, kontrol grubuna göre, ventilasyon ve oksijen desteği alan ratların akciğerlerinde, alveolar alanda üç kat artış, endotelyal yüzeylerde ve alveol sayısında yaklaşık %50 azalma, apoptoziste beş kat artış, VEGF-R₂ proteininde %50'den fazla artış, TGF- β aktivasyonunda dört kat artış, akciğer elastin dokusunda %50'den fazla artış izlenmiş, ayrıca alveol duvar yapısında kalınlaşma saptanmıştır.

Apoptozis inflamasyonun sınırlandırılmasında, aktive makrofaj ve nötrofillerin ortamdan temizlenerek homeostazisin sağlanmasında, dolayısı ile doku bütünlüğünün korunmasında oldukça önemli role sahiptir (138).

Kotecha ve ark. (139) otuz iki tane RDS gelişen, on üç tane BPD gelişen, yirmi tane ECMO desteği alan ve on dokuz yenidoğanın kontrol grubunu oluşturduğu çalışmalarında, bebeklerden 1, 2, 4, 7, 10, 14, 17 ve 21. günlerde bronkoalveolar lavaj sıvısında nötrofil apoptozisini değerlendirmişler, ECMO grubunda örnekler ilk dört gün boyunca alınarak araştırmaya dahil edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda birinci günde RDS grubunda apoptozis yüksek olarak bulunmuştur. Kontrol, BPD ve ECMO grubunda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

İkinci gün değerlerinde, RDS grubunda hızlı bir düşme izlenmiş, diğer grupların yaklaşık olarak eşit seviyelerde seyrettiği tespit edilmiştir. Bronkopulmoner displazi grubunda dördüncü günde yükselmeye başlayan nötrofil apoptozisi yirmi birinci güne dek yüksek seyretmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gestasyonel yaş değerlendirildiğinde apoptotik aktivitenin en yoğun olduğu grubun 28. gebelik haftası olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada birinci gün bakılan kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeylerinde BPD grubunda fark yoktu. Kontrol grubunda birinci gün değerleri bakılmadığından karşılaştırma yapılamadı. Bu sonuç Kotecha ve ark. (139)'nın sonuçları ile uyumlu idi. Bakılan birinci gün sonuçlarında farklılık olmamasının nedeni immatür akciğerin basınç travması ve oksitravma ile maruziyet süresinin az olması ve buna bağlı olarak hücresel cevabın gecikmesi nedeniyle olabilir.

Apoptozis ile ilgili bilgiler *Caenorhabditis elegans* üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda oldukça artmıştır. Nobel ödülünün 2002 yılındaki sahipleri olan Brenner, Hotvitz ve Sulston çalışmalarında *C.Elegans*'ın apoptozu yönlendiren ced-3, ced-4 ve ced-9 moleküllerinin var olduğunu, ced-3 ve ced-4'ün ölüme neden olurken ced-9'un ölümü engellediğini, ced-9 inhibisyonunun ise erken dönemde ölüme neden olduğunu göstermişlerdir (140).

İki ayrı yolak olarak başlayan apoptozis her iki yolun kaspaz-3 ile birleşmesi ile sona erer. Hastalarımızda hem intrinsek yolağı hemde ekstrinsek yolağı ayrı ayrı değerlendirebilmek amacıyla hasta grubunda entübe oldukları tüm zamanlarda, kontrol grubunda ise üçüncü gün örneklerinde kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri çalışıldı.

Oei ve ark. (110) solunum sıkıntısı, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon gibi nedenlerle entübe edilen matür ve prematür toplam elli bebeği kapsayan çalışmalarında hastalarda 1-4. günler ve 5-7. günler olmak üzere iki kez bronkoalveolar lavaj örneği alarak IL-10 ve nötrofil apoptozisi bakmışlardır. Nötrofillerde apoptozisi faz-kontrast mikroskop altında kromatin kondensasyonu ve çekirdek yapısını değerlendirerek tanımlamışlardır. Gruplar BPD grubu, prematüre olup BPD gelişmeyen grup ve matür grup olarak üçe ayrılmış, BPD gelişen toplam 11 prematüre bebekte alınan her iki örnekte hem IL-10 düzeyi hem de apoptozisin

düşük olduğu görülmüş, fark özellikle alınan ilk örneklerde daha fazla bulunmuştur. Hücreler için koruyucu rol oynayan IL-10'un azalması, inflamasyonu başlatıcı sitokinler olan IL-6, IL-8 ve TNF- α 'nın artmasına bağlanmıştır. Azalmış nötrofil apoptozisi, pulmoner hasarlanmada artışa neden olur ve akciğerde anormal yeniden yapılanmaya neden olarak BPD gelişimine zemin hazırlar. Azalmış apoptozis nedeniyle ortaya çıkan persistan pulmoner nötrofili BPD gelişiminde predispozan faktörlerden birisi olabilir. Olgularımızda bakılan üçüncü gün değerlerinde BPD grubunun kaspaz düzeylerinde kontrol grubuna göre artış vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgu Oei ve ark. (110)'nın sonuçları tarafından desteklenirse de literatürde artmış apoptozisin BPD gelişimi ile ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur (137, 138). Bu çalışmanın sonuçlarının Oei ve ark. (110)'nın sonuçları ile örtüşmemesinin nedeni, onların çalışmasında yalnızca nötrofil apoptozisinin, bu çalışmada ise bronkoalveolar lavaj sıvısında yer alan tüm hücrelerde total apoptotik aktivitenin ölçülmesi olabilir.

Akut akciğer hasarında oksidatif stres önemli bir etkidir. Kritik hastalarda uzun süreli mekanik ventilasyon hayat kurtarıcı olabilir. Ancak uzun süreli O₂ maruziyeti nedeniyle akciğerde patolojik değişiklikler ortaya çıkması olasıdır. Gelişen tedavi stratejileri ile hiperoksinin neden olduğu pulmoner değişiklikten akciğerlerin korunabilmesi için çalışmalar süregelmektedir. Şiddetli ve uzun süreli O₂ maruziyeti inflamatuvar hücre sayısında ve inflamatuvar reaksiyonlarda artışa neden olmaktadır. Hücresel çoğalma, hipertrofi, artmış sitokin düzeyleri ve anormal apoptotik aktivite akciğerde morfolojik değişikliklere yol açarak pulmoner hasara neden olmaktadır. Özellikle O₂ maruziyetinin ilk 24-48 saati pulmoner toksisitenin başlangıç aşamasında önemlidir. Yenidoğan akciğerinde yüksek oksijen basıncı lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına neden olur ve böylece hücresel hasar ortaya çıkmaktadır (141). Guthmann ve ark. (142) bu hipotezden yola çıkarak özellikle O₂ tedavisinin çok uzun süreli verilmediği ratlarda yirmi dört saatlik ve kırk sekiz saatlik O₂ maruziyeti sonrasında TNF- α , kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 düzeylerini alveolar tip II hücreler üzerinde çalışmışlardır. Doğumdan hemen sonra, yirmi dört saat ve kırk sekiz saat süre ile %100 konsantrasyonda O₂ verilen gruplar ile oda havası soluyan grup karşılaştırılmıştır. Her üç gruptan da bronkoalveolar lavaj

yolu ile tip II hücreler ve alveolar makrofajlar elde edilerek hücre kültüründe çoğaltılmıştır. Yapılan immünohistokimyasal analizler sonucunda hiperoksiye maruz kalan her iki grupta da normooksik gruba göre TNF- α , kaspaz-3 ve kaspaz-8 düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Kaspaz-9 aktivitesinde ise herhangi bir fark izlenmemiştir. Yirmi dört ve kırk sekiz saatlik hiperoksi sonrasında tekrar normooksik ortama konulan ratlarda kaspaz-3 ve kaspaz-8 aktivitesinin ilk düzeylere göre azaldığı görülmüştür. Yine kaspaz-9 düzeyinde anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

Bu çalışmada bronkopulmoner displazi gelişen grubun kaspaz düzeylerinin tekrarlanan örneklerde zaman içindeki değişimlerine bakıldığında kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri ilk gün yakın değerlerde iken üçüncü günde her üç kaspazda da yükselme izlendi. On dördüncü gün değerlerine bakıldığında her üç kaspazda düşme görüldü. Yirmi sekizinci günde kaspaz-3 düşmeye devam ederken kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyinde artış izlendi. Kaspaz sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde hasta grubunda apoptozisin artmış olduğunu, bu artışta ekstrensek yolun daha etkin olduğu saptandı.

Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, Segura-Valdez ve ark. (143) kronik bronşit ve amfizemli hastalarda bronkoalveolar lavaj yolu ile aldıkları örneklerde endotelyal hücrelerde, alveolar epitel hücrelerinde, intersitisyel hücrelerde ve inflamatuvar hücrelerde apoptoziste artış bulmuşlardır. Majo ve ark. (144) amfizemli hastalarda sigara içen ve içmeyen iki grup arasında pulmoner hücrelerde apoptozisi değerlendirmişler, ancak gruplar arasında anlamlı fark gösterememişler. Kasahara ve ark. (145) amfizemli hastalarda alveolar epitel hücreler ve endotelyal hücrelerde apoptozisi kontrol grubuna göre artmış olarak saptamışlardır. Hodge ve ark. (146) kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan sigara içmemiş hastalarda yaptıkları çalışmada bronkoalveolar lavaj örneklerinde T hücrelerinde artmış apoptozisi bulmuşlardır.

Bronkopulmoner displazi immatür akciğerin, basınç travması, hacim travması oksitravma, prenatal ve postnatal inflamasyon/infeksiyon sonucu gelişen önemli bir hastalığıdır.

Bu çalışmada literatür verileri ile benzer olarak annede koryoamniyonit varlığı, antenatal steroid uygulanmamış olması, gebelik haftasının küçük, doğum ağırlığının düşük olması, RDS varlığı ve şiddeti, ventilatör tedavisi ve erkek cinsiyet başta olmak üzere bir çok risk faktörünün hastalığa önemli katkılarının olduğu görülmüştür.

Bronkopulmoner displazi ile CC16, TGF- β_1 , kaspaz-3 kaspaz-8 ve kaspaz-9 arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada CC16 düzeyi, BPD gelişen bebeklerde yaşamın özellikle üçüncü gününden başlayarak tüm dönemlerinde yüksek bulundu. Aynı şekilde TGF- β_1 düzeyleri de BPD gelişen hastalarda tüm zamanlarda yüksek seyretti. Sonuçlar ve mevcut literatür bilgileri göz önüne alındığında bu iki parametrenin BPD'ye gidişte önemli rol oynadığı, hastalığın erken teşhisi ve prognozun belirlenmesinde önemli bir gösterge olabileceği düşünülmüştür.

Kaspaz sonuçları değerlendirildiğinde BPD'li hastalarda yaşamın üçüncü gününde apoptozisin arttığı, daha sonraki günlerde yüksek seyrettiği ve özellikle kaspaz-8 aktivasyonu ile ekstensek yolun daha aktif olduğu bulundu.

Apoptozise müdahale edilerek geliştirilen tedavi örnekleri arasında bulunan kaspaz inhibitörleri, BPD'nin medikal tedavi yöntemlerine bir alternatif olabilir.

Çalışmamızda tespit edilen sonuçların mevcut literatürlerle birlikte değerlendirilmesiyle öne sürdüğümüz savların doğruluk derecesini belirlemek için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece prematüre bebeklerin önemli bir sorunu olan bronkopulmoner displazinin erken dönemde teşhisinde, tedavisinde ve komplikasyonlarının önlenmesinde önemli adımlar atılması mümkün olabilecektir.

5. KAYNAKLAR

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-368.
2. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 367: 1421-1431.
3. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 303-330.
4. Sweet DG, Halliday HL. A risk-benefit assessment of drugs used for neonatal chronic lung disease. *Drug Saf* 2000; 22: 389-404.
5. Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 174-180.
- 6 . Sakurai H, Nigam SK. Transforming growth factor- β selectively inhibits branching morphogenesis but not tubulogenesis. *Am J Physiol* 1997; 272: 39-46.
7. Liu J, Tseu I, Wang J, Tanswell K, Post M. Transforming growth factor β_2 , but not β_1 and β_3 , is critical for early rat lung branching. *Dev Dyn* 2000; 217: 343-360.
8. Zhao J, Bu D, Lee M, Slavkin HC, Hall FL, Warburton D. Abrogation of transforming growth factor-beta type II receptor stimulates embryonic mouse lung branching morphogenesis in culture. *Dev Biol* 1996; 180: 242-257.
9. Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein: characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 469-475.
10. Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 646-678.

11. Kuwano K, Yoshimi M, Maeyama T, Hamada N. Apoptosis signaling pathways in lung diseases. *Medicinal Chemistry* 2005; 1: 49-56.
12. Raff MC. Social controls on celi survival and cell death. *Nature* 1992; 356: 397-400.
13. Ellis RE, Yuan JY, Horvitz HR. Mechanisms and functions of cell death. *Annu Rev Cell Biol* 1991; 7: 663-698.
14. Öztürk F. Apopitoz. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 9: 143-148.
15. Bancalari EH. Neonatal chronic lung disease. Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine*. St. Louis: Mosby, 2002: 1057-1070.
16. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate* 2005; 88: 181-191.
17. Monte LFV, Filho LVFS, Miyoshi MH, Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2005; 8: 99-110.
18. Pursey VA, Macpherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged artificial ventilation of the newborn infant. *Can Med Assoc J* 1969; 100: 451-457..
19. Bancalari F, Abdenour GE, Feller R. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819-823.
20. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-532.
21. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.

22. Aladağ N. Serum ‘Insulin-Like Growth Factor-1’ Düzeyleri İle Prematüre Yenidoğanın Kronik Akciğer Hastalığı Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
23. Kathleen M, Deakins MHA. Bronchopulmonary Dysplasia. Respiratory care 2009, 54; 9: 1252-1262.
24. Tekinalp G, Aygün C. Yenidoğanın kronik akciğer hastalığı. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (Editörler). Pediatriye Gelişmeler. Ankara: Hacettepe Tıp Fakültesi yayınları, 1999: 261-269.
25. Duman N, Kumral A, Gülcan H, Özkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the west region of Turkey. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13: 54-58.
26. Gülcan H, Üzümlü İ, Aslan S, Yologlu S. İnönü Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm olgularımızın değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 11: 19-23.
27. Atasay B, Günlemez A, Ünal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey 1997-2000. Turk J Pediatr 2003; 45: 283-289.
28. Köksal N, Bayram Y, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 28: 1-4.
29. Demir K. Yenidoğanın Deneysel Hiperoksik Akciğer Hasarı Modelinde Klaritromisin, Montelukast ve Pentoksifilin Tedavilerinin Histolojik Düzeyde Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2007.

30. Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds). Avery's Disease of the Newborn. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 723-736.
31. Bancalari E, Sosenko IRS. Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 109-116.
32. Sarıcı US. Bronkopulmoner Displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
33. Gomella T L. Neonatology. 5th Ed. USA: Appleton & Lange, 2004; 524-553.
34. Lemons J. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107: 1-8.
35. Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 14-17.
36. Robertson B. The evolution of neonatal respiratory distress syndrome into chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989; 2: 33-37.
37. Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: 1-3.
38. 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: 457-463.
39. Vicencio AG, Lee CG, Cho SJ, Eickelberg O, Chuu Y, Haddad GG, Elias JA. Conditional overexpression of bioactive transforming growth factor-beta1 in neonatal mouse lung: a new model for bronchopulmonary dysplasia? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 650-656.

40. Merrit TA, Deming DD, Boynton BR. The ‘new’ bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009; 9: 345-357.
41. Thompson A, Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia. *Biomarker Insight* 2008; 3: 361-373.
42. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.
43. Naik A, Kallapur S, Bachurski CJ, Michna J, Jobe AH, Ikegami M. Effects of different styles of ventilation on cytokine expression in preterm lamb lung. *Pediatr Res* 2000; 47: 370.
44. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Apply Physiol* 1997; 83: 1307-1317.
45. Dieperink HI, Blackwell TS, Prince LS. Hyperoxia and apoptosis in developing mouse lung mesenchyme. *Pediatr Res* 2006; 59: 185-189.
46. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertina KHL. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000; 136: 466-472.
47. Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002; 3: 5.
48. Çokyaman T. Çok Riskli Prematürelerde Bronkopulmoner Displazi Sıklığı, Etiyopatolojik Risk Faktörleri, Klinik Seyir ve Prognozun Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
49. Inwald DP, Costeleo K, Murch SH. High concentration 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: 234-236.

50. Lecart C, Cayabyab R, Buckley S, Morrison J, Kwong KY, Warburton D, et al. Bioactive transforming growth factor-beta in the lungs of extremely low birthweight neonates predicts the need for home oxygen supplementation. *Biol Neonate* 2000; 7: 217-223.
51. Tansuğ N. *Kronik Akciğer Hastalığı*. Yurdakök M, Erdem G (Editörler) Neonatoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 495-499.
52. 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: 942-949.
53. Makri V, Hospes B, Stoll-Becker S, Borkhardt, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome? *Eur J Pediatr* 2002; 161: 604-608.
54. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003; 8: 18-27.
55. Kazzi SN, Quasney MW. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2005; 147: 818-822.
56. Clark H, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 271-282.
57. Hislop AA. Bronchopulmonary dysplasia: prenatal and postnatal influences. *Pediatr Pulmonol* 2001; 23: 107-109.
58. Hunter EA, Grimble RF. Dietary sulphur amino acid adequacy influences glutathione synthesis and glutathione-dependent enzymes during the inflammatory response to endotoxin and tumor necrosis factor-alpha in rats. *Clin Sci* 1997; 92: 297-305.

59. Sosenko IRS, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Greenough A, Milner AD (Eds). Neonatal Respiratory Disorders. 2nd ed. London: Arnold, 2003: 399-422.
60. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. Pediatrics 2004; 114: 1649-1657.
61. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Chronic Lung Disease in Newborns AIIMS-NICU protocols 2008. Indian Journal of Pediatrics 2008; 75: 369-376.
62. Yurdakök M. Respiratuvar Distres Sendromu ve Ventilatör Tedavisinin İlkeleri. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N (Editörler). Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı 1991; 299-370.
63. Mahsereci F. Respiratuvar Distres Sendromlu Prematüre Bebeklerde Trakeal Aspirasyon Sırasında İnterlökin-8, İnterlökin-10 ve Prokalsitonin Düzeylerinin RDS Şiddeti ve Kronik Akciğer Hastalığı ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2005.
64. Suguihara C, Lessa AC. Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants. Journal Pediatr 2005; 81: 69-78.
65. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD002058.
66. Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 703-708.
67. Atar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. Semin Neonatol 2002; 7: 353-360.

68. Ergin H. Bronkopulmoner Displazi. Çocuk Solunum Dergisi özel sayı 2005; 70-75.
69. Ozer EA, Kumral A, Ozer E, Duman N, Yilmaz O, Ozkal S, Ozkan H. Effect of retinoic acid on oxygen-induced lung in the newborn rat. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 35-40.
70. Caolson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.
71. Gürözen F. Kronik Akciğer Hastalığı Bulunan Prematür Bebeklerde Aortik İntima-Media Kalınlığı ve İlişkili Faktörlerin İrdelenmesi. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
72. Kennedy KA, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Oh W, Wright LL, Stevenson DK, et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: has the dose been too low? *Early Hum Dev* 1997; 49: 19-31.
73. Ovalı F. Bronkopulmoner Displazi. Dağoğlu T (Editör). *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 321-329.
74. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 73-77.
75. American Academy of Pediatrics-Committee on Fetus and Newborn-Canadian Pediatrics Society-Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-338.
76. Çoban A. Yenidoğanda solunum sorunları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 380-382.

77. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001144.
78. Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Human Development* 2005; 81: 155-163.
79. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980; 302: 598-604.
80. Oh W, Poindexter BB, Perritt R. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2001; 147: 786-790.
81. Niermeyer S: Nutritional and metabolic problems in infants with bronchopulmonary dysplasia. Bancalari E, Stocker JT (eds). *Bronchopulmonary Dysplasia*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation, 1988: 313-336.
82. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 1962-1968.
83. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, et al: Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 1209-1215.
84. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W, et al. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003; 111: 469-476.

85. Lyon A. The management of chronic lung disease. *Curr Pediatr* 2002; 12; 7-12.
86. Parker TA, Abman H. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 51-62.
87. Craig PB. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Respiratory Care* 2003; 48: 209-233.
88. Narlı N, Yapıcıoğlu H, Sartar M. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde Solunum Sinsityal Virus Enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15: 161-165.
89. Eric AF, Simoes MB, Jessie R, Groothuis MD, Estrany MD, Christian HL, et al. Palivizumab long-term respiratory outcomes study group: palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34-42.
90. Merrill JD, Ballard RA. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 149-154.
91. Sarfidis K, Stathopoulou T, Diamanti E, Soubasi V, Agakidis C, Balaska A, Drossou V. Clara cell secretory protein as a peripheral blood biomarker of lung injury in ventilated preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1297-1303.
92. Broeckart F, Bernard A. Clara cell secretory protein: characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 469-475.
93. Alexandra J, Schrama J, Bernard A, Ben J, Poorthuis HM, Aeilko H. Cord blood clara cell protein CC16 predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1305-1312.
94. Yedgar S, Cohen Y, Shoseyov. Control of phospholipase A2 activities for the treatment of inflammatory conditions. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 1373-1382.

95. Miller TL, Shashikant BN, Pilon AL, Pierce RA, Shaffer TH, Wolfson MR. Effects of an intratracheally delivered antiinflammatory protein (rhCC10) on physiological and lung structural indices in a juvenile model of acute lung injury. *Biol Neonate* 2006; 89: 159-170.
96. Loughran-Fowlds A, Oei J, Wang H, Xu H, Wimalasundera N, Egan C, et al. The influence of gestation and mechanical ventilation on serum clara cell secretory protein (CC10) concentrations in ventilated and nonventilated newborn infants. *Pediatr Res* 2006; 60: 103-108.
97. Branton MH, Kopp JB. TGF- β and fibrosis. *Microbes Infect* 1999; 1: 1349-1365.
98. Choi CW, Kim B, Joung KE, Lee JA. Decreased Expression of Transforming Growth Factor- β_1 in Bronchoalveolar Lavage Cells of Preterm Infants with Maternal Chorioamnionitis. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 609-615.
99. Khalil N. Posttranslational activation of latent transforming growth factor- β : clinical implications. *Histol Histopathol* 2001; 16: 541-551.
100. Morris DG, Huang X, Kaminski N, Wang Y, Shapiro SD, Dolganov G, et al. Loss of integrin alpha β_6 -mediated TGF- β activation causes Mmp12 dependent emphysema. *Nature* 2003; 422: 169-173.
101. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor β_1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128: 464-469.
102. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239.
103. Fan TJ, Han LH, Cong SR, Liang J. Caspase Family Proteases and Apoptosis. *Acta Biochimica Biophysica Sinica* 2005; 37: 719-727.

104. Launay S, Hermine O, Fontenay M, Kroemer G, Solary E, Garrido C. Vital functions for lethal caspases. *Oncogene* 2005; 24: 5137-5148.
105. Apoptozis Ders notları, 2003, <http://www20.uludag.edu.tr/~eulukaya.html>
106. Tomatır GA. Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003, 23: 499-508.
107. Krauss G. Biochemistry of signal transduction and regulation. WILEY-VCH Darms 2001; 1: 456-467.
108. Zheng TS, Hunot S, Kuida K, Momoi T, Srinivasan A, Nicholson DW, et al. Deficiency in caspase-9 and caspase-3 induces compensatory caspase Activation. *Nat Med* 2000; 6: 1241-1247.
109. Kuwano K. Epithelial Cell Apoptosis and Lung Remodeling. *Cellular & Molecular Immunology* 2007; 6: 419-429.
110. Oei J, Lui K, Wang H, Henry R. Decreased neutrophil apoptosis in tracheal fluids of preterm infants at risk of chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 245-249.
111. Henson MP, Vandivier RW, Ivor S. Cell Death, Remodeling and Repair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 713-717.
112. Demedts KI, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respiratory Research* 2006; 7: 1-10.
113. Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case control study. *Arch Med Res* 2004; 35: 549-553.

- 114.** The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310.
- 115.** Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1991; 119: 285-292.
- 116.** Marhsall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population based study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1345-1350.
- 117.** Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 40-44.
- 118.** Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 54: 245-258.
- 119.** Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-525.
- 120.** Bogess KA, Bailit JL, Singer ME, Parisi VM, Mercer BM. Projected benefits of universal or scheduled antepartum corticosteroids to prevent neonatal morbidity: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1415-1423.
- 121.** Yurdakök M. Bronkopulmoner Displazi Fizyopatolojisi. 2. Neonatoloji Günleri Kongre Özet Kitabı, 2005: 32-37.
- 122.** French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-121.

123. Cuncha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in first week of life. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 334-340.
124. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81-94.
125. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002; 7: 353-360.
126. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2002; 52: 713-719.
127. Sarafidis H, Stathopoulou T, Diamanti E, Soubasi V, Agakidis C, Balaksa A, Vasiliki DV. Clara cell secretory protein as a peripheral blood biomarker of lung injury in ventilated preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1297-1303.
128. Hermans C, Knoops B, Wiedig M, Arsalane K, Toubeau G, Falmagne P. Clara cell protein as a marker of clara cell damage and bronchoalveolar blood barrier permeability. *European J Res* 1999; 13: 1010-1021.
129. Determann MR, Millo JL, Waddy S, Lutter R, Garrard CS, Schultz MJ. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulmonary Medicine* 2009; 9: 49.
130. Ramsay PL, DeMayo FJ, Hegemier SE, Wearden ME, Smith CV, Welty SE. Clara Cell Secretory Protein Oxidation and Expression in Premature Infants Who Develop Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 155-161.

131. Gauldie J, Galt T, Bonniaud P, Robbins C, Kelly M, Warburton D. Transfer of active form of transforming growth factor-beta 1 gene to newborn rat lung induces changes consistent with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Pathol* 2003; 163: 2575-2584.
132. Toti P, Buonocore G, Tanganelli P, Catella AM, Palmeri ML, Vatti R, Seemayer TA. Bronchopulmonary dysplasia of the premature baby: an immunohistochemical study. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 22-28.
133. Xu L, Rabinovitch M, Bland R. Altered expression of key growth factors and flawed formation of alveoli and elastin in lungs of preterm lambs with chronic lung disease. *FASEB J* 2006; 20: 1442-1443.
134. Nakanishi H, Sugiura T, Streisand JB, Lonning SM, Roberts JD. TGF- β neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: 151-161.
135. Jonsson B, Li YH, Noack G, Brauner A, Tullus K. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Pediatr* 2000; 89: 1375-1380.
136. Buron E, Garrote JA, Arranz E, Oyaguez P, Calco JL, Quiros AB. Markers of pulmonary inflammation in tracheobronchial fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 11-17.
137. Mokres LM, Parai K, Hilgendorff A, Ertsey R, Alvira CM, Rabinovitch M, Bland RD. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298: 23-35.
138. Whyte MK, Meagher LC, MacDermot J, Haslett C. Impairment of function in aging neutrophils is associated with apoptosis. *J Immunol* 1993; 150: 5124-5134.

139. Kotecha S, Mildner RJ, Prince LR, Vyas JR, Currie AE, Lawson RA, Whyte MKB. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants. *Thorax* 2003; 58: 961-967.
140. Horvitz HR. Worms, life, and death. *Chembiochem* 2003; 4: 697-711.
141. Perkowski S, Sun J, Singhal S, Santiago J, Leikauf GD, Albelda SM. Gene expression profiling of the early pulmonary response to hyperoxia in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 682-696.
142. Guthmann F, Wissell H, Schachtrup C, Tölle A, Rudiger M, Spener F, Rustow B. Inhibition of TNFalpha in vivo prevents hyperoxia-mediated activation of caspase 3 in type II cells. *Respiratory Research* 2005; 6: 10-26.
143. Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C, Selman M. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2 and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest* 2000; 117: 684-694.
144. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17: 946-953.
145. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 737-744.
146. Hodge S, Hodge G, Holmes M, Reynolds PN. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur Respir J* 2005; 25: 447-454.

6. EKLER

EK: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Prematüre tanısı ile izlediğimiz hastalarda, bronkopulmoner displazinin erken teşhisi için klara hücre salgılatıcı protein ve bronkoalveolar lavaj sıvısında transforming growht faktör, kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri araştırılacaktır. Bu tetkiklerin yapılması prematüre doğan bebeklerde bronkopulmoner displazinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle 32 hafta ve altında doğan hastalarımız tetkik edilecektir. Yapılan çalışmalar sonucunda bronkopulmoner displazi gelişen prematüre bebeklerde serum klara hücre salgılatıcı protein ve bronkoalveolar lavaj sıvısında transforming growht faktör, kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilmiş olması nedeni ile hastalarımızda tedaviye erken başlanması ve bronkopulmoner displaziye bağlı uzun dönemde gelişebilecek sorunların önlenmesi amacıyla önem taşımaktadır.

Sayın ebeveyn/anne-baba, çocuğunuz prematüre olarak dünyaya geldiği için bronkopulmoner displazi gelişimi açısından risk taşımakta. Bu sebeple araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırma sizin çocuğunuza herhangi bir yarar sağlamayacaktır. Ancak bundan sonra prematüre olarak doğan bebeklerde bu hastalığın gelişiminin önlenmesi açısından fayda sağlayacaktır. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya davet edilmenizden nedeni çocuğunuzda bronkopulmoner displazi gelişme riskinin bulunmasıdır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Bilim Dalı, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile CC16, TGF- β_1 , kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeyleri araştırılacaktır.

Bu çalışmada prematüre doğan hastalarımızda CC16 düzeyi ve bronkoalveolar lavaj sıvısında TGF- β_1 , kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeylerinin tanı ve tedavideki etkinliğini belirlemeyi hedefledik. Prematüre doğuma bağlı olarak gelişen bronkopulmoner displazi yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Prematüre doğumun uzun dönem komplikasyonlarından. Sık

akciğer enfeksiyonuna ve hastanede yatış sıklığının artmasına neden olur. Bebeklerin yaşam kalitesi düşer. Yapılan çalışmalar sonucunda, bu parametrelerin bronkopulmoner displazi gelişiminde erken tanıda etkinliğin gösterilmiş olması nedeni ile hastalarımızda tedaviye erken başlanması ve bronkopulmoner displaziye bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN başkanlığında Sayın Dr. Mehtap DURUKAN TOSUN tarafından F.Ü. Fırat Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramızda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi(Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mehtap DURUKAN TOSUN'u, 2333555-

2321 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

7. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Mersin ili Tarsus ilçesinde doğdum. İlk ve orta eğitimimi Tarsus'ta tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım ve 2002 yılında mezun oldum. 2004 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2005 yılı Ocak ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitime başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.