



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

**KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI BULUNAN
PREMATÜR BEBEKLERDE AORTİK İNTİMA-MEDİA
KALINLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
İRDELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Füsun GÖRÖZEN

KAYSERİ – 2008



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

**KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI BULUNAN
PREMATÜR BEBEKLERDE AORTİK İNTİMA-MEDİA
KALINLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
İRDELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Füsun GÖRÖZEN

**Danışman
Prof. Dr. Selim KURTOĞLU**

KAYSERİ – 2008

TEŞEKKÜR

Her Őeyden 6nce hayatımın her aŐamasında yanımda olan her sıkıntımı paylaŐan destek ve sevgilerini benden esirgemeyen babam Erol G6r6zen ,annem Jale G6r6zen ve biricik kardeŐim Cengiz Kadir G6r6zen'e sonsuz teŐekk6rlerimi sunuyorum.

Tez 6alıŐmam sırasında, baŐlangıcından sonuna kadar, gerekli b6t6n yardım, tavsiye ve y6nlendirmeleri yapan, karŐılaŐtıĐım problemlerin 66z6m6nde deneyimlerinden yararlandığım tez danıŐmanım ve hocam Prof.Dr.Selim Kurtoğlu'na katkılarından dolayı teŐekk6r ederim.Ayrıca birlikte 6alıŐmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve tecr6belerinden 6ok Őeyler 6ĐrendiĐim hocalarıma teŐekk6r ederim.

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Sn Do6.Dr. Hakan Poyrazoğlu'na, Sn Do6. Dr. Cevat Yazıcıoğlu'na, Yrd. Do6. Dr. Derya B6y6kkayhan'a

Asistanlığım s6resince beraber 6alıŐtıĐım uzmanlarım ve asistan arkadaŐlarıma teŐekk6rlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| KISALTMALAR | iii |
| TABLO LİSTESİ..... | v |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | vi |
| RESİM LİSTESİ..... | vii |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT..... | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ..... | 3 |
| 2.2. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES..... | 13 |
| 2.3. ATEROSKLEROZ | 21 |
| 2.4. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE ABDOMİNAL AORTİK İMK | 27 |
| 2.5. C-REAKTİF PROTEİN | 29 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 31 |
| 4. BULGULAR..... | 37 |
| 5. TARTIŞMA | 42 |
| 6. SONUÇLAR | 53 |
| 7. KAYNAKLAR | 57 |
| EKLER..... | 72 |
| KABUL ONAY | 83 |

KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| AGA | : Gestasyon yaşına göre doğum tartısı uygun bebek |
| AOPP | : İleri Oksidasyon Protein Ürünü |
| BPD | : Bronkopulmoner displazi |
| CO ₂ | : Karbondioksit |
| CPAP | : Devamlı pozitif havayolu basıncı |
| CRP | : C-reaktif protein |
| EMR | : Erken membran rüptürü |
| FGF | : Fibroblast büyüme faktörü |
| FiO ₂ | : Oksijen fraksiyonu |
| H ₂ O ₂ | : Hidrojen Peroksit |
| HDL | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HOCl | : Hipoklorik Asit |
| ICAM-1 | : İnterselüler Adhezyon Molekülü-1 |
| IGF-BP3 | : IGF bağlayıcı protein 3 |
| İGF-1 | : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 |
| İL-10 | : İnterlökin -10 |
| İL-1β | : İnterlökin-1β |
| İL-6 | : İnterlökin-6 |
| İL-8 | : İnterlökin – 8 |
| İUBG | : İntrauterin Büyüme Geriliği |
| KAH | : Koroner Arter Hastalığı |
| LDL | : Düşük Dansiteli Lipoprotein |

| | |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|
| LPO | : Lipid peroksidasyonu |
| MCP-1 | : Monosit Kemotaktik Protein-1 |
| MDA | : Malondialdehit |
| MPO | : Myeloperoksidaz |
| MV | : Mekanik Ventilasyon |
| NO | : Nitrik oksit |
| O ₂ ⁻ | : Süperoksit Radikali |
| OH ⁻ | : Hidroksil Radikali |
| PAI-1 | : Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 |
| PDA | : Patent duktus arteriosus |
| PDGF | : Trombosit kökenli büyüme faktörü |
| PEEP | : Pozitif ekspiryum sonu basıncı |
| RDS | : Respiratuar distres sendromu |
| ROT | : Reaktif Oksijen Türleri |
| SGA | : Gestasyon yaşına göre doğum tartısı düşük bebek |
| SOD | : Süperoksit Dismutaz |
| SOR | : Serbest Oksijen Radikalleri |
| TG | : Trigliserid |
| T-K | : Total kolesterol |
| TNF- α | : Tümör nekrozis faktör – α |
| TPN | : Total parenteral nütrisyon |
| VCAM-1 | : Damar hücresi adezyon molekülü-1 |
| VLDL | : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein |

TABLO LİSTESİ

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. BPD'nin tanısal kriterleri ve ağırlık derecesinin sınıflandırılması | 5 |
| Tablo 2. Bronkopulmoner displazili hastaların doğum ağırlığına ve tanısal kriterlere göre dağılım yüzdeleri..... | 6 |
| Tablo 3. Bronkopulmoner displazinin klinik skorum sistemi | 11 |
| Tablo 4. Bronkopulmoner displazinin radyolojik skorum sistemi | 12 |
| Tablo 5. Oksijenden Oluşan Toksik Metabolitler | 14 |
| Tablo 6. Lipit Peroksidasyonunun kimyasal yolu | 18 |
| Tablo 7. BPD ve NAC gruplarındaki anne ve bebeklerin seçilmiş demografik ve klinik verileri..... | 38 |
| Tablo 8. BPD ve NAC gruplarındaki bebeklere uygulanan tedavilerin karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 9. BPD ve NAC gruplarındaki bebeklerin kan lipidleri, oksidatif stres belirteçleri, CRP ve İMK verilerinin karşılaştırılması. | 41 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Bronkopulmoner displazi patogenezi | 7 |
| Şekil 2. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucu hidroksil radikali oluşumu | 15 |
| Şekil 3. MPO katalizi ile hidrojen peroksitten hipoklorik asit oluşumu..... | 15 |
| Şekil 4. Serbest Oksijen Radikallerinin Neden Olduğu Klinik Tablolar | 16 |
| Şekil 5. Kronik inflamasyonda nötrofil aktivasyonu ve protein oksidasyonu..... | 19 |
| Şekil 6. Arter Duvarı Anatomisi | 23 |
| Şekil 7. Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi..... | 25 |
| Şekil 8. Abdominal aortik intima-media kalınlığı (aIMK) | 27 |
| Şekil 9. CRP moleküler yapısı ve bağlanması | 29 |
| Şekil 10. MDA standart grafiği..... | 33 |
| Şekil 11. Kloramin T Standart Grafiği..... | 35 |

RESİM LİSTESİ

Resim 1. BPD'li bir bebeğin akciğerlerinin radyolojik görüntüsü 12

KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI BULUNAN PREMATÜR BEBEKLERDE AORTİK İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, BPD nin subklinik ateroskleroza yol açıp açmadığını, hangi etkenlerin rol oynadığını incelemek ve ilerde gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonlar açısından bebeklerin izlenmesi ve diğer aterosklerotik etkenlerden uzak tutulması konusunda bilgi edinilmesi amaçlandı.

Materyal-Metod: Çalışmaya, takipte BPD gelişen 21 ve BPD gelişmeyen 17 olmak üzere toplam 38 olgu alındı. Hastaların ve annelerinin dermografik ve klinik verileri kaydedildi. Ek olarak, sürfaktan, mekanik ventilasyon, oksijen, TPN, A ve E vitamini, Nasetil-sistein gibi uygulanan tedavilerle ilgili veriler kaydedildi. Başvuru esnasında ve postnatal 40.haftada olmak üzere olguların lipidleri, oksidatif stres belirteçleri, CRP düzeyleri ile abdominal aorta intima-medya kalınlık ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Hem 1. hafta hemde postnatal 40. haftada İMK ortalamasının bebek ağırlığına oranı BPD gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak oksidatif stres belirteçleri ve CRP düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ayrıca doğumda alınan kan lipid düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, 40. haftada BPD grubunun HDL kolesterol düzeyi NAC grubundan anlamlı yüksek, VLDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. Ek olarak, sürfaktan kullanımı ve tekrarlama dozu, oksijen kullanım süresi, mekanik ventilasyon uygulanma süresi ve TPN alma süreleri BPD gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. En belirgin olarakta oksijen kullanım süresi, mekanik ventilasyon uygulanma süresindeydi ($p < 0.001$). A ve E vitamini, Nasetil-sistein uygulamaları açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca annelerinin dermografik verileri, antenatal steroid kullanımı, EMR ve hipertansiyon varlığı ve sezaryenle doğum açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca cinsiyet oranları, ponderal indeks ortalamaları iki grup arasında benzerdi. Bebeklerin dermografik özelliklerinin karşılaştırılmasında doğum

ağırlığı,boyu,baş çevresi,göğüs çevresi BPD gelişen grupta anlamlı olarak düşük saptandı.Ayrıca Apgar 1. ve 5. dk skorları da BPD gelişen grupta anlamlı olarak düşük saptandı.

Sonuç: BPD multifaktöriyel bir hastalıktır ve etiopatogenezinde oksidatif stres, barotravma ve enflamasyon rol oynamaktadır.Aynı etyopatogeneze sahip olan aterosklerozun süreci intrauterin dönemde başlamakta, çocukluk boyunca devam etmekte ve ilerleyen yaşlarda risk faktörlerinin eklenmesiyle hızlanmaktadır.Sublinik ateroskleroz İMK ölçülerek belirlenebilmektedir.BPD gelişen bebeklerde İMK'nın BPD gelişmeyen bebeklere göre yüksek bulunması BPD li bebeklerin ileri ki hayatlarında ateroskleroz için risk teşkil edebilir.

Anahtar kelimeler: BPD, sublinik ateroskleroz,İMK.

IN CHRONIC LUNG DISEASE OF PREMATURE INFANTS, EVALUATION OF AORTIC INTIMA-MEDIA THICKNESS AND RELATED FACTORS

ABSTRACT

Aims:In this study, we aimed to obtain information about pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in subclinical atherosclerosis, examine the agents that take role in atherosclerosis and follow after the infants for the cardiovascular complication and keep away from the other agents that take role in the atherosclerosis.

Materials and methods: 21 patients that developed BPD and 17 patient that didn't developed BPD in the following time included the study. Patients' and mothers' demographic and clinic data registered. Add of these, surfactant, mechanical ventilation, oxygen, TPN, vitamins E and A, N-acetylcystein applications were registered too. In the initial time and the fortieth weeks the patients' lipids, oxidative stress markers, CRP concentrations studied and IMT measured.

Results:Both in the first week and in the fortieth week mean IMT and infant weight rate was significantly high in the group that developed BPD. But we couldn't find statistically mean difference in oxidative stress markers, CRP concentrations between two groups. In addition there was no statistically difference about the serum lipid concentrations that collected in the borning time, but in the fortieth week HDL-K concentrations were significantly higher in the BPD group than in control group and VLDL-K and TG concentrations were significantly lower in the BPD group than in control group. Also surfactant application and repeating doses, oxygen using time, mechanical ventilation time and TPN application times were determined significantly longer in the group that developed BPD. The most evident differences were in the oxygen application time and the mechanical ventilation time ($p < 0.001$). There were no significant difference about vitamins A and E, N-acetylcystein applications between two groups. In addition there were no significant difference about mothers' demographic data, antenatal steroid using, premature rupture of membranes, hypertension and cesarian between two groups. Sex, ponderal index rates were

similar in two groups. In correlation of the infants' weight, length, head circumference, chest circumference; these parameters were significantly lower in the group that BPD. Also first and fifth minute APGAR scores were significantly lower in the BPD group.

Conclusions: BPD is a multifactorial disease that includes the role of oxidative stress, barotrauma and inflammation in the etiopathogenesis. The progress of atherosclerosis that have the same etiopathogenesis as BPD; starts in the intrauterine time, continues in the childhood and gain speed in the following years with the increasing risk factors. Subclinical atherosclerosis can be determined by measuring IMT. We found the IMT higher in the infants that developed BPD than the infants that didn't develop BPD. This could be a risk factor for progressing atherosclerosis in the following time of their lives.

Keywords: BPD, subclinical atherosclerosis, IMT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronkopulmoner displazi (BPD) ilk defa 1967 yılında ventilasyon ve yüksek doz oksijen tedavisi alan prematür bebeklerde bildirilmiştir. Teknolojik gelişmelere bağlı olarak yaşama şansı artan prematür bebeklerde BPD sıklığı da artmaktadır. Günümüzde en az üç gün mekanik ventilasyon uygulamasından sonra, 28. günde hala oksijen ihtiyacının devam etmesi ve buna paralel olarak akciğer grafilerinde değişikliklerin bulunması BPD tanısı için yeterli kabul edilmektedir. Son araştırmalar BPD patogenezinde serbest oksijen radikalleri ve inflamasyonun rol oynadığını göstermektedir. BPD oluşumunda pulmoner yapının inmatüritesi, barotravma, oksijen toksisitesi anahtar rol oynamaktadır. BPD nedeniyle ölen infantlarda yapılan otopsielerde endotel hücre proliferasyonu, düz kaslarda hipertrofi ve vasküler tıkanıklık gösterilmiştir(1,2,3,4).

Ateroskleroz yaygın ve kompleks bir hastalık olup arteriyel duvarın irritasyonu, hasarı, iyileşme ve tamir cevabı gibi birçok etkileşimin sonucunda gelişmektedir. Endotel hasarından sonra direkt hücresel etkileşim, kemotaktik ve büyüme faktörlerinin sekresyonu; endotel hücre disfonksiyonuna, subintimal bölgeye monosit göçüne, düz kas hücre proliferasyonuna ve matriks proteinlerinin sentezinde artışa neden olur. Monositler makrofajlara dönerek lipid biriktirirler ve köpük hücrelerine dönüşürler(5).

Klinik çalışmalar aterosklerozun erken evresinde endotel hücre disfonksiyonu ve düz kaslarda hipertrofinin rol aldığını desteklemektedir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi

etkenlerin oksidatif stres oluşturarak etkili olduğu bilinmektedir. Oksidatif stresin tetiklediği endotel disfonksiyonu aterosklerozun temel mekanizmasını oluşturmaktadır(6,7,8).

Yapılan çalışmalarda oksidatif stresle birlikte inflamasyonun da aterosklerozun etyopatogenezinde rol oynadığı gsterilmiştir.Daha önce inflamasyonun aterom plağının komplikasyonu olduğu dşunlrken, yapılan son çalışmalarda aterosklerotik sürecin her evresinde inflamasyonun rolü olduğu ortaya konulmuştur(9,10).

Bir akut faz reaktanı olan ve inflamasyonun nonspesifik gstergesi olan C reaktif protein (CRP) inflamatuvar olayların ayırıcı tanısında, tedavinin izleminde ve prognozun belirlenmesinde değerlidir. Birçok alışmada, CRP yksekligi ile giden kronik inflamatuvar olaylarda kardiyovasküler hastalık riskinde arttığı gsterilmiştir.Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri düşük olsa bile CRP düzeyi yüksek kişilerde artmış kardiyovasküler hastalık riski saptanmıştır(11,12,13).

BPD ve ateroskleroz tablosunun patogenezinde oksidatif stresin ve inflamasyonun rol oynuyor olması, BPD de ateroskleroz gelişebileceğini düşündürmektedir. Subklinik ateroskleroz riski yenidoğan döneminde abdominal aorta intima medya kalınlığı ölçülerek noninvaziv olarak belirlenebilmektedir.Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde BPD ile aorta intima medya kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın amacı BPD nin subklinik ateroskleroza yol açıp açmadığını, hangi etkenlerin rol oynadığını incelemek ve ilerde gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonlar açısından bebeklerin izlenmesi ve diğer aterosklerotik etkenlerden uzak tutulması konusunda bilgi edinmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ

Respiratuar distres sendromunun seyri 1960 lı yıllardan itibaren mekanik ventilasyonun uygulanmaya başlaması ile değişmiş ve bu hastaların sağ kalım oranları artmıştır ancak beraberinde uzun dönemde akciğer sorunları gözlenmeye başlanmış ve en önemli morbidite nedenlerinden biri olmuştur(1).

1967 yılında tanımlanmış olan BPD, bu sorunların en ön önde gelenidir. Antenatal kortikosteroidlerin, ekzojen sürfaktan tedavisinin kullanıma girmesi , invazif olmayan monitörizasyon ve mekanik ventilasyon alanlarında yeni tekniklerin geliştirilmesi prematüre bebeklerin sağ kalım oranlarını arttırmış, dolayısıyla, BPD'nin insidansında da artışa neden olmuştur. BPD sık hospitalizasyona, yüksek oranda mortaliteye, büyüme–gelişme geriliğine ve nöropsikomotor gelişme geriliklerine neden olması sebebiyle klinik olarak son derece önemlidir .Bu nedenle de, BPD'yi önlemek, tedavi etmek ve nedenlerini belirlemek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yapıla gelmektedir.(2).

Tanım

İlk kez 1967 de Northway ve arkadaşları tarafından; 30-34.gebelik haftasında doğmuş, RDS nedeniyle yüksek oksijen konsantrasyonu ve basınçta, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan prematüre bebeklerde klinik gidiş, radyolojik bulgular incelenerek BPD tanımlanmıştır(3,14).

1969 yılında Pursey ve arkadaşları çeşitli nedenlere bağlı pulmoner hastalıkları olan yenidoğanlarda uzamış mekanik ventilasyon ile ilişkili diffüz akciğer hastalıkları tanımlamış ve bu yenidoğanlardan bir kısmında RDS tablosunun olmaması üzerine, her vakada BPD patogeneğinde RDS'nin bulunmadığının düşünülmesine yol açmışlardır(15).

Bland ve arkadaşları tarafından da BPD vakalarının çoğunun daha önceden ağır bir RDS geliştirmemiş vakalar oldukları bildirilmiştir(16).

Bancalari ve arkadaşları 1979'da BPD'yi en az 3 gün süreyle mekanik ventilasyon alan, 28 günden daha uzun süre oksijen tedavisine bağımlı kalmış ve artmış solunum eforu ile akciğerlerde radyolojik değişiklik bulguları gösteren yenidoğanlardaki solunum yetmezliği olarak tanımlamışlardır(17) ve bu tanım , 1980'li ve 1990'lı yıllarda en sık olarak kullanılan BPD tanımını olmuştur.

Belirgin pulmoner tutulum ile prezente olmayan fakat 28 günlük süreye kadar oksijen tedavisine ve/veya mekanik ventilasyona bağımlılık gösteren fakat taburcu edilmeden önce asemptomatik hale gelen ve oksijen bağımlılığından kurtulan bu vakalar nedeniyle 1988 yılında Shennan ve arkadaşları kronik akciğer hastalıklarının gelişimi yönünden daha yüksek riske sahip olan yenidoğanları saptamak amacıyla, preterm bebeklerin kronik akciğer hastalığı” terimini tanımlamışlardır. Bu tanımlama; oksijen ihtiyacının postnatal 36. hafta dan sonrada devam etmesi şeklinde vurgulanmıştır.(18).

İlk tanımlandığı dönemlerde majör risk faktörü olarak yüksek oksijen konsantrasyonu ve basınçta, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan prematüre bebeklerde tanımlanmış olan BPD yeni ventilasyon tekniklerinin geliştirilmesi, antenatal steroid ve postnatal surfaktanın kullanılmasıyla gebelik haftası daha küçük bebeklerde, RDS kliniği hafif yada olmayan, az miktarda oksijen desteğine ihtiyaç duyulan kısa süreli ventilasyon desteği yapılanlarda da görülmeye başlamıştır. Bu tablo yeni BPD olarak adlandırılmıştır. Apne, zayıf solunum çabası gibi CO2 retansiyonuna neden olan bu durumlarda hafif ventilasyon uygulamasını takiben birkaç gün süren geçici iyilik dönemi sonrası akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızlı bir artış olmaktadır. Bu döneme genellikle PDA, enfeksiyon eşlik etmekte ve BPD tablosu oluşmaktadır (19,20).

Oksijen ihtiyacının süresine göre BPD'nin çok sayıda tanımlaması yapılmıştır. Ancak BPD nin epidemiyolojik, klinik ve histopatolojik özelliklerinde farklılıklar olması nedeniyle günümüz de tanımlama esas olarak Amerikan Ulusal Halk Sağlığı enstitüleri (NICHD,NHLB,ORD) tarafından 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır.Kronik akciğer hastalığı teriminin tüm yaş gruplarında ki akciğer hastalıklarını da içerdiği ve yenidoğan döneminde görülen bu tablonun epidemiyolojik,etyopatojenik açıdan diğer yaş gruplarından farklı olması nedeniyle bronkopulmoner displazi olarak adlandırılması öngörülmüştür.B u tanımlamada 28 gün yada daha uzun süre oksijen ihtiyacının olması ve gestasyonel yaşları da dikkate alınarak 32. gebelik haftasının altındaki ve üstündeki bebeklerin ayrı olarak değerlendirilmesi ve ağırlık derecesine göre de hafif,orta,ağır olarak sınıflandırılması gerektiği belirtilmiştir(21).(Tablo1)

Tablo 1. BPD'nin tanısal kriterleri ve ağırlık derecesinin sınıflandırılması

| <i>En az 28 gün oksijen tedavisi alan yenidoğan:</i> | <i>Doğumdaki gestasyonel yaş < 32 hafta</i> | <i>Doğumdaki gestasyonel yaş ≥ 32 hafta</i> |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Yeniden değerlendirme zamanı * | Postkonsepsiyonel 36. hafta veya taburcu edilirken δ | Postnatal 28-56. gün veya taburcu edilirken δ |
| Hafif BPD | Oksijen desteğine ihtiyaç yok (oda havasındaki O ₂ yetiyor). | Oksijen desteğine ihtiyaç yok (oda havasındaki O ₂ yetiyor). |
| Orta BPD | FiO ₂ gereksinimi < 0.30 Ω ◇ | FiO ₂ gereksinimi < 0.30 Ω ◇ |
| Şiddetli BPD | FiO ₂ gereksinimi ≥ 0.30 ve/veya CPAP veya MV Ω ◇ | FiO ₂ gereksinimi ≥ 0.30 ve/veya CPAP veya MV Ω ◇ |

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı; **MV:** Mekanik ventilasyon

* Yeniden değerlendirme zamanındaki oksijen ihtiyacı ve/veya yardımcı ventilasyon (nazal CPAP veya MV) akut bir olayı yansıtmamalıdır; daha ziyade bebeğin günlerdir sürmekte olan olağan günlük terapisini yansıtmalıdır. Bunun yanı sıra, gerçek oksijen ihtiyacını ve/veya yardımcı ventilasyonu teyit etmek için fizyolojik bir testin yapılması önerilmektedir. Ancak bu test henüz tanımlanmamıştır.

δ Hangisi daha önce meydana gelirse.

Ω FiO₂'nin nasıl ölçülmesi gerektiği konusunda kabul görmüş veri yoktur.

◇ Respiratuvar hastalık dışındaki durumların (örnek olarak, santral apne, diyafragma paralizisi, vs.) tedavisi için oksijen ve/veya yardımcı ventilasyon alan hastalar değerlendirmeye alınmamalıdır. Ancak bu hastalarda ek olarak parankimal akciğer hastalığı ve respiratuvar distres durumları da mevcutsa değerlendirilmeye alınabilirler.

İnsidans

BPD insidansı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. 32-34 gebelik haftasında nadir görülürken, 26 haftalık ve 1000 gramın altında olanlarda sık görülmektedir. Bununla birlikte BPD insidansı kullanılan tanımlama, takip edilen hasta popülasyonu, oksijen kullanım süresi, takip eden ünitelerin tedavi stratejilerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (14,20,22,23). (Tablo2)

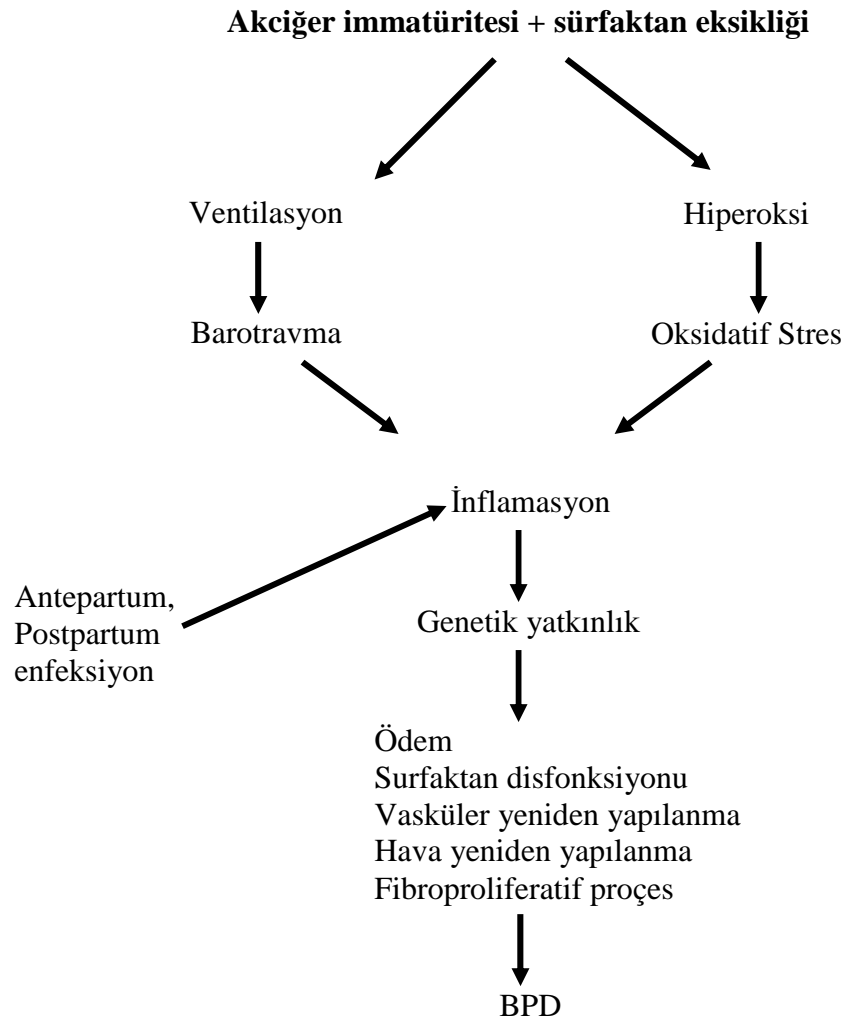
Tablo 2. Bronkopulmoner displazili hastaların doğum ağırlığına ve tanısal kriterlere göre dağılım yüzdeleri

| Oksijene Bağımlılık | | |
|---------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Doğum ağırlığı | Postnatal 28. Günde Oksijen İhtiyacı | Postnatal 36. Haftada Oksijen İhtiyacı |
| < 750 g | % 90 –100 | % 54 |
| 750 – 999 g | % 50 – 70 | % 23 |
| 1000 – 1249 g | % 30 – 60 | % 20 |
| 1250 – 1499 g | % 6 – 40 | % 10 |

Patofizyoloji

Bronkopulmoner displazi oluşumunda pulmoner yapının inmatüritesi, barotravma, oksijen toksisitesi anahtar rol oynamaktadır(4,5).

Sürfaktan eksikliği ile beraber olan immatür akciğerde pozitif basınçlı ventilasyon ile epitel hasarlanması gelişir(24). Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlarda bulunan oksijen, toksik radikaller oluşturmak yoluyla akciğer hasarlanmasını daha da artırır ve hiperoksi ve barotravma ile başlayan enflamasyon enfeksiyon ve beslenme yetersizliği gibi faktörlerin de sinerjistik etkileşimiyle belirginleşir ve solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olan fibrozisle sonuçlanır (2,14). (Şekil 1)



Şekil 1. Bronkopulmoner displazi patogenezi

Northway tarafından BPD klinikopatolojik olarak 4 evreye ayrılmıştır (3).

Evre I (yaşamın 1-3. günleri): Hyalen membran hastalığına ait bulgular

Evre II (yaşamın 4-10. günleri): Yaygın atelektazi ve amfizematöz alanlar, akciğer grafisinde hava bronkogramlarına eşlik eden opasiteler dikkati çeker.

Evre III (yaşamın 11-30. günleri): Yaygın bronşiyal ve bronşiyoler metaplazi ve hiperplaziye rastlanır. Akciğer grafisinde kistik alanlar izlenir.

Evre IV (yaşamın 30. gününden sonra): alveol ve hava yollarında destrüksiyonla beraber masif fibrozis izlenir. Akciğer grafisinde masif fibrozis, ödem ile konsolidasyon ve hiperinflasyon alanları bir arada bulunur (3,14,25).

RDS kliniği hafif yada yokken, apne yetersiz solunum çabası nedeniyle ,az miktarda oksijen desteğine ihtiyaç duyulan kısa süreli ventilasyon desteği yapılanlarda da görülen ve yeni BPD olarak adlandırılan tablonun patolojisinde esas neden alveoler hipoplazidir ve hava yolu hasarı ve fibrozis minimal görülmektedir(26,27,28)

Risk Faktörleri

Prematürite: Gebelik haftası azaldıkça BPD insidansının artmasından dolayı akciğer immatüritesi en önemli risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilmektedir.

Ön bağırsak endodermal hücrelerinden gestasyonun 3. haftasında başlayan akciğer gelişimi prenatal 5 dönemde gerçekleşir ve postnatal dönemde de devam eder. Kritik bir dönem olarak kabul edilen pulmoner hava yollarının olgunlaştığı kanaliküler dönemde (gestasyonun 16-26. haftaları) oluşacak bir hasar akciğer morfogenezisini önemli ölçüde bozar. Terminal respiratuvar ünitelerin geliştiği sakküler (gestasyonun 26-36.haftaları) ve alveolar (gestasyonun 36.haftası-postnatal 2 yaş) dönemde oluşacak bir hasar ise morfogenezde daha hafif bir patolojiye neden olmaktadır.

Bu nedenle, BPD meydana gelen akciğer hasarı neticesinde akciğerlerin morfogenezindeki bozulmayı göstermektedir(2,29,30).

Mekanik ventilasyon: Mekanik ventilasyon tedavisi sırasında oluşan akciğer hasarından temel olarak atelektotravma ve barotravma/volutravma sorumludur. Düşük pozitif end-ekspiratuvar basınç (PEEP) kullanan ventilatuvar stratejilerin daha belirgin akciğer hasarıyla ve daha az etkili ekzojen sürfaktan tedavisiyle ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, ekspiryumda alveollerin kollabe olmasını engellemeye yetecek kadar yüksek PEEP düzeylerinin uygulanması ile fonksiyonel rezidüel kapasite artacak, atelektazi engellenecek, alveoldeki ödem sıvısının interstisyel alana geçisi sağlanacak ve sürfaktan aktivitesinin artması gibi pozitif etkiler ortaya çıkarak pulmoner hasar azalacaktır(2,31,32).

Mekanik ventilasyon sırasında yüksek tidal volüm uygulanmasına bağlı gelişen volutravma sonucunda; akciğerlerde aşırı gerilme, endotel hasarı, pulmoner damar direncinde ve geçirgenliğinde artış ve bunların sonucu olarakta ödem ve enflamasyon gözlenir. Ayrıca volutravma kaynaklı alveolar-kapiller bariyerin hasarlanmasına bağlı olarak enflamatuvar mediatörler ve bakteriler kan dolaşımına girerek diğer organlarda sistemik enflamatuvar reaksiyona ve enfeksiyona neden olabilirler. Mekanik ventilasyon sırasında barotravmaya bağlı olarak görülen pulmoner

interstisyel amfizemin BPD riskini 6 kat arttırdığı belirtilmiştir. Ancak, yüksek tidal volümler olmaksızın yüksek ventilatuvar basınçlar uygulanarak yapılan deneysel çalışmalarda akciğer hasarının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, günümüzde yüksek basınçta ventilasyon uygulanmasının tek başına akciğer hasarı gelişiminde majör bir risk faktörü olmadığına inanılmaktadır(1,2,21,29,33,34).

Hiperoksi/oksidan stres: BPD nin gelişmesinde yüksek oksijen konsantrasyonu ve serbest oksijen radikallerinin önemli rolü vardır. Yüksek oksijen konsantrasyonu doğrudan endotel ve epitelyum da hasarlanmaya neden olur. Endotelyal ve epitelyal bütünlüğünün kaybolması sonucunda da interstisyel ödem ve hyalen membranlar oluşmakta, bu bölgeye nötrofil göçü olmakta ve inflamasyon belirginleşmekte ve ardından fibrozis görülmektedir.

Hiperoksi, reperfüzyon veya enflamasyon durumlarında açığa çıkan serbest oksijen radikalleri özellikle süperoksit anyon (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂⁻) ve hidroksil radikali(OH⁻) lipidler, proteinler ve DNA gibi molekülleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açmaktadır. Ayrıca serbest oksijen radikalleri sürfaktan sentezini azaltır ve enflamatuvar hücreler için kemotaktiktir. Bütün bunların etkisiyle de hücre yapılıarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşmektedir.

Prematür bebeklerde oksidan streste artış olmasına rağmen antioksidan savunma mekanizmalarında yetersizlik vardır. Bu yüzden serbest radikal hasarına daha duyarlıdır(1,2,25,29,35).

Enflamasyon-Enfeksiyon: BPD gelişiminde önemli faktörlerden birisi enflamasyon ve enfeksiyondur. volem travma, serbest radikaller, enfeksiyon gibi etmenler neticesinde lökosit aktivasyonu olmakta ve bunun sonucunda da enflamatuvar mediatörler salınmakta ve pulmoner hasar gelişmektedir.

Mekanik ventilasyon başlanmış olan RDS li bebeklerin bronkoalveolar lavajlarında makrofaj ve nötrofillerin arttığı, bunun da akciğer hasar derecesi ile orantılı olduğu ve BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir(36).

BPD li olguların trakeal aspirasyon sıvılarında endotel adezyon molekülü olan ICAM-I arttığı gösterilmiştir(37,38). Yine bu olgularda trakeal aspirasyon sıvılarında proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α 'nın arttığı saptanmıştır (39,40).

Proenflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinden ve doku fibrozisinden sorumlu olan TGF- β 1 düzeyleride BPDli olguların trakeal aspirasyon sıvılarında artmış olarak gösterilmiştir.Bu artıştan kaynaklanan fibrozis ve hatalı tamir mekanizması sonucunda pulmoner hasarlanma meydana gelmektedir(41). Enflamatuvar cevabı baskılamaktan sorumlu olan IL-10 nun yetersiz olması da proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler arasında dengesizlikle sonuçlanmakta dolayısıyla doku hasarı ve bunun sonucunda da BPD gelişmektedir(42,43). BPD deki doku hasarından sorumlu olan diğer bir etmen de oksidatif stresin neden olduğu elastaz aktivitesinde ki artıştır.Elastaz ve alfa1-proteinaz inhibitörü arasındaki dengesizlik sonucu pulmoner elastin parçalamakta ve pulmoner hasar gelişmektedir(44,45,46).

Postnatal sistemik veya pulmoner enfeksiyonlar, klinik bulguları ile kendini gösteren veya klinik bulgu vermeksizin kendini preterm eylem ile gösteren ve histolojik korioamnionit olarak adlandırılan durumlarda pulmoner enflamatuvar cevap ve sonuçta pulmoner fibrozisle karakterize BPD tablosu oluşmaktadır.

Korioamnionit varlığında amniotik sıvıda IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α ' nın arttığı gösterilmiştir.Prematür doğuma, pnömoniye neden olabilen bir diğer infeksiyöz ajan olan *Ureaplasma urealyticum* enfeksiyonu ile BPD arasında bir ilişki olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır(47,48,49,50)

Patent duktus arteriosus (PDA): PDA, pulmoner kan akımını arttırarak interstisyel ödeme, akciğer kompliyansının azalmasına , havayolu direncinin artmasına neden olmakta ve bu durum da uzamış bir ventilasyon ve oksijen desteğine neden olarak BPD gelişim riskini arttırmaktadır.Ayrıca PDA da pulmoner kan akımının artması nedeniyle gözlenen lökosit aktivasyonu ve birikimi ile de enflamasyon uyarılmaktadır(1,2).

Klinik Tablo

Klinik tablo, genellikle preterm olan ve mekanik ventilasyon uygulanan yenidoğanlarda oksijen bağımlılığını ve radyolojik bulgularla ilişkili olan respiratuvar semptomları içerir.Takipne,dispne,retraksiyon,solunum yolu sekresyonlarında artış daha ağır vakalarda hipoksi ve hiperkapni görülebilir.Büyüme geriliği,öksürük ve wheezing sıktır.Ağır BPD li olgularda sağ ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale görülebilmektedir(1,2).

Klinik bulguları değerlendirmede; Toce ve arkadaşları tarafından 1984 yılında klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir(51). (Tablo3)

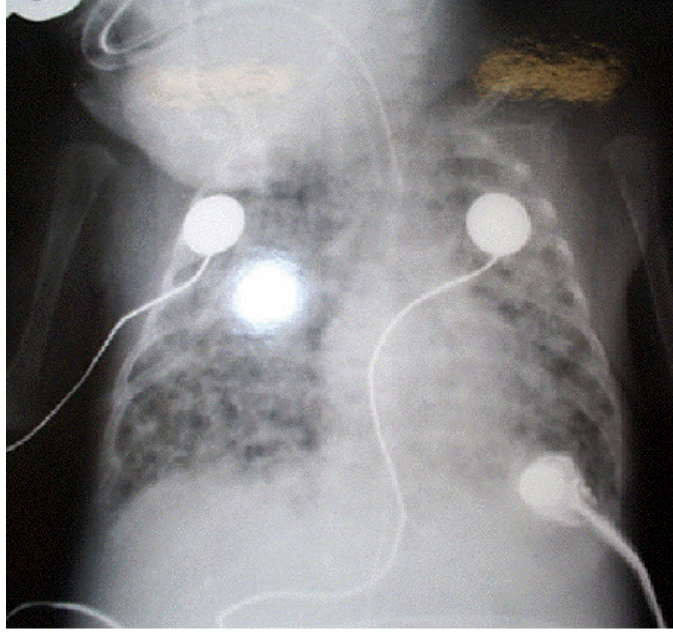
Tablo 3. Bronkopulmoner displazinin klinik skorlama sistemi (51)

| Klinik özellik | 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 |
| FiO2 (PaO2 50 - 75 mmHg) | 0.21 | 0.22 – 0.30 | 0.31 – 0.50 | > 0.50 |
| PaCO2 (mmHg) | < 45 | 46 - 55 | 56 - 70 | > 70 |
| Ağırlık kazanma (g / gün) | > 25 | 15 - 24 | 5 - 14 | < 5 |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor, solunum hızı, dispne, FiO2 izlemlerinin 6 saatlik aralıklarla 4 defa yapıp ortalamaların alınmasıyla elde edilir. Ağırlık artışı, son 7 günlük tartı alımının ortalamasıdır.• Bu skorlamaya göre 1-5puan arasındaolanlar hafif, 6-10 puan arasında olanlar orta, 11-15 puan arasında olanlar ağır BPD olarak sınıflandırılır. | | | | |

Radyolojik Bulgular

Radyolojik bulgular akciğerlerde havalanma artışından amfizem, parankimal opasiteler, interstisyel ödem ve fibrozis gibi değişikliklere kadar çeşitlilik gösterebilir. pulmoner hipertansiyondan dolayı pulmoner arterde genişleme ve ileri derecede ağır olan vakalarda kardiyomegali görülebilir. (Resim 1)

Resim 1. BPD’li bir bebeğin akciğerlerinin radyolojik görüntüsü



Bilateral ağır, yaygın atelektazi, yer yer hava hapsi bölgeleri (İsviçre peyniri görüntüsü) ve kalp kontüründe silinme mevcut.(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonotoloji Bilim Dalı Arşivinden)

Radyolojik bulguları değerlendirmede; Toce ve arkadaşları tarafından 1984 yılında radyolojik skorum sistemi geliştirilmiştir(51).(tablo 4)

Tablo 4. Bronkopulmoner displazinin radyolojik skorum sistemi (51)

| Radyolojik bulgu | 0 | 1 | 2 |
|-------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Kardiyovasküler Bulgular | Yok | Kardiyomegali | Gros kardiyomegali, RVH, geniş ana pulmoner arter |
| Hiperekspansiyon (ön + arka kosta sayısı) | ≤ 14 | 14.5 – 16 | ≥ 16.5 veya düzleşmiş hemidiafragma |
| Amfizem | Fokal odak yok | Dağınık, küçük, anormal radyolürens görünüm | En az bir geniş bül |
| Fibrozis veya İnterstisyel Bulgular | Yok | İnterstisyel belirginlik; anormal çizgili dansiteler | Yoğun fibrotik bantlar, yaygın anormal çizgilenme |
| Sübjektif Değerlendirme | Hafif | Orta | Ağır |

2.2. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDATİF STRES

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren, kararsız, molekül ağırlığı düşük çok kısa ömürlü ve çok etkin moleküller olarak tanımlanmaktadır. Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller, eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar.

Serbest radikaller, organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de meydana gelebilmektedir. Bu nedenle serbest radikal kaynakları, endojen ve ekzojen olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Diyet, çevresel etkenler ve ilaçlar ekzojen serbest radikal kaynaklarını oluşturur. Endojen serbest radikal kaynakları ise mitokondriyal elektron transportu, küçük moleküllerin otooksidasyonu, peroksisomlar, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transfer sistemleri, araşidonik asit metabolizması, çözünür enzimler ve proteinler, geçiş metallerinin görev aldığı oksido-redüksiyon reaksiyonları ve solunumsal patlamadır(52,53,54).

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Hücreler oksijeni dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgeyerek kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Mitokondriyal düzeyde bu şekilde tüketilen moleküler oksijenin % 98'i suya indirgenirken, % 1-2'sinden de "ROT" olarak adlandırılan süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^{\cdot}) oluşur.

Süperoksit radikalinden oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2) radikal olmayan reaktif oksijen türüdür. Bu durum serbest radikallerden radikal olmayan ürünlerin oluşabileceğini göstermektedir.

ROT, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilir ve hücrede karbon merkezli organik radikaller (R.), peroksit radikalleri (LOO.), alkoksi radikalleri (LO.), tiyil radikalleri (RS.), sülfenil radikalleri (RSO.) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar(55,56).

Tablo 5. Oksijenden Oluşan Toksik Metabolitler

| Radikaller | Radikal olmayanlar |
|----------------------------------|--------------------------------|
| Süperoksit radikali (O_2^-) | Hidrojen peroksit (H_2O_2) |
| Hidroksil radikali (OH^-) | Lipit hidroperoksit ($LOOH$) |
| Hidroperoksi radikali (HO_2) | Hipokloröz asit ($HOCl$) |
| Alkoksi radikali (LO) | Singlet oksijen (1O_2) |
| Peroksi radikali (LOO) | Ozon (O_3) |
| Tiyl radikali (RS^-) | Peroksinitrit ($ONOO^-$) |
| Nitrik oksit (NO) | |

Süperoksit Radikali (O_2^-)

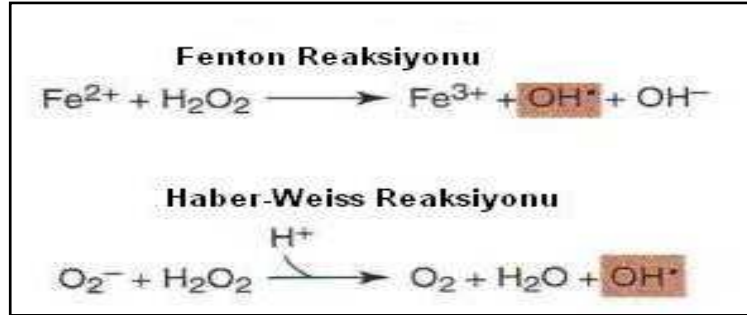
Süperoksit radikali, moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Süperoksit ortamın pH sına bağlı olarak protonlanarak katyon haline dönüşebilmektedir. Hücre zarının yüzeyi içerdiği fosfolipitler nedeniyle daha asidik özelliktedir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidroperoksit radikalini (HO_2^-) oluşturmakta ve oluşan bu radikal de oldukça reaktif olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir.

Bir serbest radikal olan süperoksitin kendisi direkt olarak çok fazla zarar vermemektedir. Ancak önemli olan H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olarak onların bağlı oldukları proteinlerden salınımına neden olup kofaktörlerin oksidasyon düzeylerini bozması ve metal iyonlarının katıldığı hidroksil radikali yapımı tepkimelerini hızlandırmasıdır (57,58,59).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksidin asıl üretimi; süperoksitin spontan ya da SOD enzimi tarafından katalizlenen dismutasyon reaksiyonudur. H_2O_2 hücre membranları arasında serbest olarak difüze olabilme yeteneğine sahiptir. Fe^{+2} veya diğer geçiş metallerinin varlığında **Fenton reaksiyonu** sonucu; süperoksit radikalinin (O_2^-) varlığında **Haber-Weiss reaksiyonu** sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini (OH^-) oluşturur. Fenton Reaksiyonu sonucu açığa çıkan çok güçlü oksitleyici

özelliklere sahip olan reaktif Fe formları hücre zarlarında LPO gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir(57,58,59). (Şekil 2)



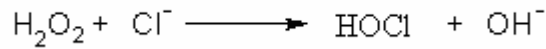
Şekil 2. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucu hidroksil radikali oluşumu

Hidroksil Radikali (OH^{\bullet})

Haber-Weiss reaksiyonu ile veya Fenton reaksiyonu ile oluşan hidroksil radikali yarılanma ömrü çok kısa olmasına rağmen bilinen en reaktif radikaldir. Hücre zarı su içermediğinden hidroksil radikalının (OH^{\bullet}) başlıca hedefi yağ asitleridir ve lipidlerinin peroksidasyonuna yol açarak hücre ölümüne neden olabilir. Ayrıca nükleik asitle ve aminoasitlerle reaksiyona girerek DNA hasarı ve protein oksidasyonu sonucu hücre ölümüne neden olmaktadır(57,60).

Hipoklorik Asit (HOCl)

Nötrofil fagositik vakuollerinin miyeloperoksidaz içeren lizozomal veziküllerle füzyonundan sonra H_2O_2 ile klorür iyonunun miyeloperoksidaz (MPO) ile katalizlenen tepkimesi sonucunda oluşur. (Şekil 3)



Şekil 3. MPO katalizi ile hidrojen peroksitten hipoklorik asit oluşumu

Hipoklorik asit (HOCl) geçiş metalleri, süperoksit gibi indirgeyicilerle reaksiyona girerek hidroksil radikali (OH^{\bullet}) oluşturabilmektedir. MPO reaksiyonu ile oluşan HOCl in lipid ve DNA gibi moleküller ile çok az etkileşime girmesine rağmen çok düşük konsantrasyonlarda bile belirli protein fonksiyonlarını bozabilme yeteneği vardır(14,22). İlk defa Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanmış olan AOPP'nin invitro şartlarda H_2O_2 'den çok HOCl'ye maruz kalan plazma örneklerinde olduğu gözlemlenmiştir. Bundan dolayı in vivo olarak aktif

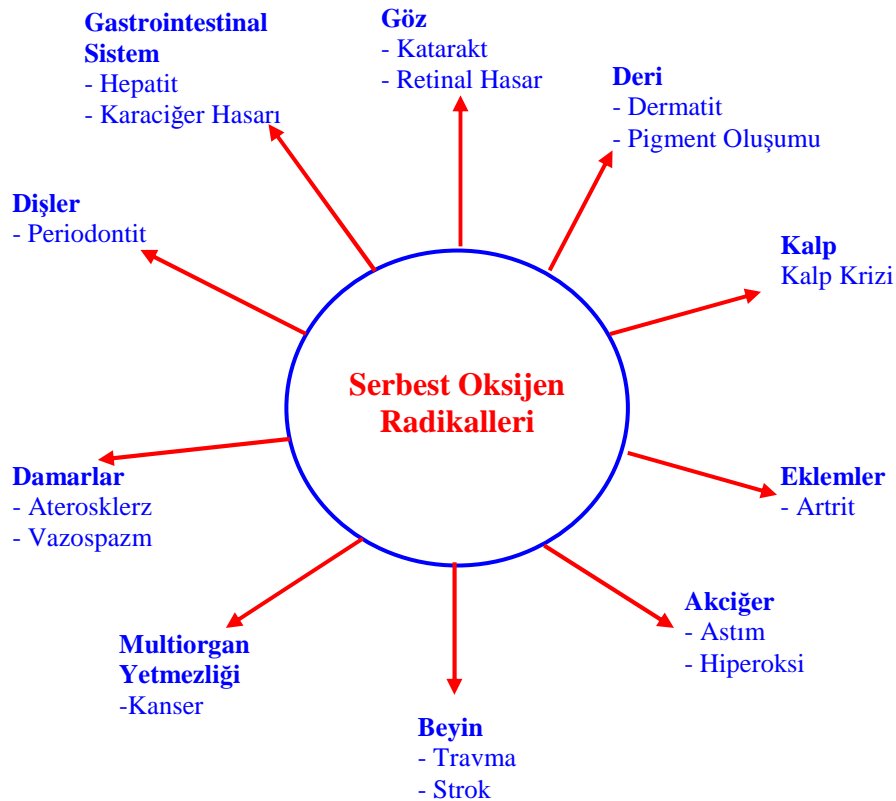
nötrofillerce üretilen HOCl'nin, "AOPP" oluşturabileceği düşünülmektedir (61,62,63).

Oksidatif Stres

Serbest radikaller hücrenin çeşitli bileşenleri ile etkileşerek hücrede metabolik, yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olmakta ve bu durumda hücre hasarı ve ölümüyle sonlanmaktadır. Serbest radikallerden etkilenebilecek başlıca hücresel komponentler arasında nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlar bulunmaktadır.

Organizmada fizyolojik koşullarda oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır ve bu durum *oksidatif denge* olarak adlandırılmaktadır. SOR'un aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda; oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidatif strese ve oksidatif hasara neden olmaktadır.

Oksidatif stres ve oksidatif hasarın da inflamasyon, yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenez, mutagenez, immünolojik, nörolojik, ürolojik hastalıklar ve sindirim sistemi, göz, deri, akciğer ve karaciğer hastalıklarının patogenezinde ve ilerlemesinde rolü olduğu düşünülmektedir. (64,65). (Şekil 4)



Şekil 4. Serbest Oksijen Radikallerinin Neden Olduğu Klinik Tablolar

Serbest radikallerin lipidlere etkileri:

Lipid peroksidasyonu hücre membranında bulunan fosfolipidlerin yapısındaki poliansatüre yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından, oksidasyonuna neden olan ve böylelikle hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonu başlama, ilerleme ve sonlanma olarak tanımlanan üç aşamada gerçekleşmektedir.

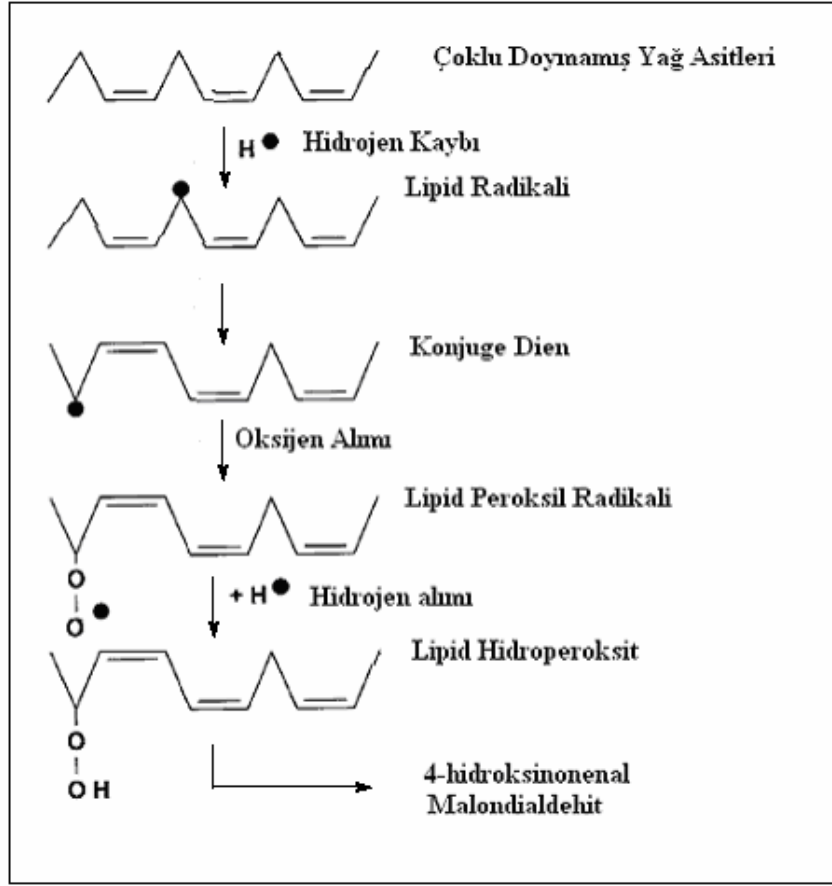
1-Başlama: Lipid peroksidasyonu tepkimeleri serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asiti zincirinin α -metilen gruplarından bir hidrojen uzaklaştırması ile başlamaktadır. Uzaklaşan hidrojen atomu sebebiyle, karbon atomu üzerinde ortaklaşmamış bir adet elektron kalır ki bu da yağ asidi zinciri üzerinde radikal olmasına neden olur. Oluşan lipid radikali kararsız bir bileşiktir. Molekül stabil duruma gelebilmek için molekül içi bağlarını tekrar düzenler ve konjuge dien yapısına dönüşür. Bu konjuge dien, fizyolojik koşullarda oksijen ile birleşmeye eğilimli olduğundan reaksiyon sonucu okside olur ve peroksi radikalini oluşturur.

2-İlerleme: Lipid peroksi radikali, membran yapısında bulunan diğer çoklu doymamış yağ asidi zincirlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasına yol açarken, kendisi de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksite dönüşür. Böylece tek bir substrat radikal diğer yağ asitlerini tetikleyerek birden çok lipid hidroperoksit oluşmasına sebebiyet verir. Böylelikle tek bir başlangıç olayı, yağ asit zincirlerinin binlerce lipid hidroperoksit şekline dönüşmesi ile sonuçlanır. Bu tetikleme olayının ne zaman sona ereceği ortamda bulunan oksijen ve antioksidan miktarına bağlıdır .

3-Sonlanma: Lipid peroksidasyonu , lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşikler ile etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşmesi halinde sonlanır. Bununla birlikte, ilerleme reaksiyonları zincir reaksiyonlarını kıran bir antioksidan tarafından lipid perokside bir hidrojen atomu verilmesi ile de tamamlanabilir .

LPO hücrenel komponentlere en çok zarar veren reaksiyonlardan biridir. Reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerden en önemlileri; malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE)'dir (Tablo 6).

Tablo 6. Lipit Peroksidasyonunun kimyasal yolu



MDA; Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundan oluşan, tiyobarbiturik asit ile ölçülebilen bir üründür. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir göstergesi olmamakla beraber, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi uyum göstermesi nedeniyle oksidatif stresi belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitleri ve MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna bunun neticesinde de membranın akıcılığının azalmasına, membran fonksiyonlarının yavaşlamasına, membran reseptör ve enzimlerinin inaktif olmasına ve de Ca^{+2} iyonları üzerine geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır . Ayrıca DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmesinden dolayı mutajenik ve karsinojenik etki göstermektedir(53,66,67).

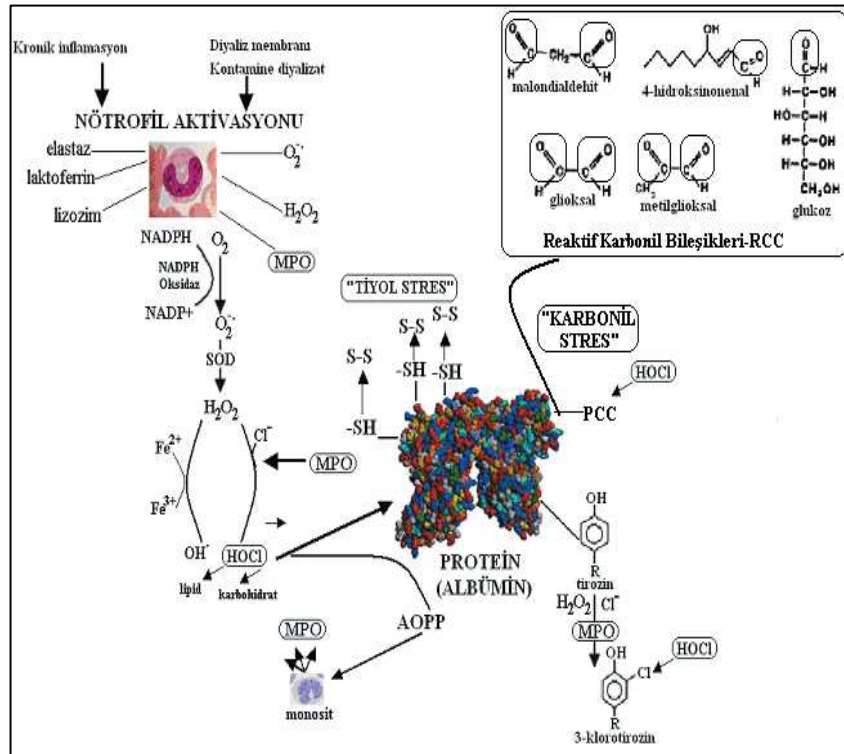
Serbest radikallerin proteinlere etkileri:

Protein oksidasyonu, proteinlerin serbest oksijen radikalleri ile direkt olarak veya lipid peroksidasyonu sırasında oluşan aldehidler gibi oksidatif stresin sekonder

ürünleri ile indirekt olarak indüklenen, proteinlerin kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelmektedir(32).

Serbest radikaller, aminoasitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna,protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein fragmentasyonuna neden olmakta ve sonuçta enzim aktivitesinde azalma,protein fonksiyonlarının kaybı,proteaz inhibitör aktivitenin kaybı,protein agregasyonu gibi etkilere neden olmaktadır.Proteinlerin oksidasyonu sonucu oluşan ürünler: protein karbonil bileşikleri;3-nitrotirozin (3-NT),klorotirozin gibi yan zincir oksidasyon ürünleri;ditirozin ve protein ileri oksidasyon ürünleri(AOPP) gibi çapraz bağlanma ürünleridir(62,68,69,70).

Protein oksidasyonunun derecesini göstermede yeni bir marker olan,ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanan AOPP İlk defa Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanmıştır. İn vitro şartlarda H_2O_2 'den çok HOCl'ye maruz kalan plazma örneklerinde olduğu gözlemlenmesi in vivo olarak aktif nötrofillerce üretilen HOCl'nin, "AOPP" oluşturabileceği düşüncesine yol açmıştır.Ayrıca AOPP nin mononükleer fagositleri aktive ederek, sitokin benzeri proenflamatuvar medyatör gibi davrandığı da düşünülmektedir (62,63,71). (Şekil 5)



Şekil 5. Kronik inflamasyonda nötrofil aktivasyonu ve protein oksidasyonu

Serbest radikallerin nükleik asitlere etkileri:

Hücrenin genetik materyali olan DNA'nın oksidatif hasarı; serbest oksijen radikallerinde artma, antioksidan enzim düzeylerindeki azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarında defekt olmasından kaynaklanmaktadır. Yüksek oksijen konsantrasyonu, otooksidasyona uğrayan kimyasallar, ksantin oksidaz ve substratları, TNF- α gibi etmenlerin neden olduğu oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifi-kasyonları veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanmalar görülmektedir.

O_2^- , H_2O_2 doğrudan DNA'da hasar yapmamaktadırlar ancak DNA hasarına yol açan OH^- radikalinin öncülüdürler. DNA da hasara yol açabilmesi için DNA yakınında olması gereken hidroksi radikalinin membranlardan difüzyonu kısıtlıdır. Bu nedenle membrandan kolayca diffüze olan H_2O_2 'nin nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonu sonucu (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) hidroksil radikalleri oluşmaktadır. OH^- radikali pürin ve pirimidin bazlarında modifikasyonlar meydana getirmektedir.

HOCl, DNA'da pürin oksidasyon ürünlerinden daha çok DNA bazlarını klorine ederek kloraminler ve halka klorasyonuna yol açar. Ayrıca lipid alkoksil (LO^-) ve lipid peroksil (LOO^-) radikalleri, başlıca tek dal kırıklarına neden olmakta ve başlamış olan serbest radikal reaksiyonlarını ilerletme ve oksidatif stresi hücre/dokuda yaygınlaştırma potansiyeline sahiptirler(72,73,74).

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri:

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Okzalaldehitler; DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilirler ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilirler(58,75).

Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar

Organizmada, serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve bunların meydana getirdiği zararlı etkileri önlemek amacıyla gelişmiş olan sisteme antioksidan savunma sistemi ya da kısaca antioksidanlar denilmektedir. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler. Endojen antioksidanlar başlığı altında; Süperoksit dismutaz, Glutasyon peroksidaz, Katalaz, sitokrom oksidaz gibi enzimler ve Hidroksil serbest radikalini (OH^-) ortadan kaldıran melatonin, Ferro demiri(Fe^{+2})

ferridemire(Fe^{+3}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu inhibe eden seruloplazmin, demiri bağlayan transferin-ferritin ve laktoferrin, süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı bilirubin ve sistein, Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan glutasyon ve metiyonin, hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni ortadan kaldıran ürik asit, LOOH ve HOCl toplayıcısı olan albümin gibi enzim olmayan endojen antioksidanlardandır.

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler (66,76,77).

Vitamin Eksojen Antioksidanlar:

a. Vitamin E (α -tokoferol): Yağda eriyen vitamin olduğu için hem sellüler hem de subsellüler membranlarda ve lipoproteinlerde bulunan E vitamini lipid peroksidasyonunu engelleyen esas antioksidandır. Hidrofobik kısmında $-OH$ grubu olması nedeniyle lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri yağ asidi yerine α -tokoferolle birleşir ve böylece lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu kırılmış olur(78,79,80).

b. Vitamin C (askorbik asit): Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Süperoksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidan olmasının yanı sıra tokoferoksil radikalinin tekrar tokoferole dönüşmesini sağlar. Vitamin C düşük konsantrasyonlar da; Fe^{+3} 'ü indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali (OH^-) oluşturmaya uygun Fe^{+2} 'ye dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı vitamin C bir prooksidan olarak da değerlendirilmektedir (78,81).

c. Vitamin A: Vitamin A'nın ön maddesi olan β -karoten, serbest organik peroksit radikallerinin ortadan kaldırılmasında etkilidir. Ayrıca singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği saptanmıştır(82).

2.3. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlayan, arterin intima ve media tabakasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan ve yaygın yapısal değişikliklere neden olan bir süreçtir. Ateroskleroz gelişimi çocukluk çağında hatta intrauterin hayatta başlamaktadır. Ancak erken dönemde klinik bulgu

vermemekte plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra klinik bulgular gözlenmektedir.

Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmeler Stary tarafından ilk defa çocuklarda ve gençlerdeki çalışmalarında gözlemlenmiştir. Stary , 10 yaşından itibaren yağlı çizgilenmelerin lipid yüklü makrofajlar tarafından oluşturulduğunu, değişen sayıda lipid doku düz kas hücrelerinin bunların etrafında toplandığını , böylece oluşan lezyonun boyutunun giderek arttığını ve bu yağlı çizgilenmelerin anatomik bölgelerinin daha ileride gelişen fibromuskuler lezyonlar veya fibröz plakların anatomik bölgeleriyle aynı olduğunu saptamıştır. Mc Gill yaptığı çalışmada yağlı çizgilenmelerin koroner arterlerin yüzeylerinde giderek artan tıkanmalara yol açtığını ve bu bölgelerin ilerlemiş lezyonların oluşumu için zemin oluşturduğunu göstermiştir (83,84). Sonuçta yapılan bu çalışmalar spesifik bölgelerdeki yağlı çizgilenmelerin aterosklerozun daha ileri fibroproliferatif lezyonlarına dönüştüğünü düşündürmüştür.

Fetal postmortem çalışmalar da fetal aortadaki yağlı çizgilerin okside LDL ve makrofajların her ikisinde içerdiği,böylece diğer erken aterosklerotik lezyonlarla aynı morfolojiyi paylaştıklarını göstermiştir (85).Ayrıca maternal hiperkolesterolemi varlığında torasik aortada önemli değişiklikler olsada yağlı çizgilerdeki artışın en belirgin şekilde abdominal aortada olduğu gösterilmiştir(86).Köklü ve ark.postnatal ve maternal lipidlerin,IGF1 VE IGF-BP3 ün,leptinin abdominal aorta intima medya kalınlığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.Fetal dönemde başlayan bu süreç çocukluk boyunca devam etmekte ve ilerleyen yaşlarda risk faktörlerinin eklenmesiyle önemli derecede hızlanmaktadır.Tüm bu bulgular aterosklerotik sürecin engellenmesi ve komplikasyonlardan korunmanın çocukluk döneminden başlanması gerektiğini göstermektedir (87-90).

Aterogenez

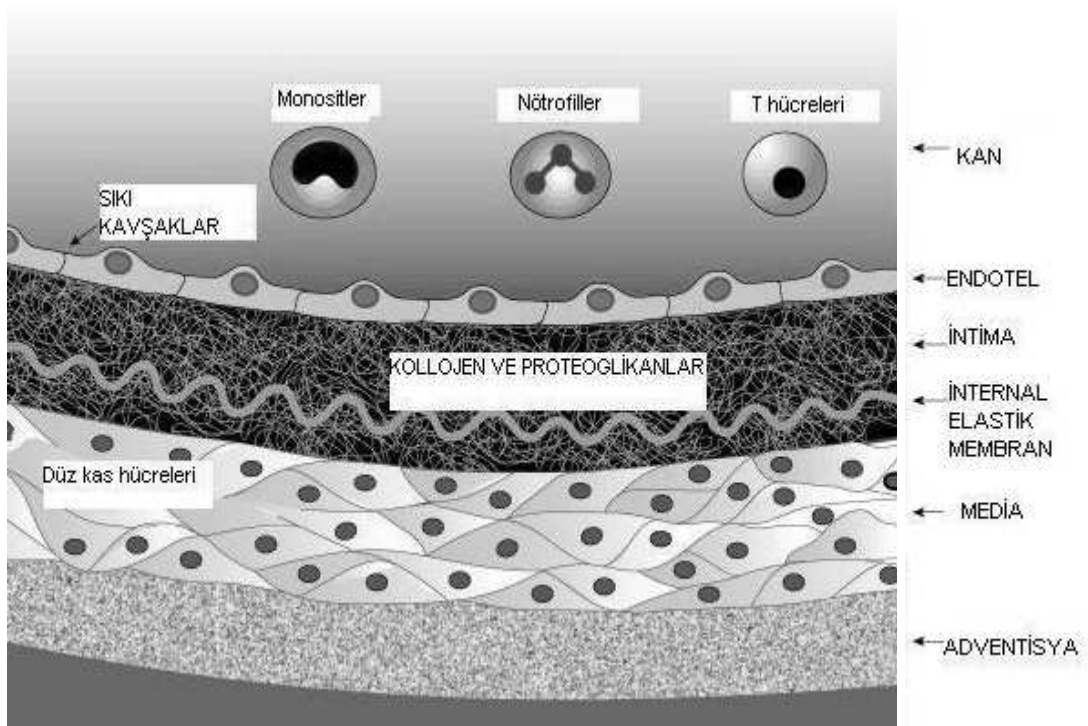
Normal Arter Yapısı:

Normal arter duvarı, intima, media ve adventisya olarak adlandırılan üç tabakadan oluşur.

1.Tunika intima: En iç tabakadır.Tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, subendotelyal matriks ve bazal membran dan meydana gelir.Az sayıda düz kas hücresi de bulunmaktadır. Anjiogenez, hemostaz, enflamasyon ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.İntima tabakası internal elastik membran ile medya tabakasından ayrılır.

2.Tunika media: Kollajen,elastik lifler ve glikozaminoglikanların oluşturduğu matriks içinde yerleşmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. Üç tabaka arasında en kalın olanıdır. İntimal tabakanın kalınlaşmasında ve ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Medya tabakası eksternal elastik membran ile medya tabakasından ayrılır

3.Tunika adventisya: Gevşek bağ dokusu, elastik lifler, sinir lifleri, lenf kanalları ve vaza vazorumlardan meydana gelirler (91,92,93). (Şekil 6)



Şekil 6. Arter Duvarı Anatomisi

Aterogenezde Temel Basamaklar

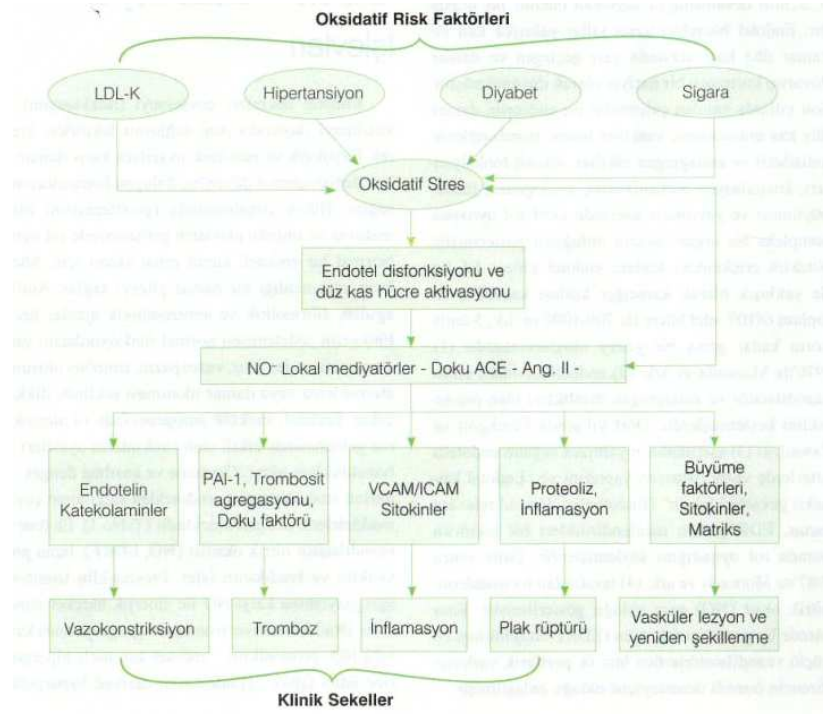
1-Endotel Disfonksiyonu: Diyabet, preeklampsi,hipertansiyon, üremi ve diğer hastalıklarda da tanımlanmış olan endotelin hasar görmesi ile endotel disfonksiyonu olarak adlandırılan endotel fonksiyonlarındaki bozulma, aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ilk temel basamağı oluşturmaktadır (94,95,96).

SOR'un aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda;oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan oksidatif stresin birçok hastalığın oluşum sürecinde önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri olan hiperlipidemi,

diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi etkenlerin oksidatif strese neden olduğu, oksidatif stresin de ateroskleroz sürecinde temel basamak olan endotel disfonksiyonunun esas mekanizması olduğu düşünülmektedir.(7,8,9).

Endotelial disfonksiyonunda; Vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımı azalır. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar. Sonuçta endoteldeki vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengesizlik endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Endotelyumdan salgılanan en önemli mediatör olan nitrik oksit(NO) endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediatörü ve endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkilerine karşı koymaktadır. Ayrıca endotelin koruyucu işlevlerinde de önemli roller üstlenmektedir. Antiagregan etkisiyle trombositlerin adhezyon ve agregasyonunu engellemekte, antiinflamatuvar özelliği ile de endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin belirmesini ve böylece lökosit adhezyon ve infiltrasyonunu engellemekte, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önlemektedir. Oksidatif stres durumunda NO sentezinin azaldığı yada yıkımının arttığı gösterilmiştir.

Endotel disfonksiyonu “ Endotelial Aktivasyon “ göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucu, antikoagulan etki azalır ve prokoagulan mediatörlerde (Doku Faktörü, Plazminojen Aktivatör İnhibitör) rölâtif olarak artma meydana gelir. Bu da vasküler yatakta tromboza yatkınlığı artırır. Hücre yüzeyinde VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin düzeyinin artması ve lökositlerin adezyonunun kolaylaşması ile proinflamatuvar, büyümeyi uyarıcı maddeler üretmesi nedeniyle proliferatif etki gösterir(10,97-101). (Şekil 7)



Şekil 7. Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi (10,11).

2.LDLnin oksidasyonu ve Köpük hücre oluşumu: Oldukça seçici geçirgen bir engel özelliği olan endotelin hasarlanması ile subendotelyal bölgeye geçen LDL endotel hücreleri tarafından okside edilir.Bu ilk aşamada LDL yapısındaki Apo B-100 değişmediğinden bu partiküle minimally modified LDL(mmLDL) adı verilir.Köpük hücre oluşumuna katılmayan bu molekül MCP-1 yapımını uyararak monosit göçünü sağlar. İlk olarak endotel hücrelerince başlatılmış olan LDL oksidasyonu makrofajlardan salgılanan reaktif oksijen türevleri,malondialdehitin etkisiyle Apo B-100 ün okside olmasıyla tamamlanır.Böylece scavenger reseptörleri ile tarafından tanınabilen okside LDL makrofajlar tarafından fagosite edilir ve kolesterol esterlerine dönüşerek birikir ,köpük hücrelerini oluşturur.

Okside LDL'nin biyolojik etkileri scavenger reseptörlerince tanınarak düz kas ve makrofajlar tarafından fagosite edilir.ICAM-1, VCAM-1 MCP-1 gibi moleküllerin üretimini uyararak monositler üzerinde kemotaktik ve adezyonu kolaylaştırıcı etki göstermektedir Plak içindeki makrofaj sayısını makrofajların motilitesini inhibe ederek arttırmakta, NO aktivitesini azaltmakta ,prostasiklin sentezini baskılamakta ve PAI-1 üretimini indüklemektedir.Ayrıca LDL'nin immunojenik etki göstererek otoantikor oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir(102-105).

3-Lipid çekirdeği oluşumu: Lipid çekirdek, intima bağ dokusu matriksinde hücre kalıntılarından ve kolesterolden oluşan potansiyel boşluklardır. Ekstraselüler lipidin iki kaynağı vardır.İlki dolaşımda ki LDL nin doğrudan intimal matriks proteoglikanlarına bağlanması, ikincisi ve ekstraselüler lipidin çoğunluğunu oluşturduğu kabul edilen ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınan kolesterol ve lipid esterleridir. Makrofajların ölümünde LDL oksidasyonu ile oluşan peroksidlerin etkisi olmakla beraber, artık günümüzde makrofaj hücre ölümünün apoptozis yoluyla olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.Apoptozda Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör-1(MCSF-1) gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra , özellikle hücresel plaklarda büyük miktarlarda bulunan TNF-nın rolü vardır(106-107).

4-Fibröz başlık oluşumu: Lipid çekirdek, düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşan fibröz başlık ile endotel yüzeyden ayrılmıştır. Aterogeneizde rol alan hemen her hücre tarafından üretilen FGF vePDGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile kollajen depolanması, düz kas hücre göçü ve çoğalması gerçekleşir. Düz kas hücrelerinin subendotelial aralığa göç etmeleri sonucunda da lipid çekirdeği endotelial yüzeyden ayıran fibröz bir başlık oluşmaktadır.

Aterosklerozun Patogenezi ile İlgili Öne Sürülen Hipotezler

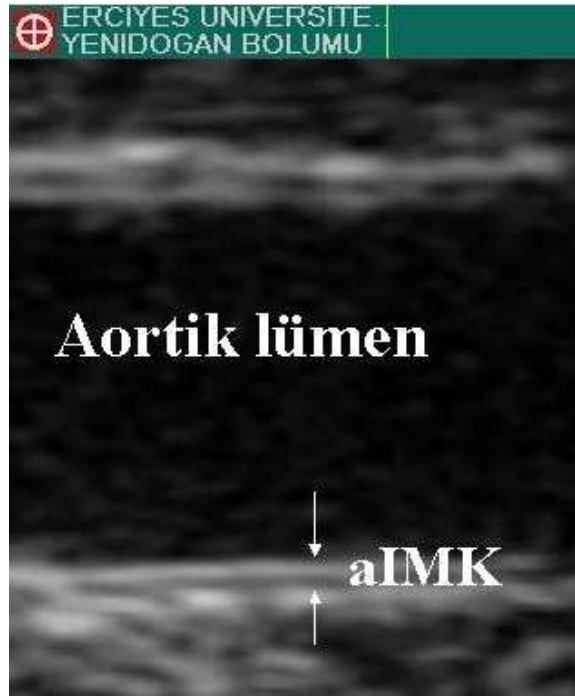
Ateroskleroz gelişimi ile ilgili bugüne dek birçok teori öne sürülmesine rağmen en fazla kabul gören hipotez Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki hipotezidir. Bu hipotezde en önemli unsur kronik veya tekrarlanan endotel hasarıdır.

Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon gibi etkenlerin oluşturduğu oksidatif stres endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adhezyon molekülleri(ICAM-1, VCAM-1), sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, bFGF) salgılanmakta ve salgılanan çekici maddeler ile, lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır.. IL-1 β , TNF- α gibi salgılanan bu sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de verirler.Endotele tutunduktan sonra subendotelial alana geçen monositler burada makrofajlara

dönüşürler. Makrofaj hücrelerinin okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofaj, büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler ve prokoagulan maddeler salgılar. Bunlar, endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olur(6,108)

2.4. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE ABDOMİNAL AORTİK İMK

Arter duvarı sonografik olarak birbirine paralel iki ekojenik çizgi olarak görüntülenmektedir. Dış yüzdeki ekojenik çizgi adventisya, iki lineer ekojenik çizgi arasındaki hipoekoik alan media tabakasına karşılık gelmektedir. Lümen yüzeyindeki ekojenik çizgi genel olarak intima olarak değerlendirilmektedir. Ancak intima tabakası gerçekte çok daha incedir. Bu yüzden terminolojik olarak burayı intimal yansıma olarak değerlendirmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Adventisya ve media tabakasındaki kalınlaşma sonografi olarak daha doğru bir oranda ortaya konulmaktayken intimal yüzeydeki kalınlaşma gerçek anlamda tam bir intima kalınlaşmasına karşılık gelmemektedir. İntimal yansıma ince ve düz olup bu çizgideki kalınlaşma ve ondulasyon/düzensizlik subintimal yağ depolanması ve diğer patolojilere işaret etmektedir(109). (Şekil 8)



Şekil 8. Abdominal aortik intima-media kalınlığı (aIMK)

Lümeni çevreleyen tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri,subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşan intima tabakasının kalınlığı kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler nedeniyle yerel farklılıklar gösterir.Böylece kan akımı yatağın her bölümünde en iyi düzeyde tutulur. İntima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler.arterlerin bifurkasyon yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir.Akımın fiziksel etkisiyle intimada tek tek bulunan düz kas hücreleri uyarılırlar ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikan üretirler.Ayrıca bu bölgelerde bebeklik döneminden başlayarak tek tük makrofajlarda belirmeye başlar.Çocukluk yaşından başlayarak akıma uyum için intima kalınlaşmasının belirgin olduğu karotis arter,abdominal aortun distal kesimleri ateroskleroza yüksek derecede yatkın kesimler olarak bilinmektedir(110,111).

Erişkinlerde karotid arter intima-media kalınlıklarının USG ile ölçümü epidemiyolojik çalışmalarda ateroskleroza belirlemede sıkça kullanılan ve ateroskleroza iyi gösterdiğine inanılan bir yöntem olarak belirtilmektedir.Çocuklarda karotid arter intima-media kalınlıkları en erken 2 yaşta ölçülmüştür.Bununla birlikte son çalışmalarda aterosklerotik plakların ilk olarak abdominal aorta da görüldüğünün tespit edilmesi çocuklarda abdominal aorta intima-media kalınlığının ölçülmesinin prelinik ateroskleroza belirlemede daha değerli olacağını göstermektedir(90,112).

Fetal dönemde başlayan arter duvar kompozisyonundaki değişiklikler gelişim süresince postnatal aterogenezin progresyonunu belirlemektedir. Damar duvar kalınlığının artması ve arteriel vazodilatasyon fonksiyonlarının bozulması ile kendini gösteren erken sublinik aterosklozun yakın zamanda kullanım alanına giren çözünürlüğü yüksek görüntüleme yöntemlerinden noninvazif olan ultrasonun etkili şekilde kullanımından sonra erken çocukluk hatta yenidoğan döneminde tespiti ve ilerlemesinin izlemi mümkün olmuştur(113-115).

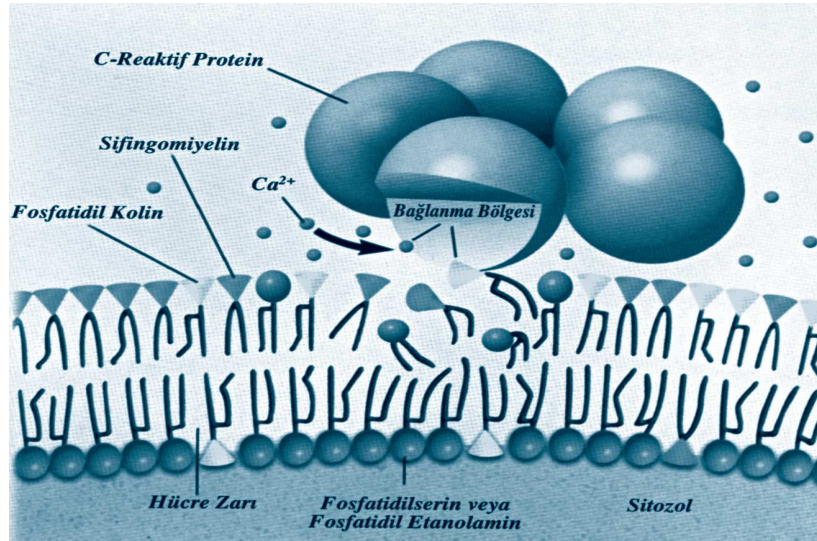
Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkmaktadır.Ancak arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişmekte ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlamaktadır. Bu nedenle ateroskleroz için risk teşkil edecek prenatal veya postnatal faktörlere sahip bebeklerde prelinik ateroskleroz riski erken dönemde abdominal aIMK'ı bakılarak belirlenebilir.

2.5. C-REAKTİF PROTEİN

İnflamasyonun erken safhasında inflamasyon bölgesine göç eden monosit ve makrofajlar sitokinlerin önemli kaynağıdır. Açığa çıkan interlökin-1, tümör nekroz faktörü, interferon gama ve interlökin-6 gibi sitokinlerde akut faz proteinlerinin uyarıcılarıdır. (11,116).

Akut faz proteinleri; inflamatuvar olayları ayırmada, tedavinin takibinde ve prognozun belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu amaçla günümüzde en çok eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP kullanılmaktadır(11,12).

CRP non-kovalan olarak bağlanmış 5 eşit alt birimden oluşan moleküler ağırlığı 115-140 kDalton olan karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanıdır. CRP çeşitli bakteri, parazitlerde bulunan polisakkaritlere bağlandığı gibi kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, esitin gibi fosfatidilkolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir. Bu nedenle yabancı patojenleri ve hasar görmüş hücrelerdeki fosfolipid bileşenlerini tanıyabilmektedir(11). (Şekil 9)



Şekil 9. CRP moleküler yapısı ve bağlanması

Enflamasyonun nonspesifik göstergesi olan CRP, diğer sitokinlere nazaran yarı ömrünün daha uzun olması ve sirkadiyen değişiklik göstermemesi nedeniyle kolaylıkla tanısal bir test olarak kullanılmaktadır (10)

Birçok çalışmada, CRP yüksekliği ile seyreden kronik inflamatuvar olaylarda kardiyovasküler hastalık riskinin de arttığı görülmüştür.(117)Bu nedenle de patogeneğinde inflamasyonun rol oynadığı ateroskleroza sekonder kardiyovasküler hastalıkların risk düzeyini belirlemede CRP kullanılmaya başlanmıştır.

İnflamasyonun göstergesi olması nedeniyle risk düzeyini göstermesi yanında çeşitli etkileri ile de ateroskleroz sürecinde rol aldığı belirlenmiştir. Bu etkiler; komplemanı bağlayıp etkinleştirmesi, hücre adezyon moleküllerini uyarması, makrofajlar tarafından LDL alımına aracılık etmesi, monosit göçünü tetiklemesi ve MCP-1 üretimini arttırmasıdır(10,118-121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2006 ve Ağustos 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Prof. Dr. Neşide Çetin Yenidoğan Ünitesinde yapıldı. Çalışmaya takipte BPD gelişen 21 ve BPD gelişmeyen 17 olmak üzere toplam 38 olgu alındı. Otuzaltı haftanın altında doğan, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan ve BPD gelişme riski olan tüm hastaların annelerin gebelik öncesi ağırlıkları, boyları, gebelik boyunca ağırlık kazanımları, yaşları ve parite bilgileri, erken membran rüptürü (EMR), annede kronik hastalık ,hipertansiyon bulunup bulunmadığı, annenin gebelikte steroid kullanıp kullanmadığı kaydedildi. Olguların doğum şekilleri (normal spontan vajinal yol (NSVY); sezeryan (C/S), 5 ve 10. dakikalardaki APGAR skorları kaydedildi.

Bebeklerin gestasyonel yaşları annelerinin son adet tarihi, Perinatoloji Departmanı ultrason değerlendirmeleri ve yenidoğan ünitesinde yapılan Modifiye Ballard skorlamasına göre yapıldı. Ayrıca olguların antropometrik ölçümleri (doğum ağırlığı, boyu, başçevresi, göğüs ve karın çevresi) ve ponderal indeks (Gram cinsinden ağırlığın, santimetre cinsinden boyun küp değerine olan oranının 100 ile çarpılmasından elde edilen değer; g/cm^3) bilgileri kaydedildi.

Annesinde kronik hastalıklar saptanan ve babasında bilinen kardiyovasküler hastalığı olan bebekler çalışmaya alınmadı. Ayrıca çalışmaya genetik hastalığı / malformasyonları olan bebekler dahil edilmedi.

Takipte olguların mekanik ventilasyon uygulanma süresi, ne kadar süreyle oksijen aldıkları kaydedildi. Ayrıca TPN, sürfaktan, A ve E vitamini, Nasetil-sistein gibi tedavileri alıp almadıkları, aldılarsa ne kadar süreyle aldıkları kaydedildi.

Başvuru esnasında olgularda USG ile abdominal intima-medya kalınlığı, lipid profili, oksidatif stres belirteçleri, CRP düzeyi ölçüldü. Olguların gestasyonel yaşları 40. haftaya ulaşınca abdominal aorta USG, lipid profili, oksidatif stres belirteçleri, CRP düzeyi tekrar ölçüldü. Çalışma öncesinde ebeveynlere bilgi verilip, çalışma için izin alındı.

Bebeklerin serum total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri, oksidatif stres belirteçleri, CRP düzeyleri için dört saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Bebeklerden kan örnekleri hayatın ilk üç gününde ve postnatal dönemde gestasyonel yaş 40. haftaya ulaşınca alındı. Serum total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri hastanemiz merkez laboratuvarında Beckman SYNCHRON LX-20 otoanalizörler ve aynı marka kitlerle çalışıldı. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü kullanılarak saptandı. Bebeklerin kantitatif CRP ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Seroloji laboratuvarında Dade Behring nefelometri cihazı ve kitleri ile değerlendirildi. Lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) ve protein ileri oksidasyon ürünü olan AOPP Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

MDA (malondialdehit) Düzeylerinin Ölçümü :

Plazma MDA tayininde Ohkawa ve ark tarafından geliştirilen metod kullanıldı(122).

Metodun prensibi, lipid peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden olan MDA'nın, tiyobarbitürik asit(TBA) ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin renk şiddetinin 532 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (122).

Çözeltiler

- % 8.1 sodyum dodesil sülfat (SDS)
- % 0.8 tiyobarbitürik asit (TBA)
- %20 asetik asit (HAc), pH 3.5
- n-bütanol/piridin karışımı(15/1,v/v)
- 5.848 M MDA (stok standart)

Çalışma

| | Kör | Numune |
|----------|---------|---------|
| Plazma | - | 0.1 ml |
| SDS | 0.1 ml | 0.1 ml |
| Tip I su | 0.4 ml | 0.3 ml |
| HAc | 0.75 ml | 0.75 ml |
| TBA | 0.75 ml | 0.75 ml |

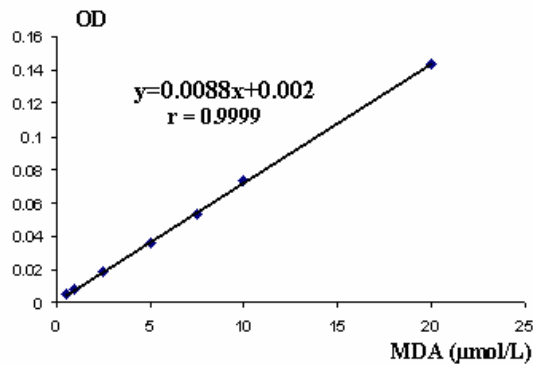
100 °C de 60 dk inkübe edildi ve musluk suyunda soğutuldu.

| | Kör | Numune |
|-------------------|--------|--------|
| Tip I su | 0.5 ml | 0.5 ml |
| n-bütanol/piridin | 2.5ml | 2.5 ml |

Kapalı cam tüplerde ekstrakte edilen karışımlar, polistren tüplere aktarılarak soğutmalı santrifüje yerleştirildi. Organik ve su fazlarının ayrılması için 4000rpm'de 10 dk santrifüj edilen tüplerin üst kısmında oluşan pembe renkli organik fazın absorbansı, kör tüpüne karşı 532 nm dalga boyunda ölçüldü. Değerlendirme standart grafik üzerinden yapıldı.

Standart Serini Hazırlanması

Stok MDA (5.848 M) çözeltisi, Tip I su ile uygun şekilde dilüe edilerek, 100 µM konsantrasyonda ara stok standart çözeltisi hazırlandı. Ara stok standart, 0.5 ; 1.25 ; 2.5 ; 5.0 ; 7.5 ; 10 ve 20 µmol/L konsantrasyonlarda olacak şekilde yeniden dilüe edilerek, standart seri hazırlandı. Numune gibi çalışılan standartların absorbans değerleriyle, MDA standart grafiği çizildi (Şekil10).



Şekil 10. MDA standart grafiği

Çalışma gruplarının, standart grafiği üzerinden elde edilen plazma MDA seviyeleri, $\mu\text{mol/L}$ olarak verildi.

AOPP(protein ileri oksidasyon ürünü) Düzeylerinin Ölçümü :

Plazma AOPP düzeylerinin tayininde, Witko-Sarsat ve ark tarafından geliştirilen metot kullanıldı(62).

Metodun prensibi, plazmadaki uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlama ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodid iyonunun, 340 nm'de ölçülmesi esasına dayanır(62).

Çözeltiler

- 0.015 M PBS, pH 7.4
- Glasiyal asetik asit
- 1.16 M Potasyum iyodür (KI)
- 0.1 mM Kloramin T (stok standart)

Çalışma

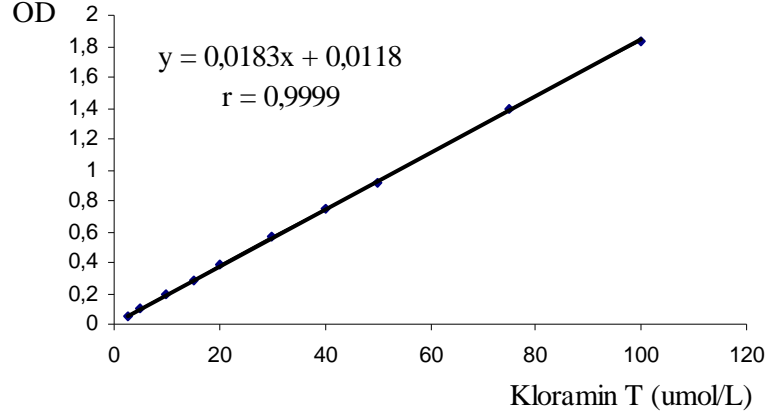
| | Numune | Kontrol | Kör |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|------------|
| <i>0.015 M</i> | | | |
| <i>PBS</i> | 0.8 ml | 0.85 ml | 1.0 ml |
| Plazma | 0.2 ml | 0.2 ml | - |
| Asetik asit | 0.1 ml | 0.1 ml | 0.1 ml |
| Tüpler, çalkalamalı su banyosunda, 25°C'de 2 dk inkübe edildi. | | | |
| 1.16 M KI | 0.05 ml | - | 0.05 ml |
| KI ilavesinden hemen sonra, numune ve kontrol tüplerinin OD'leri, reaktif körüne karşı 340 nm'de okundu. | | | |

Hesaplama

Numune ve kontrol tüplerinin absorbansları kullanılarak ΔOD değerleri bulundu. Kloramin T ile hazırlanan standart grafik yardımıyla, plazma örneklerinin ΔOD değerlerinden AOPP seviyelerine geçildi ve dilüsyon faktörüyle çarpılarak gerçek plazma değerleri bulundu.

Standart Serinin Hazırlanması

Stok Kloramin T (0.1 mM) çözeltisi, saf su ile uygun şekilde dilüe edilerek, 2.5; 5.0; 10; 15; 20; 30; 40; 50; 75 ve 100 µmol/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı. Ölçüm sırasında, PBS ve plazma yerine, her standarttan 1.0 ml alarak, numune gibi çalışıldı. Kloramin T konsantrasyonuna karşılık gelen OD değerleriyle standart grafik çizildi (Şekil 11).



Şekil 11. Kloramin T Standart Grafiği

Plazma AOPP konsantrasyonları, litrede mikromol kloramin T ekivalanı (µmol/L) olarak verildi.

Abdominal Aortic İntima-Media Kalınlığı Ölçümü:

Ultrasonografik olarak abdominal aIMK ölçümü SDU-1200 x PLUS Shimadzu Corporation markalı yüksek rezülosyonlu dopler ultrasonografik cihaz ve 7.5 ve 12 MHz elektronik lineer probaları kullanılarak Radyoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim dalından aynı öğretim üyeleri tarafından hayatın ilk haftasında ve postnatal dönemde gestasyonel yaş 40.haftaya ulaşınca olmak üzere iki kez yapıldı. Ölçüm karanlık ve sıcaklığı kontrol edilen bir odada yapıldı. Abdominal aorta distal ucu ölçüm yeri olarak seçildi. Çünkü çocukluk yaşından başlayarak kan akımına uyum için intima kalınlaşmasının en belirgin olduğu bölgeler arterlerin çatallanma yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir. Ölçümler supin pozisyonda abdominal aortanın iki boyutlu görüntüsü transabdominal bakı ile elde edildi. Abdominal aorta lümeni geniş hipoeoik bir boşluk ve duvarları parlak çizgiler şeklinde görüntülendi. Damar duvarının intiması en içte hiperekoik ince çizgi şeklinde ve media bu çizgi ile daha dıştaki hiperekoik çizgi arasındaki hipoeoik mesafe olarak alındı. İlk

hiperekoik çizgi (lümen-intima ara yüzü) ile dıştaki ikinci hiperekoik çizgi (media-adventisya ara yüzü) arasındaki mesafe intima-media kalınlığı olarak belirlendi. Gerçek zamanlı bakıda abdominal aorta distal ucunda iliak bifurkasyondan hemen önceki 1 cm'lik segment "cursor" işaretlendikten sonra işaretlenen alan rezolüsyon kutu fonksiyonu kullanılarak büyütülüp ve uygun pozisyon elde edildiğinde donduruldu. Dondurulmuş görüntülerde aort uzak duvarından 5 ayrı intima-media kalınlık ölçümü yapıldı. Ölçüm sonrası ultrasonografi görüntüleri dijital olarak ultrasonografi cihazının sabit belleğine kaydedildi. Tüm intima-media kalınlık ölçümleri kendisine hastalar hakkında bilgi verilmeyen aynı radyolog tarafından yapıldı.

İstatistik

Elde edilen sonuçların istatistikleri "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v16.0" paket programı kullanılarak yapıldı. Vaka gruplarının karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyenlerde Mann – Whitney U testinden, normal dağılım gösterenlerde student t testinden yararlanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında X^2 (ki – kare) testine başvuruldu. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi " p " değeri ile yorumlandı. $p < 0.05$ olduğunda sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

BDP ve NAC gruplarındaki anne ve bebeklerin demografik ve klinik verileri Tablo7’de görülmektedir. BPD ve NAC gruplarının anne yaşı ortanca değerleri benzer [24 (19-38) ve 24 (18-40) , sırasıyla ; p = 0.161] bulundu. BPD ve NAC gruplarının anne ağırlığı ortanca değerleri benzer [62 (46-80) ve 65 (46-83) , sırasıyla ; p = 0.492] bulundu. BPD ve NAC gruplarının anne boylarının ortalamaları benzer (160.7 ± 5.4 ve 158.6 ± 5.2 , sırasıyla ; p = 0,234) bulundu. BPD ve NAC gruplarının gebelikte ağırlık kazanımı ortancaları benzer [8 (5-17) ve 9 (5-16) , sırasıyla ; p = 0.889] bulundu.BPD ve NAC gruplarının gravidite ortancaları benzer [1 (1-4) ve 1 (1-6) , sırasıyla ; p = 0.931] bulundu. BPD ve NAC gruplarının parite ortancaları benzer [1 (1-3) ve 2 (1-5) , sırasıyla ; p = 0.179] bulundu. BPD ve NAC gruplarında hipertansiyon görülme oranları benzer [5 (%23.8) ve 3 (%17.6) , sırasıyla ; p = 0.709] bulundu. BPD ve NAC gruplarında EMR oranları benzer [6 (%28.6) ve 6 (%35.3) , sırasıyla ; p = 0.734] bulundu. BPD ve NAC gruplarında antenatal steroid kullanma oranları benzer [12 (%75) ve 7 (%58.3) , sırasıyla ; p = 0.599] bulundu.

BPD ve NAC gruplarının sezaryenla doğum oranları benzer [15 (%71.4) ve 12 (%70.6) , sırasıyla ; p = 1.00] bulundu. BPD grubunun apgar 1.dk skoru ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [3 (2-8)’e karşın 6 (3-8) ; p = 0.011] bulundu. BPD grubunun apgar 5.dk skoru ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [7 (4-10)’e karşın 8 (7-10) ; p = 0.011] bulundu.

BPD ve NAC gruplarında cinsiyet (E/K) oranları benzer [8/13 (%38.1/61.9) ve 11/6 (%64.7/35.3) , sırasıyla ; p = 0.192] bulundu. BPD ve NAC gruplarının gebelik yaşı ortanca değerleri benzer [29 (27-33) ve 30 (27-33) , sırasıyla ; p = 0.060] bulundu. BPD grubunun doğum ağırlığı ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [1 (0.6-1.8) e karşın 1.4 (0.9-1.9) ; p = 0.004] bulundu. BPD grubunun boy ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [36 (31-41) e karşın 40 (35-44) ; p = 0.001] bulundu. BPD grubunun baş çevresi ortalaması NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük (25.4 ± 1.9'a karşın 28.4 ± 3.6 ; p = 0,000) bulundu. BPD grubunun göğüs çevresi ortalaması NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük (22.4 ± 2.1'e karşın 24.5 ± 2.2 ; p = 0,004) bulundu. BPD ve NAC gruplarının karın çevresi ortalamaları benzer (21.5± 3.4 ve 25.5 ± 2.5 , sırasıyla ; p = 0.43) bulundu. BPD ve NAC gruplarının ponderal indeks ortalamaları benzer (2.3± 0.3 ve 2.2± 0.4, sırasıyla; p = 0.347) bulundu.

Tablo 7. BPD ve NAC gruplarındaki anne ve bebeklerin seçilmiş demografik ve klinik verileri

| | BPD (n=21) | NAC (n=17) | p |
|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Anne yaşı (yıl) | 24 (19-38) | 24 (18-40) | 0.161 |
| Anne ağırlığı (kg) | 62 (46-80) | 65 (46-83) | 0.492 |
| Anne boyu (cm) | 160.7±5.4 | 158.6±5.2 | 0.234 |
| Gebelikte ağırlık kazanımı (kg) | 8 (5-17) | 9 (5-16) | 0.889 |
| Gravidite | 1 (1-4) | 1 (1-6) | 0.931 |
| Parite | 1 (1-3) | 2 (1-5) | 0.179 |
| Hipertansiyon varlığı [n (%)] | 5 (%23.8) | 3 (%17.6) | 0.709 |
| EMR varlığı [n (%)] | 6 (%28.6) | 6 (%35.3) | 0.734 |
| Antenatal steroid kullanımı [n (%)] | 12 (%75) | 7 (%58.3) | 0.599 |
| Sezaryen doğum [n (%)] | 15 (%71.4) | 12 (%70.6) | 1.00 |
| Apgar 1.dk skoru | 3 (2-8) | 6 (3-8) | 0.011 |
| Apgar 5.dk skoru | 7 (4-10) | 8 (7-10) | 0.008 |
| Cinsiyet (E/K) | 8/13 (%38.1/61.9) | 11/6 (%64.7/35.3) | 0.192 |
| Gebelik yaşı (hafta) | 29 (27-33) | 30 (27-33) | 0.060 |
| Doğum ağırlığı (kg) | 1 (0.6-1.8) | 1.4(0.9-1.9) | 0.004 |
| Boy (cm) | 36 (31-42) | 40 (35-44) | 0.001 |
| Baş çevresi (cm) | 25.4±1.9 | 28.4±3.6 | 0.000 |
| Göğüs çevresi (cm) | 22.4±2.1 | 24.5±2.2 | 0.004 |
| Karın çevresi (cm) | 21.5±3.4 | 25.5±2.5 | 0.43 |
| Ponderal indeks (grx100/boy cm ³) | 2.3±0.3 | 2.2±0.4 | 0.347 |

BDP ve NAC gruplarındaki bebeklere uygulanan tedavi verileri Tablo 8’de sunuldu. BPD grubunun surfaktan kullanım oranı NAC grubunununkinden anlamlı olarak yüksek [16 (%76.2)’e karşın 7 (%41.2) ; p = 0,046) bulundu. BPD grubuna uygulanan surfaktan dozu ortancası NAC grubunununkinden anlamlı olarak yüksek [1 (0-3)’e karşın 0 (0-1) ; p = 0,031) bulundu.

BPD grubunun oksijen kullanım ortancası NAC grubunununkinden anlamlı olarak yüksek [35 (7-85)’e karşın 8 (0-38) ; p = 0,000) bulundu. BPD grubunun ventilasyon gün ortancası NAC grubunununkinden anlamlı olarak yüksek [8.5 (0-82)’e karşın 0 (0-5.5) ; p = 0,000) bulundu. BPD grubunun TPN lipid düzeyi ortancası NAC grubunununkinden anlamlı olarak yüksek [3.3 (2-3.8)’e karşın 2.5 (0-3.5) ; p = 0,004) bulundu. BPD grubunun TPN kullanım ortancası NAC grubunununkinden anlamlı olarak yüksek [35 (12-64)’e karşın 11 (0-34) ; p = 0,000) bulundu. BPD ve NAC gruplarının pnömotoraks gelişme oranı benzer [6 (%28.6)’e karşın 2 (%11.8) ; p = 0,195) bulundu. BPD ve NAC gruplarının E vitamini kullanma ortanca değerleri benzer [0 (0-3) ve 0 (0-3) , sırasıyla ; p = 0.107] bulundu. BPD ve NAC gruplarının N-asetilsistein kullanma ortanca değerleri benzer [0 (0-36) ve 0 (0-6) , sırasıyla ; p = 0.078] bulundu. BPD ve NAC gruplarında A vitamini kullanım oranları benzer [6 (%28.6) ve 1 (%5.9) , sırasıyla ; p = 0.104] bulundu.

Tablo 8. BPD ve NAC gruplarındaki bebeklere uygulanan tedavilerin karşılaştırılması

| | BPD (n=21) | NAC (n=17) | p |
|---------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Surfaktan kullanımı | 16 (%76.2) | 7 (%41.2) | 0,046 |
| Surfaktan dozu (ml/kg) | 1 (0-3) | 0 (0-1) | 0.031 |
| Oksijen kullanımı (gün) | 35 (7-85) | 8 (0-38) | 0.000 |
| Ventilasyon gün | 8.5 (0-82) | 0 (0-5.5) | 0.000 |
| TPN lipid düzeyi (gr) | 3.3 (2-3.8) | 2.5 (0-3.5) | 0.004 |
| TPN süresi (gün) | 35 (12-64) | 11 (0-34) | 0.000 |
| Pnömotoraks | 6 (%28.6) | 2 (%11.8) | 0,195 |
| E vitamini kullanımı | 0 (0-3) | 0 (0-3) | 0.107 |
| N-asetilsistein kullanımı | 0 (0-36) | 0 (0-6) | 0.0 |
| A vitamini kullanımı | 6 (%28.6) | 1 (%5.9) | 0.104 |

BDP ve NAC gruplarındaki bebeklerin kan lipidleri, oksidatif stres belirteçleri, CRP ve İMK verileri Tablo 9’de sunuldu. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta total kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (115.9 ± 38.6 ve 108.9 ± 37.0 , sırasıyla ; $p = 0,573$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta LDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (78.2 ± 30.0 ve 85.2 ± 40.9 , sırasıyla ; $p = 0,734$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (33.5 ± 16.8 ve 32.7 ± 8.6 , sırasıyla; $p = 0,857$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta VLDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (11.9 ± 7.8 ve 11.2 ± 5.7 , sırasıyla ; $p = 0,546$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta trigliserid düzeyi ortalamaları benzer (59.7 ± 39.2 ve 55.7 ± 28.6 , sırasıyla ; $p = 0,730$) bulundu.

BPD ve NAC gruplarının 1.hafta AOPP düzeyi ortalamaları benzer (31.4 ± 13 ve 31.9 ± 9.4 , sırasıyla ; $p = 0.900$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta MDA düzeyi ortalamaları benzer (8.2 ± 2.9 ve 9.7 ± 5.8 , sırasıyla ; $p = 0.318$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta CRP düzeyi ortancaları benzer [0.9 ($0.2-18.1$) ve 0.8 ($0.2-7.2$) , sırasıyla; $p = 0.432$] bulundu.

BPD grubunun birinci hafta İMK ortalamasının bebek ağırlığına oranı ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak daha yüksek [0.3 ($0.2- 0.5$) ve 0.2 ($0.2-0.4$) , sırasıyla; $p = 0.001$] bulundu.

BPD ve NAC gruplarının 40.hafta total kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (97.6 ± 27.0 ve 89.1 ± 29.0 , sırasıyla ; $p = 0.356$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta LDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (59.2 ± 27.1 ve 45.0 ± 21.0 , sırasıyla ; $p = 0.076$) bulundu. BPD grubunun 40.hafta HDL kolesterol düzeyi ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak yüksek (27.0 ± 14.5 ’a karşın 19 ± 5.1 ; $p = 0,038$) bulundu. BPD grubunun 40.hafta VLDL kolesterol düzeyi ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak düşük (17.6 ± 5.6 ’a karşın 26.3 ± 11 ; $p = 0,003$) bulundu. BPD grubunun 40.hafta trigliserid düzeyi ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak düşük (87.9 ± 27.7 ’ye karşın 131.3 ± 54.5 ; $p = 0,003$) bulundu.

BPD ve NAC gruplarının 40.hafta AOPP düzeyi ortalamaları benzer (20.5 ± 5.4 ve 21.4 ± 7.4 , sırasıyla ; $p = 0,67$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta MDA düzeyi ortalamaları benzer (12.9 ± 5.7 ve 11.5 ± 4.1 , sırasıyla ; $p = 0,417$) bulundu. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta CRP düzeyi ortancaları benzer [0.9 ($0.2-35$)’e

karşın 0.8 (0.2-13) ; p = 0,883] bulundu. BPD grubunun 40. hafta İMK ortalamasının bebek ağırlığına oranı ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak daha yüksek (0.4 ± 0.1' e karşın 0.3 ± 0.7 ; p = 0,006) bulundu.

Tablo 9. BPD ve NAC gruplarındaki bebeklerin kan lipidleri, oksidatif stres belirteçleri, CRP ve İMK verilerinin karşılaştırılması.

| | BPD (n=21) | NAC (n=17) | p |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Doğumda | | | |
| Total kolesterol (mg/dl) | 115.9 ± 38.6 | 108.9 ± 37.0 | 0.573 |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 78.2 ± 30.0 | 85.2 ± 40.9 | 0.734 |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 33.5 ± 16.8 | 32.7 ± 8.6 | 0,857 |
| VLDL kolesterol (mg/dl) | 11.9 ± 7.8 | 11.2 ± 5.7 | 0.546 |
| Trigliserit (mg/dl) | 59.7 ± 39.2 | 55.7 ± 28.6 | 0.730 |
| AOPP | 31.4 ± 13 | 31.9 ± 9.4 | 0.900 |
| MDA | 8.2 ± 2.9 | 9.7 ± 5.8 | 0.318 |
| CRP | 0.9(0.2-18.1) | 0.8(0.2-7.2) | 0.432 |
| İMK ortalama/bebek ağırlığı (mm/kg) | 0.3(0.2-0.5) | 0.2(0.2-0.4) | 0.001 |
| 40. haftada | | | |
| Total kolesterol (mg/dl) | 97.6 ± 27.0 | 89.1 ± 29.0 | 0.356 |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 59.2 ± 27.1 | 45.0 ± 21.0 | 0,076 |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 27.0 ± 14.5 | 19 ± 5.1 | 0.038 |
| VLDL kolesterol (mg/dl) | 17.6 ± 5.6 | 26.3 ± 11 | 0,003 |
| Trigliserit (mg/dl) | 87.9 ± 27.7 | 131.3 ± 54.5 | 0,003 |
| AOPP | 20.5 ± 5.4 | 21.4 ± 7.4 | 0.670 |
| MDA | 12.9 ± 5.7 | 11.5 ± 4.1 | 0.417 |
| CRP | 0.9 (0.2-35) | 0.8 (0.2-13) | 0.883 |
| İMK ortalama/ bebek ağırlığı (mm/kg) | 0.4 ± 0.1 | 0.3 ± 0.7 | 0,006 |

5. TARTIŞMA

Yenidoğan bir bebekte akciğerden kaynaklanan nedenlerle oksijen bağımlılığı veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesi olarak kısaca tanımlanabilecek olan bronkopulmoner displazi, sık hospitalizasyona, yüksek oranda mortaliteye, büyüme-gelişme geriliğine ve nöropsikomotor gelişme geriliklerine neden olmasıyla son derece önemlidir. Prematüre bebeklerin bakımlarındaki gelişmeler, özellikle antenatal kortikosteroidlerin ve sürfaktan tedavisinin yaygın şekilde kullanılması, invazif olmayan monitörizasyon ve mekanik ventilasyon alanlarında yeni tekniklerin geliştirilmesi sayesinde bu bebeklerin hayatta kalma oranları artmış, bu da BPD'nin görülme sıklığında artışa neden olmuştur(1,2).

BPD'nin ilk kez Northway ve arkadaşları tarafından, RDS nedeniyle, yüksek basınç ve oksijen konsantrasyonunda uzamış mekanik ventilasyona maruz kalan pretermeleri etkileyen kronik bir akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır(3,4). İlerleyen yıllarda BPD nin ortaya çıkış şekli, kliniği, patolojik ve radyolojik bulguları değişiklik göstermiş ve BPD nin tanımlanmasında değişime neden olmuştur.

Çalışmamızda, BPD olgularının tanımında, postnatal 28. günü geçmelerine rağmen oksijen gereksiniminin sürmesini dikkate aldık.

BPD'de çeşitli faktörlerin sinerjistik bir şekilde etkileşerek akciğer hasarına neden olduklarına inanılmaktadır. BPD risk faktörleri arasında preterm doğum,

oksijen toksisitesi, uzamış mekanik ventilasyon, enfeksiyonlar, PDA, genetik faktörler, malnütrisyon ve A vitamini eksikliğinin yanı sıra erkek cinsiyetin yer aldığı literatürde bildirilmektedir(1,2,29-50).

BPD nin etyopatogenezinde akciğer immatüritesi ön sırada yer alan faktörlerden birisidir. Prematürite için belirlenmiş maternal risk faktörleri arasında annenin gebelik yaşı, boyu, gebelikte aldığı ağırlık ve doğum sayısı(nulliparite) yer almaktadır.Zayıf kadınlarda, gebelik sürecinde kazandığı ağırlık 5 kilodan az ise, doğumda bebekler daha küçük olma eğilimindedir (123).Sekizbin yenidoğanın alındığı başka bir çalışmada adolesan gebelikle (12-16 yaş) doğan bebeklerin,ileri yaştaki (17-29 yaş) anne bebeklerinden daha küçük oldukları saptanmıştır (124).Bebeğin doğum boyu annenin boyundan, doğum ağırlığı ise gebelik süresince annenin kazandığı ağırlıktan etkilenmektedir. Anne boyları ile bebeklerin doğum boyları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada boy uzunluğu 150-157cm olan annelerin bebeklerinin doğum boylarının, boy uzunluğu 168-175cm olan annelerin bebeklerinin doğum boylarından daha kısa olduğu bulunmuştur(125).Ayrıca perinatal döneme ait faktörlerle oksidatif stresin düzeyini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan Piyush ve ark. yaptıkları çalışmada, oksidatif stresin düzeyini klinik olarak en iyi yansıtan parametrelerin bebeğin doğum ağırlığı ve annenin albümin düzeyi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada normal beslenen annelerden doğan AGA bebekler ile malnutrisyonlu annelerden doğan SGA bebeklerin kordon kanı MDA düzeyleri kıyaslanmış ve SGA bebeklerde MDA oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (126). Bilgili ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gestasyon yaşları 28–42 hafta arasında değişen ve rastgele seçilmiş 150 yenidoğanın kordon kanı MDA düzeyleri ile perinatal dönemlere ait faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, kordon kanı MDA düzeyleri ile anne yaşı ve gebelik sayısı arasında bir ilişki saptamamışlardır (127).Bizim çalışmamızda anne yaşı, boyu, ağırlığı, gebelikteki ağırlık kazanımı, gravidite ve parite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda, gestasyonel hipertansiyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Annenin gebelik öncesi veya gebelik döneminde bulunan herhangi bir hastalığı varsa, fetus intrauterin hayatta oksidatif strese maruz kalabilmektedir. Orhan ve arkadaşları, hipertansiyon, preeklampsi ve gestasyonel

diabet gibi oksidatif stres oluşturabilecek problemlerin, kordon kanı MDA düzeyini arttırdığını göstermişlerdir (128).

BPD gelişiminde önemli etkenlerden biri de antenetal enflamasyon ve enfeksiyondur. Klinik veya klinik bulgu vermeyen histolojik korioamnionit varlığında salınan sitokinlere bağlı olarak akciğerde hasarlanma olmakta ve postnatal resüstasyon, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisinin etkilenmesiyle de tablo ağırlaşmaktadır. EMR ve klinik korioamnionit olmaksızın, erken eylem nedeniyle sezeryan yapılan olguların plasenta histopatolojisinde %70 oranında histolojik korioamnionit saptanmıştır(129). Yapılan başka bir çalışmada histolojik korioamnionit oranı; BPD gelişen olguların %90'ında, BPD gelişmeyen benzer gestasyon haftasındaki bebeklerin %62'sinde saptanmıştır(130). Çalışmamızda EMR olması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgu güvenilir bilgi alınamaması, bazı gebelerin takipte olmamasından ve tanısını koymada ileri inceleme yapılmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca hangi EMR olgusunda fetal inflamasyon oluştuğunu kestirmek ve belirlemek mümkün olamamaktadır.

Günümüzde antenatal glukokortikoid uygulamasının erken akciğer matürasyonu ve gaz hacmini arttırdığı fakat daha sonra akciğer gelişimini olumsuz etkilediğine inanılmaktadır. Crowley'in yaptığı çalışmada antenatal glukokortikoid uygulamasının RDS sıklığını %50 oranında azalttığını ancak BPD sıklığında anlamlı bir azalma olmadığını saptamıştır ve bu durumun BPD açısından riskli olan bebeklerin yaşam oranlarının artmasından kaynaklandığını belirtmiştir(131). Bizim çalışmamızda antenatal steroid kullanımı açısından iki grup arasında benzer sonuçlar elde edildi. Bu durum antenatal steroid uygulanmasının RDS oranını azaltmakla birlikte, bronkopulmoner displazi oluşumuna pozitif katkısının olmadığını göstermektedir.

Sezaryanla ve normal spontan vajinal yolla doğan yenidoğanların göbek kordon kanında MDA değerleri araştırılmıştır. Macotta ve ark; yaptıkları çalışmada elektif sezaryen ile doğan bebeklerde kordon kanı MDA düzeylerini, normal vajinal yolla doğan bebeklerden daha düşük bulmuşlardır(132).Yine Yiğit ve ark; yaptıkları çalışmada spontan vajinal yolla doğan bebeklerde kordon kanı MDA düzeylerini, sezaryen ile doğan bebeklere göre daha yüksek saptamışlardır(133). Ancak başka bir çalışmada perinatal distressin oksijen radikallerinin üretimi ve lipid

peroksidasyonundaki rolü, sezaryen ile doğan bebeklerde spontan vajinal yolla doğan bebeklere göre gestasyonel yaştan bağımsız olarak MDA düzeyinin artmasıyla gösterilmiştir (134). Yapılan başka bir çalışmada ise sezaryen ile doğan bebeklerde, spontanvajinal yolla doğan bebeklere göre kordon kanında MDA düzeyinin arttığı gösterilmiştir(127). Çalışmalar arasındaki bu farklılığın olguların farklı sezaryen endikasyonlarına sahip olması nedeni ile olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda sezaryen doğum açısından iki grup arasında benzer sonuçlar elde edildi.

Çalışmamızda 1. ve 5. dakika APGAR skorları ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Doğumdan sonra yenidoğanın durumunu belirlemek için kullanılan APGAR skoru ile oksidatif stresin göstergesi olarak kullanılan MDA arasında ilişki bulunup bulunmadığının tespitine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Buonocare ve ark, rastgele seçilmiş 138 yenidoğanda yaptığı çalışmada Apgar skoru ile kordon kanı MDA düzeyi arasında ters yönde anlamlı korelasyon saptamışlardır(134). Ancak Yiğit ve ark. 35 prematür yeni doğanda 1. saat, 24. saat ve 1. haftada serum MDA seviyelerini ölçmüşler, MDA düzeyi ile Apgar skoru arasında korelasyon saptamamışlardır(133).Bilgili ve ark. , yaptıkları çalışmada 1.dk. ve 5.dk. Apgar skoru yediden küçük olanlarda kordon kanı MDA düzeyini daha yüksek saptamışlardır. Çalışmada MDA'nın kordon kanında bakılmasının oksidatif stresi değerlendirmede, 1. saatte plazmada bakılmasından daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (127). Çalışmamızda BPD gelişen grupta APGAR skorları düşük olmasına karşın oksidatif stresin göstergesi olarak kullandığımız MDA ve AOPP düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda cinsiyet ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde erkek cinsiyetin BPD gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir(135).Çalışmamızda böyle bir sonuç saptamamız vaka sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, doğumda düşük gestasyonel yaş ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşılık düşük doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bebeklerin karın çevresi ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. BPD, mekanik ventilasyon, oksijen ve diğer faktörlerle ortaya çıkmış olan akut akciğer hasarına immatür akciğerlerin yanıtını temsil etmektedir. Prematüre bebekler gelişimsel olarak dış dünyada ki oksijenden zengin ortama karşı savunmasızdırlar. Çünkü preterm

bebeklerin antioksidan sistemleri daha az gelişmiştir. Antioksidan enzimlerin aktiviteleri daha düşüktür. Prematüre doğan bebeklerin aynı zamanda immün sistemleri de tam gelişmemiştir. Bu yenidoğanlarda enflamasyonu kontrol altına almak daha zordur ve akciğerlerin etkilenen segmentlerinde fibrozis gelişimini destekleyecek şekilde onarım mekanizmalarının düzenlenmesi bozuktur. BPD insidansı doğum ağırlığı ve gebelik süresi ile yakından ilişkilidir. 32-34 gebelik haftasında nadir görülürken, 26 haftalık ve 1000 gramın altında olanlarda sık görülmektedir(2,29,136,137)Çalışmamızda, düşük gestasyonel yaşa sahip olma ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasını çalışmaya alınan olguların gestasyonel yaş dağılımlarından kaynaklandığını düşündük. Ancak gestasyonel yaşın yanında düşük doğum ağırlığı gösteren bebeklerde bronkopulmoner displazi gelişimi riski daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ponderal indeks açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamadı. Çalışmamızda böyle bir sonuç saptamamız çalışma grubunda İUBG oranının düşük olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda surfaktan kullanımı ve surfaktan dozu ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Fosfolipid ve proteinlerinden oluşan yüzey aktif bir materyal olan surfaktanın eksikliği immatür akciğerde ventilatör tedavisinin, özelliklede yüksek tidal volümün, akciğere daha fazla hasar vermesine neden olmaktadır. Surfaktan tedavisi ile solunan havanın eşit dağılımı sağlanarak vasküler hasarlanma ve kapiller geçirgenlik artışı ile de oluşan ödem azalmaktadır. Surfaktanın invitro olarak alveol makrofajlarından TNF, IL-1 ve IL-6 salınımı, ayrıca nötrofillerde süperoksit üretimini engellediği de gösterilmiştir(25,138,139).BPD nin etyopatogenezinde önemli olan enflamasyon ve oksidatif strese karşı koruyucu etkilerinin de olmasına rağmen surfaktan tedavisi BPD gelişimini beklenen ölçüde azaltmamıştır. Bunun nedeni BPD açısından riskli olan bebeklerin yaşam oranlarının artmasıdır. Bizim çalışmamızda da gerek surfaktan kullanımı gerekse uygulanan surfaktan dozu ile BPD gelişen grupta anlamlı olarak fazla bulundu. Bu durum sürfaktan ihtiyacı duyulan bebeklerde BPD gelişiminde rol alan faktörlerin çokluğu ve varlığı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda oksijen kullanım süresi ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Oksijen kaynaklı akciğer hasarı; yüksek konsantrasyondaki oksijenin direkt endotel ve epitelyumda hasarlanmaya neden olarak enflamasyon ve fibrozise yol

açması ile ortaya çıkabileceği gibi açığa çıkan serbest oksijen radikalleri lipitler, proteinler ve DNA gibi molekülleri etkileyerek lipit peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açması, sürfaktan sentezini azaltması ve enflamatuvar hücreler için kemotaktik olmasıyla hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleştirmesiyle olmaktadır. Ayrıca prematür bebeklerin antioksidan savunma mekanizmalarında yetersizlik vardır. Bu yüzden serbest radikal hasarına daha duyarlıdır (1,2,25,29,35). Bizim çalışmamızda oksijen kullanım süresi ile BPD gelişimi arasında pozitif ilişki saptandı fakat grublar arasında hem doğumda hemde 40. haftada alınan oksidatif stresin göstergesi olarak kullandığımız MDA ve AOPP düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda mekanik ventilasyon uygulanma süresi ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Mekanik ventilasyon, ateletatik travmaya neden olan alveolar instabilite ile bölgesel alveolar ve havayolu (barotravma/volutravma) hiperdistansiyonu yoluyla akciğer hasarına neden olmaktadır. Ayrıca volutravma kaynaklı alveolar-kapiller bariyerin hasarlanması sonucunda enflamatuvar mediatörlerin ve bakterilerin kan dolaşımına girmesi diğer organlarda sistemik enflamatuvar reaksiyona ve enfeksiyona neden olmaktadır(1,2,31-34).

Uzun süren TPN, lipid preparatlarındaki lipid peroksidasyon ürünlerine bağlı olarak toksik etki göstermektedir. Basu ve arkadaşları TPN alan yenidoğanlarda serbest radikal aktivitesinde artış saptamışlardır(140). Picaud ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TPN solusyonlarında MDA düzeyini yüksek bulmuşlar ve TPN solusyonlarının ışıktan korunmadığı zaman ki MDA düzeylerinin daha belirgin olarak yükseldiğini saptamışlardır(141). Özkan H ve arkadaşlarının Uludağ Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalında bronkopulmoner displazide risk faktörleri üzerine yaptıkları çalışmada BPD'li olguların %86'sının 14 günden fazla TPN aldığı, BPD saptanmayanlarda ise bu oranın %28 olduğunu saptamışlardır(142). Bizim çalışmamızda da TPN içindeki lipid düzeyi ve TPN verilme süresi BPD gelişen grupta istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Çalışmamızda BPD grubunda pnömotoraks gelişen hasta sayısı BPD gelişmeyen gruba göre fazla olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Pnömotoraksa bağlı ventilasyon süresinin uzaması ve/veya pnömotoraksa bağlı gelişebilen pulmoner interstisyel amfizem olgularında BPD riskinin arttığı literatürde bildirilmektedir.

Prematür bebeklerin, yetersiz antioksidan savunma mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle antioksidan tedavi yaklaşımları denenmiştir.Önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun karaciğerde sentezi yetersizdir.Bu nedenle glutatyonun serum düzeylerini arttırarak BPD gelişimini önlemeye yönelik glutatyon prekürsörü N-asetilsisteinin uygulandığı bir çalışmada BPD sıklığında bir azalma saptanmamıştır(143). Çalışmamızda N-asetilsistein uygulanması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamadı.

Lipid peroksidasyonunu engelleyen esas antioksidan olan E vitaminin prematür bebeklerde eksikliği görülmektedir.1500 gramın altında doğan yenidoğanlara E vitamin desteği verilerek yapılan bir çalışmada BPD den koruyucu etki gösterilmemiştir(144). Çalışmamızda E vitamini uygulanması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamadı.

A vitamini eksikliğinde trakeobronşial sistemde epitelyum bütünlüğü bozulmakta ve doku iyileşmesi azalmaktadır. A vitaminin BPD riskini azaltmadaki etkisini gösteren bir çalışmada 5000 İU İM, haftada 3 kez toplam 4 hafta boyunca verilmiş ve tedavi alan her 14-15 bebekten 1 bebekte BPD gelişiminin önlenebileceği saptanmıştır (145). Çalışmamızda A vitamini uygulanması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamadı.

Atheroskleroz büyük-orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığı olup endotel fonksiyon bozukluğu ile karakterize hastalıkların prototipidir. Genler ve çevre arasındaki çok sayıda karmaşık etkileşimin sonucu olan atherosklerozun sürecinin intrauterin hayatta başladığı ve hiperlipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin ilerleme hızını etkileyerek ileri ki yıllarda miyokard enfarktüsü, strok gibi kardiyovasküler hastalıklara neden olacağı bilinmektedir. Bu yüzden atherosklerozun hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenbilir.(6)

Hiperlipideminin atheroskleroz için major bir risk faktörü bilinmektedir. Aynı zamanda yenidoğan dönemindeki değerlerin erişkin dönemdeki lipit profilinin belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan çalışmalarda serum trigliserit ve oldukça düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)–kolesterol düzeylerinin yüksek, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (146,147). Yenidoğanların gestasyonel yaşı da serum lipit düzeylerini etkilemektedir(148). Erken doğumun yüksek lipit değerlerine sebep

olduğu ve bu yüksekliğinde gestasyonel yaşla ters orantılı olduğu belirtilmektedir. (149). Vajinal yolla doğumun fetüsün stresini sezeryanla doğan bebeklere göre daha çok artırdığı ve daha yüksek lipit düzeylerine sebep olduğu ileri sürülmüştür (150). Bunun yanısıra acil sezeryan doğumların elektif sezeryan doğumlara göre daha yüksek serum lipit düzeylerine sebep olduğu iddia edilmiştir (151).

Preeklampsi gibi intrauterin strese maruz kalan bebeklerde serum kolesterol ve trigliserit düzeyinin arttığı, HDL-kolesterol düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (151) Yenidoğanlarda cinsiyetin serum lipit düzeyleri üzerine olan etkisini ortaya koyan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Kızların serum trigliserit, total, LDL ve HDL-kolesterol düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş (152).

Diyabetik anne bebeklerinde serum HDL-kolesterol düzeyleri düşük, serum VLDL ve LDL-kolesterol düzeyleri ise artmış olarak bulunmuştur (153). Köklü ve ark. , yaptıkları çalışmada diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde serum TG,T-K, VLDL ve LDL – kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış,HDL kolesterol düzeylerinin ise azalmış olduğunu bulmuşlar ve diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde ateroskleroz için risk teşkil edecek lipid profil değişikliklerinin olduğunu göstermişlerdir(89).Bizim çalışmamızda doğumda lipit düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamadı.Ancak 40.hafta da total kolesterol ve LDL kolesterol açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunamazken HDL kolesterol seviyesi BPD gelişen grupta,VLDL ve trigiserid seviyesi ise BPD gelişmeyen grupta istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ateroskleroz için bilinen hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Bu risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir ve artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilmektedir(9,96)

BPD nin patogenezinde de oksidatif stres anahtar rol oynamaktadır.Buda bize BPD nin ateroskleroz için bir risk faktörü olabileceğini düşündürdü. Palnski ve Napolinin çalışmasında, maternal hiperkolesterolemi veya buna bağlı patojenik olayların fetüste

hiperkolesterolemiye ve postnatal aterogenez artışına yol açtığını, annelerin kolesterol düşürücü ajanlarla veya antioksidanlarla tedavisinin fetal veya postnatal aterogenezi ciddi olarak azalttığı, lipid peroksidasyonu ve oksidasyona duyarlı yolakların patolojik bir rol oynadığını belirtmişlerdir(154). Serbest radikaller klinik olarak direkt ölçüm için oldukça kısa ömürlüdür. Bu yüzden reaktif oksijen ürünlerinin ölçümünde indirekt göstergeler kullanılır. Lipid peroksidasyonunda doğal olarak meydana gelen MDA düzeyinin belirlenmesi serbest oksijen radikallerinin dokularda oluşturduğu lipid peroksidasyonunun dolayısıyla oksidatif stresin en duyarlı göstergelerinden biridir(67). Enflamatuvar durumlarda aktif nötrofillerce aşırı miktarda üretilen serbest oksijen radikallerinin doku hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Nötrofil-MPO ile üretilen HOCL gibi klorlu oksidanların proteinleri oksidasyona uğratması sonucu açığa çıkan AOPP oksidatif stresi göstermede diğer bir belirteçtir ve patogenezinde enflamasyonun rol oynadığı hastalıklarda önemli bir parametredir(62). Bizim çalışmamızda doğumda ve 40. haftada oksidatif stres belirteçleri olarak çalışılan AOPP ve MDA açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.

Akciğer immatüritesi, sürfaktan eksikliği, mekanik ventilasyon ve oksidatif stresin neden olduğu solunum sistemi epiteli ve pulmoner vasküler epitelin hasarından kaynaklanan enflamasyon, proenflamatuvar mediatörlerin ve kemotaktik sitokinlerin salınımıyla sonuçlanır. Granülositler başta olmak üzere enflamatuvar hücreler akciğerlere girer ve daha fazla sitokin (interlökin-8, makrofaj enflamatuvar protein-1, TGF- β) üretilmesi ve enzimlerin (elastaz) salınması yoluyla enflamatuvar reaksiyonun şiddetinin artmasına yol açar. Bu maddeler vasküler geçirgenliği ve dolayısıyla interstisyel, alveolar ve havayolu ödemi artırır. Pulmoner dolaşım nötrofil deposuna sahip olmasının yanı sıra kardiyak debinin tamamında aldığından akciğerler, vücudun her yerinden geçen hücreler ve enflamatuvar mediatörler üzerinde bir etkiye sahiptir(2,29,36,155).

Birçok çalışmada, CRP yüksekliği ile seyreden kronik inflamatuvar olaylarda kardiyovasküler hastalık riskinin de arttığı görülmüştür(117). Ayrıca risk düzeyini göstermesi yanında çeşitli etkileri ile de ateroskleroz sürecinde rol aldığı belirlenmiştir. Bu nedenle de patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı ateroskleroza sekonder kardiyovasküler hastalıkların risk düzeyini belirlemede CRP kullanılmaya başlanmıştır. Memon ve ark.nın yaptıkları 138 KAH (+) ve 183 kontrol

vakasını içeren çalışmada hem kadın olgularda hem de erkek olgularda KAH(+) olanların KAH(-) olanlara göre önemli derecede fazla hsCRP düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur ($p<0,001$). Memon ve ark., yaptıkları çalışmada, KAH (+) olgularda hsCRP düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu ve hsCRP düzeylerinin de aterosklerotik damar sayısı ve stenozun derecesiyle pozitif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (156).

Hem BPD hemde ateroskleroz patogenezinde enflamasyonun rol oynuyor olması, her ikisinde patogenezinde rol oynayan oksidatif stresin enflamatuvar prosesin en önemli tetikleyicisi olması BPD nin ateroskleroza yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle enflamasyonun nonspesifik göstergesi olan CRP yi yarı ömrünün daha uzun olması ve sirkadiyen değişiklik göstermemesi nedeniyle tanısal bir test olarak kullandık. Çalışmamızda doğumda ve 40. haftada ki CRP değerleri BPD gelişen grupta yüksek olarak ölçüldü. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkmaktadır. Ancak arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişmektedir. Günümüzde son teknolojik gelişmeler sayesinde subklinik aterosklerozun bulgusu olan damar duvarının kalınlaşması ve arteriyel vazadilatasyon gibi erken vasküler değişiklikler sonografik yöntemlerle noninvaziv olarak ölçülebilmektedir(157). Erişkinlerde Karotid arter intima-media kalınlığının aterosklerozun bütün risk faktörleriyle belirgin bir ilişkisi gösterilmiştir. ARIC çalışmasında karotid arter intimamedia kalınlığı, sigara, kan basıncı, lökosit değerleri, fibrinojen, HDL, Trigliserid, diyabet, hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. Artmış karotid arter intima-media kalınlığı(IMK) daha önce bilinen herhangi bir koroner ve serebrovasküler hastalığı olmayanlarda artmış myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur(158-160).Yapılan son çalışmalarda ilk aterosklerotik lezyonların abdominal aortada geliştiği gösterilmesi ve çözünürlüğü yüksek ultrasonografik tetkiğin yaygın kullanımından sonra abdominal aortayı görüntülemek ve damar duvar kalınlığını ölçmek mümkün olduğu için ateroskleroz için prenatal ve postnatal risk faktörlerine sahip bebeklerde prelinik ateroskleroz riski erken dönemde abdominal intima-medya kalınlığına bakılarak belirlenebilmektedir (157).Bizim çalışmamızda hem doğumda hemde 40.haftada BPD gelişen grupta abdominal aorta distal ucundan yaptığımız beş ayrı

İMK ölçümünün ortalamasının bebek ağırlığına oranı istatistiksel olarak yüksek saptandı. Bu bulgu BPD li bebeklerin ileri ki yaşamlarında ateroskleroz için risk teşkil edebileceği düşüncemizi destekledi.

Sonuç olarak BPD li bebeklerde Apgar 1. ve 5. dk skorlarını ve bebeklerin antropometrik ölçümlerini düşük bulduk. BPD li grupta sürfaktan kullanımı ve dozunu, oksijen kullanım süresini, ventilasyon uygulama süresi, TPN lipid düzeyi ve TPN verilme süresini yüksek bulduk ve bu bulgular BPD patogenezinde oksidatif stresin barotravmanın ve enflamasyonun rolünü gösterdi. Mevcut bulgular oksidatif stres ve enflamasyonu teyid etmesine rağmen iki grup arasında oksidatif stres belirteçleri ve CRP açısından önemli farklılık saptanmadı. Aterosklerozunda aynı etyopatogeneze sahip olması BPD gelişen hastalarda ateroskleroz gelişebileceğini düşündürmüştü. Her ne kadar oksidatif stres belirteçleri ve CRP açısından farklılık saptamamış olsak da ateroskleroz için prenatal ve postnatal risk faktörlerine sahip bebeklerde prelinik ateroskleroz riskini erken dönemde belirlemek için bakılan İMK ölçümünün ortalamasının bebek ağırlığına oranını BPD li bebeklerde yüksek olarak bulduk. Böylece fetal dönemde başladığı görüşü giderek hakim olan aterosklerotik sürecin enflamasyonun ve oksidatif stresin merkezi bir role sahip olduğu BPD gelişimiyle hızlanacağı düşünülebilir. Bebeklerin ileriki yaşamlarında ateroskleroza yatkınlıklarının yakından izlenmesi ve diğer risk faktörlerinden arındırılmaları önerilebilir. Ancak kesin verilere ulaşmak için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. BPD ve NAC gruplarının anne yaşı ortanca değerleri benzer [24 (19-38) ve 24 (18-40) , sırasıyla ; p = 0.161] bulundu(Tablo7).
2. BPD ve NAC gruplarının anne ağırlığı ortanca değerleri benzer [62 (46-80) ve 65 (46-83) , sırasıyla ; p = 0.492] bulundu(Tablo7).
3. BPD ve NAC gruplarının anne boylarının ortalamaları benzer (160.7 ± 5.4 ve 158.6 ± 5.2 , sırasıyla ; p = 0,234) bulundu(Tablo7).
4. BPD ve NAC gruplarının gebelikte ağırlık kazanımı ortancaları benzer [8 (5-17) ve 9 (5-16) , sırasıyla ; p = 0.889] bulundu(Tablo7).
5. BPD ve NAC gruplarının gravidite ortancaları benzer [1 (1-4) ve 1 (1-6) , sırasıyla ; p = 0.931] bulundu(Tablo7).
6. BPD ve NAC gruplarının parite ortancaları benzer [1 (1-3) ve 2 (1-5) , sırasıyla ; p = 0.179] bulundu(Tablo7).
7. BPD ve NAC gruplarında hipertansiyon görülme oranları benzer [5 (%23.8) ve 3 (%17.6) , sırasıyla ; p = 0.709] bulundu(Tablo7).
8. BPD ve NAC gruplarında EMR oranları benzer [6 (%28.6) ve 6 (%35.3) , sırasıyla ; p = 0.734] bulundu(Tablo7).
9. BPD ve NAC gruplarında antenatal steroid kullanma oranları benzer [12 (%75) ve 7 (%58.3) , sırasıyla ; p = 0.599] bulundu(Tablo7).

10. BPD ve NAC gruplarının sezaryenla doğum oranları benzer [15 (%71.4) ve 12 (%70.6) , sırasıyla ; p = 1.00] bulundu(Tablo7).
11. BPD grubunun apgar 1.dk skoru ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [3 (2-8)'e karşın 6 (3-8) ; p = 0.011] bulundu(Tablo7).
12. BPD grubunun apgar 5.dk skoru ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [7 (4-10)'e karşın 8 (7-10) ; p = 0.011] bulundu(Tablo7).
13. BPD ve NAC gruplarında cinsiyet (E/K) oranları benzer [8/13 (%38.1/61.9) ve 11/6 (%64.7/35.3) , sırasıyla ; p = 0.192] bulundu(Tablo7).
14. BPD ve NAC gruplarının gebelik yaşı ortanca değerleri benzer [29 (27-33) ve 30 (27-33) , sırasıyla ; p = 0.060] bulundu(Tablo7).
15. BPD grubunun doğum ağırlığı ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [1 (0.6-1.8) e karşın 1.4 (0.9-1.9) ; p = 0.004] bulundu(Tablo7).
16. BPD grubunun boy ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük [36 (31-41) e karşın 40 (35-44) ; p = 0.001] bulundu(Tablo7).
17. BPD grubunun baş çevresi ortalaması NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük (25.4 ± 1.9'a karşın 28.4 ± 3.6 ; p = 0,000) bulundu(Tablo7).
18. BPD grubunun göğüs çevresi ortalaması NAC grubununkinden anlamlı olarak düşük (22.4 ± 2.1'e karşın 24.5 ± 2.2 ; p = 0,004) bulundu(Tablo7).
19. BPD ve NAC gruplarının karın çevresi ortalamaları benzer (21.5± 3.4 ve 25.5 ± 2.5 , sırasıyla ; p = 0.43) bulundu(Tablo7).
20. BPD ve NAC gruplarının ponderal indeks ortalamaları benzer (2.3± 0.3 ve 2.2± 0.4, sırasıyla ; p = 0.347) bulundu. (Tablo7)
21. BPD grubunun surfaktan kullanım oranı NAC grubununkinden anlamlı olarak yüksek [16 (%76.2)'e karşın 7 (%41.2) ; p = 0,046] bulundu(Tablo8).
22. BPD grubuna uygulanan surfaktan dozu ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak yüksek [1 (0-3)'e karşın 0 (0-1) ; p = 0,031] bulundu. (Tablo8)
23. BPD grubunun oksijen kullanım ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak yüksek [35 (7-85)'e karşın 8 (0-38) ; p = 0,000] bulundu(Tablo8).
24. BPD grubunun ventilasyon gün ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak yüksek [8.5 (0-82)'e karşın 0 (0-5.5) ; p = 0,000] bulundu(Tablo8).

25. BPD grubunun TPN lipid düzeyi ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak yüksek [3.3 (2-3.8)'e karşın 2.5 (0-3.5) ; p = 0,004] bulundu(Tablo8).
26. BPD grubunun TPN kullanım ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak yüksek [35 (12-64)'e karşın 11 (0-34) ; p = 0,000] bulundu(Tablo8).
27. BPD ve NAC gruplarının pnömotoraks gelişme oranı benzer [6 (%28.6)'e karşın 2 (%11.8) ; p = 0,195] bulundu(Tablo8).
28. BPD ve NAC gruplarının E vitamini kullanma ortanca değerleri benzer [0 (0-3) ve 0 (0-3) , sırasıyla ; p = 0.107] bulundu(Tablo8).
29. BPD ve NAC gruplarının N-asetilsistein kullanma ortanca değerleri benzer [0 (0-36) ve 0 (0-6) , sırasıyla ; p = 0.078] bulundu(Tablo8).
30. BPD ve NAC gruplarında A vitamini kullanım oranları benzer [6 (%28.6) ve 1 (%5.9) , sırasıyla ; p = 0.104] bulundu(Tablo8).
31. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta total kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (115.9 ± 38.6 ve 108.9 ±37.0 , sırasıyla ; p = 0,573) bulundu(Tablo9).
32. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta LDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (78.2 ± 30.0 ve 85.2 ± 40.9 , sırasıyla ; p = 0,734) bulundu(Tablo9).
33. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (33.5 ± 16.8 ve 32.7 ± 8.6, sırasıyla ; p = 0,857) bulundu(Tablo9).
34. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta VLDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (11.9 ± 7.8 ve 11.2 ± 5.7 , sırasıyla ; p = 0,546) bulundu (Tablo9).
35. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta trigliserid düzeyi ortalamaları benzer (59.7 ± 39.2 ve 55.7 ± 28.6 , sırasıyla ; p = 0,730) bulundu(Tablo9).
36. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta AOPP düzeyi ortalamaları benzer (31.4 ± 13 ve 31.9 ± 9.4 , sırasıyla ; p = 0.900) bulundu(Tablo9).
37. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta MDA düzeyi ortalamaları benzer (8.2 ± 2.9 ve 9.7 ± 5.8 , sırasıyla ; p = 0.318) bulundu (Tablo9).
38. BPD ve NAC gruplarının 1.hafta CRP düzeyi ortancaları benzer [0.9 (0.2-18.1) ve 0.8 (0.2-7.2) , sırasıyla; p = 0.432] bulundu(Tablo9).

39. BPD grubunun birinci hafta İMK ortalamasının bebek ağırlığına oranı ortancası NAC grubununkinden anlamlı olarak daha yüksek [0.3 (0.2- 0.5) ve 0.2 (0.2-0.4) , sırasıyla; p = 0.001] bulundu(Tablo9).
40. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta total kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (97.6 ± 27.0 ve 89.1 ± 29.0 , sırasıyla ; p = 0.356) bulundu(Tablo9).
41. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta LDL kolesterol düzeyi ortalamaları benzer (59.2 ± 27.1 ve 45.0 ± 21.0 , sırasıyla ; p = 0.076) bulundu(Tablo9).
42. BPD grubunun 40.hafta HDL kolesterol düzeyi ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak yüksek (27.0 ± 14.5 'a karşın 19 ± 5.1 ; p = 0,038) bulundu(Tablo9).
43. BPD grubunun 40.hafta VLDL kolesterol düzeyi ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak düşük (17.6 ± 5.6 'a karşın 26.3 ± 11 ; p = 0,003) bulundu (Tablo9).
44. BPD grubunun 40.hafta trigliserid düzeyi ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak düşük (87.9 ± 27.7 'ye karşın 131.3 ± 54.5 ; p = 0,003) bulundu(Tablo9).
45. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta AOPP düzeyi ortalamaları benzer (20.5 ± 5.4 ve 21.4 ± 7.4 , sırasıyla ; p = 0,67) bulundu(Tablo9).
46. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta MDA düzeyi ortalamaları benzer (12.9 ± 5.7 ve 11.5 ± 4.1 , sırasıyla ; p = 0,417) bulundu(Tablo9).
47. BPD ve NAC gruplarının 40.hafta CRP düzeyi ortancaları benzer [0.9 (0.2- 35)'e karşın 0.8 (0.2-13) ; p = 0,883] bulundu(Tablo9).
48. BPD grubunun 40. hafta İMK ortalamasının bebek ağırlığına oranı ortalaması NAC grubundan anlamlı olarak daha yüksek (0.4 ± 0.1 ' e karşın 0.3 ± 0.7 ; p = 0,006) bulundu (Tablo9).

7. KAYNAKLAR

1. Bancalari EH. Neonatal chronic lung disease. Fanaroff AA, Martin RJ (eds) in: Neonatal –Perinatal Medicine. St.Louis: Mosby 2002; 1057- 1070
2. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr (Rio J) 2005; 81: 99-110.
3. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357-368.
4. Northway WH. Bronchopulmoner dysplasia: then and now. Arch Dis Child, 1990; 65: 1076-1081.
5. Banclari E, Sosenko IRS. Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments. Pediatr Pulmonol, 1990; 8:109-116.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. Nature. 1993;362:801-809
7. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003;91:7-11.
8. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003;91:12-16.
9. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res. 2000;87:840–844.

10. Libby P, Ridker P. M, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. Coronary syndromes. *Am J Med.* 2002;113:668-680.
11. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other system responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 340 : 448-454
12. Ramadori G, Christ B. Cytokines and hepatic acute phase response. *Semin Liver Disease* 1999; 19 : 141-155
13. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344: 1959-1965
14. Randall BB, Ballard RA Bronchopulmonary Dysplasia In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA(eds). *Avery's Diseases of the Newborn 8th Ed.* Pennsylvania, Elsevier Saunders: 2005; 723-736
15. Pursey VA, Macpherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged artificial ventilation of the newborn infant. *Can Med Assoc J* 1969; 100: 451-457.
16. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate* 2005; 88: 181-91.
17. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819-23.
18. 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: 527-32.
19. Bancalari E, Claire N, Sosenko RS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology, and definition. *Semin Neonatal* 2003; 8: 63-71
20. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-610.
21. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729

22. Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr* 2002;41:77-85.
23. Sinkin RA, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990; 86 :728-736.
24. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K. Elastase an alpha 1- proteinase inhibitor acitivity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest*, 1983; 72 : 656-666.
25. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic lung disease. In: Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG (Eds). *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999;509-531.
26. Burri PH. Structura aspects of prenatal and postnatal development and growht of the lung.In McDonald JA(ed): *Lung Growth and Devolopment*.New York:Marcel Dekker 1997;1-35
27. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA.Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1333-4
28. Husain AN, Siddiqui NH, StockerJT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-717
29. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 2001;139:478-86.
30. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 1-8.
31. Orme Jr J, Romney JS, Hopkins RO, et al. Pulmonary function and health related quality of life in survivors of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 18: 29-34.
32. Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1996; 17: 555-575.

33. Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976; 82: 241-264.
34. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1991;119:285-292
35. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatal* 2003;8:39-49.
36. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;136: 466-472.
37. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:29-38.
38. Ramsay PL, O'Brian Smith E, Hegemier S, Welty SE. Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-selectin and ICAM-1. *Pediatrics* 1998; 102: 927-932.
39. Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Haris MC, Polin RA. Tracheal lavage and plasma fibrinogen: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, 1986;108: 601-606.
40. Buron E, Garrote JA, Arranz E, Oyaguez P, Fernandez Calvo JL, Blanco Quiros A. Markers of pulmonary inflammation in tracheobronchial fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. *Immunopathol*, 1999; 27: 11-17
41. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996;128: 464-469.
42. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996; 39: 966-975.

43. Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002; 3: 5.
44. Schock BC, Sweet DG, Ennis M, Warner JA, Young IS, Halliday HL. Oxidative stress and increased type-IV collagenase levels in bronchoalveolar lavage fluid from newborn babies. *Pediatr Res* 2001; 50: 29-33.
45. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 656-666.
46. Merritt TA, Stuard ID, Puccia J, et al. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981; 98: 949-956.
47. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F et al. Amniotic fluid cytokines and the risk for the development of BPD. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-30.
48. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001; 79: 205-209
49. Van Waarde WM, Brus F, Okken A, Kimpen JL. *Ureaplasma urealyticum* colonization, prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 1997; 10: 886-90.
50. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 798-802.
51. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and radiographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984; 138: 581.
52. Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993; 149: 481-493
53. Sinclair A.J., Barnett A. H., Lunec J.L.: Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med.*, 1990; 43: 334-344.

54. Valko M, Rhodes Cj, Moncol J, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stres- induced canser. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.
55. Southorn PA. Free radicals in medicine. 1. Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin. Proc* 1988; 53:381-389.
56. Southorn PA. Free radicals in medicine. 2. Involvement in human disease. *Mayo Clin. Proc* 1988; 63:390-408.
57. Dr. Kamer Kılınc, Uzm. Asuman Kılınc: Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri; *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33: 110-118.
58. Halliwell B. Oxygen radicals: A commonsense look at their nature and medical importance. *Med Biol* 1984; 62: 71-7.
59. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species in living systems: source, Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-21
60. Halliwell B, Gutteridge B. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. *FEBS Lett* 1992; 27: 108-12
61. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329:23-38.
62. Witko-Sarsat V., Friendlander M., Capeillere-Blandin C., et al. Advanced oxidationprotein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1304-1313.
63. Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001;59 : 108-113.
64. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82:291-295.
65. Pacifici R. E., Davies K. J.: Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress:The free radical-theory of aging revisited. *Gerontology* 1991;37: 166-180.
66. Gutteridge JMC: Lipid Peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41:1819-28.

67. Rio, D.D, Stewart A.J., Pellegrini, N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovas Dis*, 2005;15:316-328
68. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 2000; 32:307-326.
69. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 207-218.
70. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1151-1163.
71. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 59:108-S113.
72. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-1214.
73. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays* 2004; 26: 533-542.
74. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters* 1991; 281: 9-19.
75. Winrow V, Winroyd RG, Morris CJ, Bloke DR, et al. Free radicals in inflammation: Second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 1993;49:506-522
76. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*.1990; 280:1-8.
77. Byung, P. Y. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews* 1994;74:139-172
78. Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN: Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *J Nutr Biochem*. 13:427-434, 2002.

79. Singh U, Jialal I: Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci.* 1031:195-203, 2004.
80. Kutlu M, Naziroglu M, Simsek H, Yilmaz T, Sahap Kukner A. Moderate exercise combined with dietary vitamins C and E counteracts oxidative stress in the kidney and lens of streptozotocin-induced diabetic-rat. *Int J Vitam Nutr Res.* 2005 Jan;75:71-80
81. Carr A C, Carr BZ, Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (Vitamin C) and α -Tocopherol (Vitamin E). *Circ Res* 2000; 87: 349-54.
82. Malone WF Studies evaluating antioxidants and beta carotene as chemopreventives. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 305-13.
83. Stary HC: Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis.*1989;3:471-78.
84. Mc Gill HC: Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis.*1984;4:443-51.
85. Napoli C,D Armiento FP,Mancini FP, et al.Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolaemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions.*J Clin Invest.* 1997;100: 2680-2690
86. Napoli C,Glass CK,Witztum JL,Deutsch R,,PalinskiW. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood.*Lancet*1999;354,1234-1241
87. Gunes T, Koklu E,Yıkılmaz A,et al.Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-1 and IGF-BP3 levels. *Eur JPediatr.*2007; 166:1039-1044
88. Koklu E, Kurtoğlu S, Akcakus M, Yıkılmaz A, Gunes T.Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) IGF binding protein-3(IGF-BP3) and leptin levels are related to abdominal aortic intima-media thickness in macrosomic newborns.2007;17:26-32
89. Koklu E, akcakus M, Kurtoğlu S, et al. Aortic intima-media thickness and lipid profile in macrosomic newborns. *Eur JPediatr.*2007; 166,333-338)

90. Michael R. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*. 2008; 121: 570-574.
91. Kayalı H. İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, İstanbul: Taş Matbaası, 1984: 106-144.
92. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Sixth Edition, London, Williams-Wilkins , 1990:206-216.
93. Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ (eds). *Oxford Text Book of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical Publications.1996: 2295-2300
94. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126
95. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*. 1997;80:11-I–16-I.
96. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 :168-75.
97. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res*. 2000;47:426–435.
98. Tsao PS,Buitrago R,Chan JR,Cooke LP.Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness.Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1.*Circulation* 1996;94:1682-1689
99. Li H, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease.*J Pathol* 2000;190:244-254
100. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631–638.
101. McGorisk GM, Treasure CB. Endothelial dysfunction in coronary artery disease.*Curr Opin Cardiol*. 1996;11:341–350
102. Szmitko PE, Wang CH, Wiesel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S: New markersof Inflammation and endothelial cell activation. *Circulation*, 2003.1917-1923.73

103. Jessup W, Kritharides L, Stocker R: Lipid oxidation in atherogenesis: An overview. *Biochemical Society Transactions*, 2004; 32:134-138.
104. Yla-Herttuala S, Pakkanen T, Leppanen P, Hakkiken T: Oxidized low- density lipoproteins and atherosclerosis. *J Clin Basic Cardiol* 2000;3:87-88.
105. Karabinos IK, Koulouris S, Melpidou A, Makris G, Kranidis A et al.: increased SerumTiters of Autoantibodies Against Oxidized LDL in Young Healthy Adults: An evidence of Protective Effect of These Antibodies? *Hellenic J Cardiol*, 2003;44:374-384.
106. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical andultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1305-14.
107. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis*. 1995;114:45-54.
108. Munro JM, Cetron RS: *Biology of Disease: The Pathogenesis of Atherosclerosis*. *Atherosclerosis and Inflammation Lab Invest* 1988;58:249-261.
109. Middleton DW, Foley DW, Lawson LT. Color- flow doppler imaging of carotid artery abnormalites. *AJR* 1988; 150: 419-425
110. Sary HC,Blankehorn DH, Chandler AB,et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation* 1992; 85: 391-405
111. Sary HC. *Atlas of atherosclerosis progression and regression*, 2nd ed. Newyork The Partheonon Pulishing Group. 2003;13-15
112. Bernard S, Serusclat A,et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assesment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 28:1158-1162,2005
113. Raitakari OT. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adult. *Ann Med* 1993;31:33-40.

114. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001; 103:1264-8.
115. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. Pday Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:836-45.
116. Mehta, J., Saldeen, T. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;31:1217-1225.
117. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
118. Pasceri V, Chang J, Willerson JT et al. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531-2534
119. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-2168
120. Du Clos TW. Function of C-reactive protein, *Ann Med* 200;52:561-571
121. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complements in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;58:1039-1051
122. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1978;95:351-358
123. Dağoğlu T., Ovalı T., Samancı N., *Neonatoloji, Nobel tıp kitabevi, 2000; 15:119- 132*
124. Kirchengast S., Hartmann B., Impact of maternal age and maternal somatic characteristics on newborn size , *Am J Hum Biol, 2003; 15: 220-8*
125. Witter F.R., Luke B., The effect of maternal height on birth weight and birth length, *Early human development, 1991; 25: 181-186*

126. Piyush G, Manish N, BD Banerje and Sirkanta B. Oksidatif stres in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: A case control study. BMC Pediatrics 2004; 4:14
127. Bilgili G, Dizdarer C, Kalkan S, Köse S, Kara Ö, Öztürk E. ve ark. Perinatal döneme ait faktörler ile kordon kanı malondialdehit konsantrasyonu ilişkisi. Ege Pediatri Bülteni 2005; 12 :7-12
128. Orhan H, Önderoğlu L, Yücel A, Şahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. Arch Gynecol Obstet 2003; 267: 189-195.
129. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatal 2003;8:9-17
130. Byrne BJ, Mellen BG, Lindstrom DP and Cotton RB. Is the BPD epidemic Diminishing? Semin Perinatol 2002;26:461-466.
131. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 322-335
132. Mocatta TJ, Winterbourn CC, İnder TY, Darlow BA. The effect of gestational age and labour on markers of lipid and protein oxidation in cord plasma. Free Radic Res 2004; 38 :185-191.
133. Yiğit Ş, Yurdakök M, Kılıç K, et al. Serum malondialdehyde concentration as a measure of oxygen free radical damage in preterm infants. Turk J Pediatr 1998; 40:177-183.
134. Buonocare G, Zani S, et al. Intraerythrocyte nonprotein-bound iron and plasma malondialdehyde in the hypoxic newborn. Free Radic Med 1998; 25:766-770
135. Stoll BJ, Kliegman RM. Respiratory tract disorders. Behrman RE, Kliegman RM, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;573-588.
136. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. Semin Perinatol 2006;30:69.

137. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996;39:966.
138. Bancalari E, Moral TD. Bronchopulmonary Dysplasia and Surfactant. *Biol Neonate* 2001;80:7-13
139. Jobe AH. Lung development and maturation. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds): *Neonatal –Perinatal Medicine*. 7th Ed. Mosby, St.Louis, 2002;973-991
140. Basu R, Muller DP, Papp E, Merryweather I, Eaton S, Klein N et al. Free radical formation in infants: the effect of critical illness, parenteral nutrition, and enteral feeding. *J Pediatr Surg* 1999;34:1091-1095.
141. Picaud JC, Steghens JP, Auxenfans C et al. Lipid peroxidation assesment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants. *Acta Pediatr* 2004;93:241-245.
142. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri *Güncel Pediatri* 2008; 6: 66-71.
143. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcystein does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 713-719.
144. Watts JL, Milner R, Zipursky A, et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. *Eur Respir J* 1991; 4: 188-190.
145. Tyson JE, Wright LL, Oh W, 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: 1962-196.
146. Kaser S, Ebenbichler CF, Wolf HJ, et al. Lipoprotein profile and cholesteryl ester transfer protein in neonates. *Metabolism* 2001; 50:723–728.
147. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, el Korso N, et al. Low birth weight at term impairs cord serum lipoprotein compositions and concentrations. *Eur J Pediatr* 1998; 157:321–326.

148. Johnson HJ Jr, Simpson ER, Carr BR, et al. The levels of plasma cholesterol in the human fetus throughout gestation. *Pediatr Res* 1982; 16:682–683.
149. Diaz M, Leal C, Cajal J, et al. Cord blood lipoprotein-cholesterol: relationship birth weight and gestational age of newborns. *Metabolism* 1989; 38:435– 438.
150. Yoshimitsu N, Douchi T, Yamasaki H, et al. Differences in umbilical cord serum lipid levels with mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:144–147.
151. Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, et al. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis* 2004; 176:181–187.
152. Bansal N, Cruickshank JK, McElduff P, Durrington PN. Cord blood lipoproteins and prenatal influences. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16 :400-8.
153. Chan TC, Schwartz JJ, Garcia RE, et al. Total serum cholesterol and plasma lipoprotein cholesterol concentrations in cord sera of newborns from Hispanic mothers with gestational diabetes. *Artery* 1988; 15:203– 216.
154. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood. *Lancet* 1999; 354, 1234-1241.
155. Papoff P. Infection, neutrophils, and hematopoietic growth factors in the pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *Clin Perinatol* 2000; 27 :717-31
156. Memon L, Spasojevic –Kalimanovska M, Bogavac –Stanojevic N, Kalimanovska-Ostic D, Jelic-Ivanovic Z. Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease: *Tohoku J. Exp. Med.*, 2006 209, 197-206.
157. Koklu E, Kurtoğlu S, Akçakuş M, Yıkılmaz A, Cokun A, Güneş T. İntima- media thickness of the abdominal aorta of neonate with different gestational ages. *J. Clin Ultras* 2007; 35:491-497.
158. Chambless LE, Folsom AR, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.

159. de Groot E, Hovingh K, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* .2004;109:33-38
160. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima media thickness measured by ultrasonograph in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30

E K L E R

Ek Tablo 1. BPD Grubunun demografik özellikleri

| no | İsim | Dosya No | cinsiyet | Gebelik Yaşı (hafta) | Doğum Ağırlığı (gr) | Doğum Boyu (cm) | Baş Çevresi (cm) | Karın Çevresi (cm) | Göğüs Çevresi (cm) |
|----|-----------|----------|----------|----------------------|---------------------|-----------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | Erol | 1478507 | K | 30 | 1350 | 39 | 25 | 24 | 25 |
| 2 | Nevruz 1 | 1401637 | K | 28 | 1040 | 37 | 27 | 21 | 22 |
| 3 | Seker | 1489412 | K | 28 | 750 | 32 | 22 | 17 | 22 |
| 4 | Temel | 1487840 | K | 29 | 630 | 32 | 21 | 18 | 19 |
| 5 | Kılıç | 1505020 | E | 28 | 990 | 37 | 27 | 25 | 24 |
| 6 | Abdioğlu | 1502627 | K | 31 | 820 | 32 | 22 | 17 | 20 |
| 7 | Koçer 1 | 1493082 | E | 31 | 1090 | 36 | 27 | 20 | 22 |
| 8 | Aydoğdu 1 | 1498973 | K | 30 | 1250 | 36 | 26 | 24 | 23 |
| 9 | Haban | 1493089 | E | 28 | 920 | 32 | 25 | 22 | 21 |
| 10 | Genç | 1545130 | E | 29 | 890 | 34 | 25 | 19 | 20 |
| 11 | Uslu | 1542155 | K | 28 | 1020 | 37 | 25 | 22 | 22 |
| 12 | Filiz | 1546534 | E | 31 | 1420 | 39 | 27 | 22 | 24 |
| 13 | Arık | 1541402 | K | 29 | 980 | 36 | 26 | 18 | 22 |
| 14 | Kaplan | 1543854 | K | 28 | 930 | 34 | 24 | 22 | 23 |
| 15 | Hastürk 2 | 1545812 | K | 27 | 1020 | 35 | 26 | 20 | 21 |
| 16 | Bakır 2 | 1490212 | E | 29 | 1530 | 42 | 28 | 25 | 24 |
| 17 | Dağlı 2 | 1522249 | K | 31 | 1820 | 40 | 27 | 30 | 27 |
| 18 | Kaya | 1517788 | K | 33 | 1510 | 40 | 27 | 26 | 25 |
| 19 | Yılmaz 1 | 1544931 | E | 32 | 1070 | 37 | 27 | 22 | 24 |
| 20 | Önal 1 | 1491581 | E | 28 | 770 | 33 | 25 | 18 | 20 |
| 21 | Önal 2 | 1495104 | K | 28 | 820 | 31 | 24 | 19 | 20 |

Ek Tablo 2. NAC Grubunun demografik özellikleri

| no | isim | dosya | cinsiyet | Gebelik Yaşı (hafta) | Doğum Ağırlığı (gr) | Doğum Boy (cm) | Baş Çevresi (cm) | Karın Çevresi (cm) | Göğüs Çevresi (cm) |
|----|------------|---------|----------|-------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | Koçer 3 | 1498941 | K | 31 | 1170 | 35 | 28 | 22 | 22 |
| 2 | Dinçer | 1546231 | E | 27 | 970 | 41 | 25 | 23 | 24 |
| 3 | Keklik 2 | 1526870 | K | 29 | 930 | 35 | 26 | 17 | 22 |
| 4 | Uçar | 1476481 | E | 30 | 910 | 36 | 25 | 20 | 21 |
| 5 | Dağlı 1 | 1522250 | K | 31 | 1890 | 42 | 30 | 24 | 28 |
| 6 | Ayyıldız-2 | 1526266 | K | 30 | 1340 | 40 | 28 | 25 | 27 |
| 7 | Sarpdağ | 1541099 | E | 30 | 1480 | 44 | 27 | 24 | 25 |
| 8 | Ayyıldız 1 | 1526265 | K | 30 | 1540 | 40 | 29 | 25 | 26 |
| 9 | Aydoğdu 2 | 1493012 | E | 30 | 1250 | 36 | 29 | 27 | 26 |
| 10 | Ardıç 1 | 1405314 | K | 33 | 1520 | 41 | 30 | 24 | 23 |
| 11 | Koçer 2 | 1493081 | E | 31 | 1630 | 40 | 31 | 25 | 27 |
| 12 | Tabak | 1546208 | E | 30 | 1290 | 41 | 28 | 22 | 23 |
| 13 | Bakır 1 | 1490211 | E | 29 | 1550 | 40 | 29 | 25 | 25 |
| 14 | Kılıçkaya | 1401857 | E | 31 | 1750 | 43 | 32 | 27 | 28 |
| 15 | Koyun | 1476239 | E | 30 | 1380 | 38 | 28 | 22 | 24 |
| 16 | Akdoğan 2 | 1477879 | E | 31 | 1350 | 41 | 29 | 23 | 23 |
| 17 | Akdoğan 1 | 1477878 | E | 31 | 1440 | 40 | 28 | 25 | 23 |

Ek Tablo 3. BPD Grubunun demografik özellikleri

| no | apgar1 | apgar5 | ponderal | Anne yaşı (Yıl) | Anne Ağırlığı (kg) | Anne Boyu (cm) | Gebelikte Ağırlık Kazanımı (kg) | Gravite | Parite | Hipertansiyon Olma | EMR Olma | Doğum Şekli | Antenatal Steroid Kullanımı |
|----|--------|--------|----------|-----------------|--------------------|----------------|---------------------------------|---------|--------|--------------------|----------|-------------|-----------------------------|
| 1 | 8 | 10 | 2.28 | 38 | 74 | 158 | 9 | 1 | 1 | 1 | 0 | NSVY | 2 |
| 2 | . | . | 2.05 | 23 | 67 | 168 | 8 | 4 | 3 | 1 | 0 | NSVY | 2 |
| 3 | 3 | 5 | 2.29 | 31 | 59 | 159 | 8 | 2 | 1 | 1 | 1 | C/S | 3 |
| 4 | 2 | 5 | 1.92 | 37 | 69 | 158 | 7 | 1 | 1 | 2 | 1 | NSVY | 4 |
| 5 | 5 | 7 | 1.95 | 19 | 67 | 165 | 5 | 1 | 1 | 2 | 0 | C/S | . |
| 6 | 2 | 5 | 2.5 | 34 | 62 | 162 | 8 | 3 | 1 | 1 | 0 | NSVY | 2 |
| 7 | 3 | 4 | 2.34 | 27 | 70 | 163 | 10 | 1 | 3 | 2 | 0 | C/S | . |
| 8 | 3 | 6 | 2.68 | 38 | 66 | 160 | 8 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | . |
| 9 | 3 | 7 | 2.81 | 22 | 56 | 155 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | C/S | 1 |
| 10 | 3 | 7 | 2.26 | 24 | . | 156 | 10 | 1 | 1 | 2 | 0 | C/S | 0 |
| 11 | . | . | 2.01 | 24 | 68 | 156 | 7 | 2 | 1 | 1 | 0 | NSVY | . |
| 12 | 3 | 9 | 2.39 | 24 | 53 | 166 | 12 | 2 | 1 | 1 | 0 | C/S | 0 |
| 13 | 5 | 7 | 2.1 | 21 | 59 | 165 | 12 | 1 | 1 | 2 | 1 | C/S | 0 |
| 14 | 3 | 5 | 2.37 | 37 | 65 | 166 | 7 | 3 | 3 | 1 | 1 | C/S | 2 |
| 15 | 3 | 5 | 2.38 | 22 | 62 | 162 | 6 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | 1 |
| 16 | 4 | 6 | 2.07 | 26 | 80 | 157 | 5 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | 2 |
| 17 | . | . | 2.84 | 24 | 62 | 165 | 12 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | . |
| 18 | 7 | 9 | 2.36 | 24 | 50 | 145 | 10 | 1 | 1 | 1 | 0 | NSVY | 0 |
| 19 | . | . | 2.11 | 20 | 46 | 158 | 17 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | 4 |
| 20 | 6 | 8 | 2.14 | 34 | 57 | 165 | 13 | 1 | 2 | 1 | 1 | C/S | 10 |
| 21 | 7 | 9 | 2.75 | 34 | 57 | 165 | 13 | 1 | 2 | 1 | 1 | C/S | 10 |

Ek Tablo 4. NAC Grubunun demografik özellikleri

| no | apgar1 | apgar5 | ponderal | Anne yaşı (Yıl) | annekilo | Anne Boyu (cm) | Gebelikte Ağırlık Kazanımı (kg) | gravite | parite | Hipertansiyon Olma | EMR Olma | Doğum Şekli | Antenatal Steroid Kullanımı |
|----|--------|--------|----------|-----------------|----------|----------------|---------------------------------|---------|--------|--------------------|----------|-------------|-----------------------------|
| 1 | 5 | 8 | 2.73 | 27 | 70 | 163 | 10 | 1 | 3 | 2 | 0 | C/S | . |
| 2 | 8 | 10 | 1.41 | 18 | 59 | 146 | 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | C/S | 1 |
| 3 | . | . | 2.17 | 32 | 51 | 160 | 16 | 5 | 4 | 2 | 0 | C/S | 2 |
| 4 | 6 | 9 | 1.95 | 19 | 63 | 157 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | C/S | . |
| 5 | . | . | 2.55 | 24 | 60 | 165 | 12 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | . |
| 6 | 5 | 8 | 2.09 | 20 | 65 | 157 | 9 | 1 | 2 | 1 | 1 | NSVY | 0 |
| 7 | . | . | 1.74 | 23 | 59 | 158 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | NSVY | 4 |
| 8 | 5 | 8 | 2.41 | 20 | 65 | 157 | 9 | 1 | 2 | 1 | 1 | NSVY | 0 |
| 9 | 3 | 7 | 2.68 | 38 | 66 | 160 | 8 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | . |
| 10 | 8 | 10 | 2.21 | 19 | 46 | 151 | 10 | 1 | 2 | 1 | 1 | C/S | 0 |
| 11 | 6 | 7 | 2.55 | 27 | 70 | 163 | 10 | 1 | 3 | 2 | 0 | C/S | . |
| 12 | 3 | 7 | 1.87 | 40 | 76 | 152 | . | 6 | 5 | 1 | 0 | C/S | 1 |
| 13 | 7 | 8 | 2.42 | 26 | 80 | 157 | 5 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | 2 |
| 14 | . | . | 2.2 | 25 | 58 | 162 | 8 | 2 | 1 | 1 | 0 | NSVY | 0 |
| 15 | 6 | 8 | 2.51 | 24 | 67 | 160 | 9 | 3 | 1 | 1 | 1 | NSVY | 0 |
| 16 | 8 | 10 | 1.96 | 19 | 67 | 164 | 9 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | 1 |
| 17 | 8 | 10 | 2.25 | 19 | 67 | 164 | 9 | 1 | 2 | 1 | 0 | C/S | 1 |

Ek Tablo 5. BPD Grubunun 1. VE 40. hafta biyokimyasal verileri

| no | tg1.hf (mg/dl) | tkol1.hf (mg/dl) | ldl1.hf (mg/dl) | vldl1.hf (mg/dl) | hdl1.hf (mg/dl) | tg40.hf (mg/dl) | tkol40.h (mg/dl) | ldl40.hf (mg/dl) | vldl40 (mg/dl) | hdl40.hf (mg/dl) |
|----|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| 1 | 65 | 102 | 74 | 13 | 15 | 101 | 66 | 28 | 20.2 | 18 |
| 2 | 33 | 77 | 26 | 6.6 | 44 | 66 | 90 | 44 | 13.2 | 33 |
| 3 | 37 | 88 | 57 | 7.4 | 24 | 129 | 127 | 108 | 25.8 | 23 |
| 4 | 27 | 160 | 103 | 5.4 | 51 | 56 | 97 | 59 | 11.2 | 27 |
| 5 | 81 | 224 | 125 | 16.2 | 83 | 78 | 96 | 55 | 15.6 | 36 |
| 6 | 64 | 100 | 67 | 12.8 | 20 | 74 | 82 | 43 | 14.8 | 25 |
| 7 | 54 | 72 | 38 | 10.8 | 23 | 90 | 104 | 64 | 18 | 22 |
| 8 | 30 | 157 | 113 | 6 | 38 | 142 | 111 | 71 | 28.4 | 12 |
| 9 | 22 | 89 | 68 | 4.4 | 17 | 69 | 75 | 40 | 13.8 | 21 |
| 10 | 47 | 115 | 88 | 9.4 | 18 | 142 | 82 | 41 | 28.4 | 13 |
| 11 | 76 | 131 | 88 | 15.2 | 28 | 93 | 92 | 53 | 18.6 | 20 |
| 12 | 84 | 146 | 92 | 16.8 | 48 | 75 | 116 | 26 | 15 | 75 |
| 13 | 27 | 128 | 78 | 5.4 | 45 | 66 | 46 | 28 | 13.2 | 14 |
| 14 | 50 | 64 | 33 | 10 | 21 | 53 | 69 | 44 | 10.6 | 14 |
| 15 | 172 | 149 | 90 | 34.4 | 25 | 67 | 167 | 109 | 13.4 | 45 |
| 16 | 55 | 82 | 109 | 11 | 38 | 105 | 103 | 51 | 21 | 31 |
| 17 | 18 | 119 | 88 | 3.6 | 27 | 115 | 86 | 43 | 23 | 20 |
| 18 | 19 | 83 | 44 | 3.8 | 35 | 85 | 96 | 47 | 17 | 32 |
| 19 | 87 | 129 | 129 | 17.4 | 56 | 114 | 127 | 92 | 22.8 | 13 |
| 20 | 64 | 81 | 40 | 12.8 | 31 | 52 | 82 | 112 | 10 | 40 |
| 21 | 141 | 137 | 93 | 28.2 | 16 | 75 | 135 | 87 | 15 | 33 |

Ek Tablo 6. NAC Grubunun 1. VE 40. hafta biyokimyasal verileri

| no | tg1.hf (mg/dl) | tkol1.hf (mg/dl) | ldl1.hf (mg/dl) | vldl1.hf (mg/dl) | hdl1.hf (mg/dl) | tg40.hf (mg/dl) | tkol40.h (mg/dl) | ldl40.hf (mg/dl) | vldl40 (mg/dl) | hdl40.hf (mg/dl) |
|-----------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 1 | 60 | 108 | 62 | 12 | 34 | 142 | 75 | 32 | 28.4 | 15 |
| 2 | 84 | 105 | 96 | 16.8 | 42 | 120 | 108 | 69 | 24 | 15 |
| 3 | 26 | 102 | 55 | 5.2 | 42 | 164 | 104 | 55 | 32.8 | 16 |
| 4 | 73 | 69 | 15 | 14.6 | 39 | 76 | 93 | 50 | 15.2 | 28 |
| 5 | 39 | 85 | 102 | 8 | 25 | 122 | 92 | 49 | 24.4 | 19 |
| 6 | 101 | 117 | 71 | 20.2 | 25 | 70 | 63 | 26 | 14 | 23 |
| 7 | 66 | 149 | 99 | 13.2 | 37 | 83 | 74 | 40 | 16.6 | 17 |
| 8 | 51 | 79 | 94 | 10 | 25 | 66 | 72 | 30 | 13.2 | 28 |
| 9 | 39 | 218 | 166 | 7.8 | 44 | 189 | 113 | 68 | 37.8 | 10 |
| 10 | 28 | 94 | 73 | 5.6 | 16 | 141 | 109 | 54 | 28.2 | 27 |
| 11 | 20 | 67 | 36 | 4 | 27 | 116 | 83 | 43 | 23.2 | 17 |
| 12 | 68 | 112 | 56 | 13.6 | 42 | 115 | 60 | 23 | 23 | 14 |
| 13 | 25 | 78 | 116 | 5 | 43 | 87 | 82 | 45 | 17.4 | 20 |
| 14 | 45 | 108 | 71 | 9 | 28 | 174 | 73 | 22 | 34.8 | 16 |
| 15 | 23 | 87 | 50 | 4.6 | 32 | 89 | 37 | 11 | 17.8 | 18 |
| 16 | 89 | 124 | 128 | 18 | 22 | 236 | 112 | 46 | 47.2 | 19 |
| 17 | 110 | 148 | 158 | 22 | 32 | 242 | 165 | 96 | 48.4 | 21 |

Ek Tablo 7. BPD Grubunun oksidatif stres belirteçleri, CRP, İMK

| no | aopp1.hf | aopp40.h | mda1.hf | mda40.hf | crp1.hf | crp40.hf | imk1_kilo | imk40_kilo |
|-----------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| 1 | 24.37 | 16.17 | 8.85 | 6.31 | 0.46 | 0.2 | 0.22 | 0.36 |
| 2 | 35.03 | 26.01 | 5.4 | 11.22 | 5.53 | 0.2 | 0.37 | 0.44 |
| 3 | 56.89 | 17.81 | 12.31 | 14.49 | 2.21 | 5.8 | 0.41 | 0.42 |
| 4 | 39.4 | 26.56 | 8.13 | 17.76 | 1.67 | 35.2 | 0.54 | 0.47 |
| 5 | 56.89 | 19.45 | 9.04 | 7.76 | 0.21 | 1 | 0.32 | 0.32 |
| 6 | 31.2 | 25.46 | 9.4 | 18.13 | 1.49 | 11.5 | 0.39 | 0.39 |
| 7 | 30.38 | 22.46 | 5.95 | 6.67 | 0.71 | 2.1 | 0.28 | 0.33 |
| 8 | 38.31 | 19.18 | 10.31 | 12.49 | 0.42 | 0.4 | 0.25 | 0.33 |
| 9 | 60.44 | 18.91 | 3.76 | 4.85 | 0.89 | 0.2 | 0.33 | 0.43 |
| 10 | 26.01 | 32.57 | 7.95 | 24.85 | 6.03 | 0.3 | 0.39 | 0.48 |
| 11 | 21.64 | 21.09 | 2.31 | 14.31 | 18.1 | 0.2 | 0.31 | 0.36 |
| 12 | 23.83 | 13.99 | 3.4 | 13.04 | 0.6 | 0.2 | 0.25 | 0.33 |
| 13 | 37.49 | 23.01 | 7.58 | 11.76 | 0.15 | 0.2 | 0.37 | 0.4 |
| 14 | 20.55 | 13.99 | 11.76 | 5.95 | 1.35 | 2.1 | 0.34 | 0.37 |
| 15 | 20 | 23.01 | 12.49 | 6.67 | 5.34 | 2.9 | 0.31 | 0.46 |
| 16 | 22.46 | 12.08 | 8.49 | 12.49 | 0.77 | 4.1 | 0.23 | 0.32 |
| 17 | 19.73 | 18.91 | 8.85 | 7.76 | 0.49 | 1.5 | 0.15 | 0.27 |
| 18 | 31.48 | 26.83 | 9.04 | 15.95 | 0.39 | 0.5 | 0.2 | 0.19 |
| 19 | 14.54 | 12.35 | 5.4 | 15.22 | 0.32 | 4.6 | 0.31 | 0.35 |
| 20 | 26.56 | 16.99 | 10.31 | 18.49 | 1.06 | 0.9 | 0.48 | 0.43 |
| 21 | 21.91 | 23.55 | 11.4 | 23.76 | 0.86 | 0.2 | 0.44 | 0.39 |

Ek Tablo 8. NAC Grubunun oksidatif stres belirteçleri, CRP, İMK

| no | aopp1.hf | aopp40.h | mda1.hf | mda40.hf | crp1.hf | crp40.hf | imk1_kil | imk40_ki |
|----|----------|----------|---------|----------|---------|----------|----------|----------|
| 1 | 30.66 | 21.37 | 4.31 | 9.76 | 1.4 | 0.2 | 0.25 | 0.3 |
| 2 | 40.22 | 36.12 | 3.4 | 13.4 | 0.8 | 1.3 | 0.35 | 0.39 |
| 3 | 30.66 | 33.11 | 7.04 | 7.58 | 7.16 | 3.6 | 0.29 | 0.48 |
| 4 | 39.67 | 18.09 | 2.49 | 14.85 | 0.92 | 0.5 | 0.33 | 0.4 |
| 5 | 31.75 | 18.36 | 19.76 | 7.4 | 0.29 | 5.3 | 0.16 | 0.23 |
| 6 | 37.21 | 24.92 | 16.13 | 7.4 | 0.4 | 0.2 | 0.23 | 0.31 |
| 7 | 38.31 | 20.27 | 7.76 | 10.13 | 0.4 | 0.4 | 0.22 | 0.25 |
| 8 | 19.73 | 31.75 | 10.67 | 5.95 | 1.16 | 7.1 | 0.19 | 0.27 |
| 9 | 42.13 | 20.82 | 13.95 | 10.31 | 0.3 | 1.4 | 0.23 | 0.3 |
| 10 | 37.76 | 27.1 | 9.95 | 13.04 | 0.47 | 13.3 | 0.19 | 0.28 |
| 11 | 43.5 | 21.91 | 12.67 | 12.31 | 1.09 | 1.5 | 0.2 | 0.21 |
| 12 | 42.13 | 14.81 | 4.49 | 13.04 | 0.53 | 0.2 | 0.22 | 0.32 |
| 13 | 32.57 | 18.91 | 2.85 | 11.4 | 1.09 | 0.3 | 0.22 | 0.24 |
| 14 | 19.73 | 17.81 | 3.04 | 14.49 | 0.15 | 0.9 | 0.18 | 0.27 |
| 15 | 16.99 | 10.44 | 12.13 | 23.58 | 4.16 | 0.6 | 0.23 | 0.27 |
| 16 | 21.37 | 18.91 | 18.85 | 12.13 | 0.97 | 0.5 | 0.23 | 0.38 |
| 17 | 17.27 | 8.8 | 14.67 | 8.67 | 0.27 | 0.7 | 0.22 | 0.31 |

imk1_kilo : 1. hafta intima-medya kalınlığı ortalamasının bebek ağırlığına oranı(mm/kg)

imk40_kilo: 40. hafta intima-medya kalınlığı ortalamasının bebek ağırlığına oranı(mm/kg)

Ek Tablo 9. BPD Grubundaki bebekler uygulana tedaviler

| no | surfakk | s.dozu | mv.gün | ptorax | oksijen | tpn.gün | tpn.lipi | e.vit | asist | Vita |
|-----------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 35 | 16 | 2.5 | 3 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | 1 | 8.5 | 0 | 39 | 44 | 2.5 | 3 | 6 | 0 |
| 3 | 1 | 1 | 71 | 1 | 75 | 64 | 3 | 3 | 36 | 1 |
| 4 | 1 | 2 | 73 | 1 | 75 | 61 | 2 | 3 | 36 | 1 |
| 5 | 1 | 1 | 38 | 0 | 43 | 53 | 3.5 | 3 | 35 | 1 |
| 6 | 2 | 0 | 78 | 1 | 7 | 45 | 2.5 | 3 | 35 | 1 |
| 7 | 1 | 1 | 1 | 0 | 38 | 35 | 3.3 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 1 | 1 | 3 | 0 | 26 | 12 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 1 | 1 | 12 | 0 | 62 | 35 | 3.5 | 0 | 2 | 0 |
| 10 | 1 | 3 | 11 | 1 | 32 | 19 | 3.8 | 3 | 0 | 1 |
| 11 | 1 | 1 | 2 | 0 | 45 | 25 | 3.3 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 1 | 1 | 3 | 0 | 30 | 17 | 3.8 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 1 | 1 | 2 | 0 | 30 | 16 | 3.3 | 3 | 0 | 0 |
| 14 | 1 | 1 | 9 | 0 | 30 | 30 | 3.3 | 0 | 25 | 0 |
| 15 | 1 | 2 | 82 | 1 | 85 | 37 | 2.8 | 3 | 0 | 0 |
| 16 | 1 | 1 | 26 | 1 | 19 | 35 | 2.5 | 0 | 0 | 1 |
| 17 | 2 | 0 | 0 | 0 | 30 | 26 | 3.8 | 0 | 26 | 0 |
| 18 | 2 | 0 | 2 | 0 | 32 | 15 | 3.4 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | 2 | 0 | 0 | 0 | 30 | 43 | 3.3 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 1 | 1 | 6 | 0 | 37 | 25 | 2.5 | 0 | 0 | 0 |
| 21 | 1 | 1 | 16 | 0 | 46 | 40 | 3 | 0 | 0 | 0 |

Ek Tablo 10. NAC Grubundaki bebekler uygulana tedaviler

| no | surfakk | s.dozu | mv.gün | ptorax | oksijen | tpn.gün | tpn.lipi | e.vit | asist | vita |
|-----------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 38 | 23 | 2.5 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 15 | 34 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8 | 14 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 18 | 23 | 2.5 | 3 | 0 | 0 |
| 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 7 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 8 | 10 | 2.8 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 9 | 11 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 1 | 1 | 2 | 0 | 11 | 13 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 1 | 1 | 4 | 0 | 6 | 23 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 1 | 1 | 4 | 0 | 11 | 12 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 | 16 | 3.5 | 0 | 0 | 1 |
| 14 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 1 | 1 | 5.5 | 0 | 1 | 11 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 5 | 2 | 0 | 6 | 0 |
| 17 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Füsün GÖRÖZEN'e ait "KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI BULUNAN PREMATÜR BEBEKLERDE AORTİK İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 05.01.2009

İmza

Başkan : Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU



Üye : Prof. Dr. Selim KURTOĞLU



Üye : Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ



Üye : Doç. Dr. Fulya TAHAN



Üye : Doç. Dr. Cevat YAZICI

