



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

**KRONİK AKCİĞER HASTALIĞININ**  
**ETYOPATOGENEZİNDE GELSOLİNİN ROLÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuba ELMAS**

**KAYSERİ-2013**



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

**KRONİK AKCİĞER HASTALIĞININ**  
**ETYOPATOGENEZİNDE GELSOLİNİN ROLÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuba ELMAS**

**Danışman**

**Doç. Dr. Mehmet KÖSE**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi**  
**Tarafından TTU-2013-4043 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

**KAYSERİ-2013**

## TEŞEKKÜR

Eđitim-öğretim hayatım boyunca bana destek olan tüm hocalarıma,baŐta pediatri asistanlığım boyunca her zaman özenerek baktığım,kendisini tanıdığım için kendimi çok Őanslı hissettiğim çok değerli hocam Prof. Dr. M.K.Öztürk'e , tez hocam olup her zaman benden desteğini esirgemeyen Doç. Dr. M.Köse'ye, Pediatri Anabilim Dalı Bölüm Başkanı hocam Prof. Dr. Tamer GüneŐ'e, tezimin çalıŐılmasında yardımcı olan Prof. Dr. Selma Gökahmetođlu'na tez istatistiğimi yapan Yard. Doç. Dr. Ferhan Elmalı'ya ve tüm çalışma arkadaşlarıma teŐekkürler.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	vi
<b>ÖZET</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. PREMATÜRELERİN KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Yeni Kronik Akciğer Hastalığı .....	4
2.1.3. Epidemiyoloji ve İnsidans .....	5
2.1.4. Patoloji .....	5
2.1.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.1.6. Radyoloji.....	12
2.1.7. Klinik Bulgular .....	13
2.1.8. Tedavi .....	13
2.1.9. Prognoz ve Sonuçlar .....	17
2.1.10. Korunma ve Kontrol .....	17
2.2. GELSOLİN .....	18
2.2.1. Aktin ve Gelsolin .....	18
2.2.2. Gelsolinin Yapısı ve Aktin Dinamiği İle İlişkisi .....	19
2.2.3. Gelsolin Süperailisi .....	20
2.2.4. Gelsolin Ekspresyonu ve Epigenetik Değişiklikler .....	20
2.2.5. Gelsolin ve Apoptoz .....	20

2.2.6. Gelsolin ve Sinyal İletimi .....	20
2.2.7. Gelsolin ve Fagositoz.....	21
2.2.8. Gelsolinin Çeşitli Hastalıklardaki Rolü ve Değişmiş Ekspresyonu.....	21
2.2.9. Gelsolin, Enfeksiyon, İnflamasyon ve Yaralanma .....	22
2.2.10. Gelsolinin Potansiyel Klinik Uygulamaları .....	23
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>35</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>42</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>56</b>

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiotensin converting enzim
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuar distres sendromu
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar lavaj
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner displazi
<b>cGSN</b>	: Sitoplazmik gelsolin
<b>C5a</b>	: Kompleman 5a
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
<b>Erb B2</b>	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2
<b>GTPaz</b>	: Guanozin tri fosfataz
<b>FiO<sub>2</sub></b>	: Solunan havadaki oksijen yüzdesi
<b>FRC</b>	: Fonksiyonel residuel kapasite
<b>HDAC</b>	: Histon deasetilasyonu
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü-1
<b>Ig G</b>	: Immunglobulin G
<b>IL 1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin 1 beta
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>KAH</b>	: Kronik akciğer hastalığı
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>LTA</b>	: Lipoteikoik asit
<b>nCPAP</b>	: Burundan devamlı pozitif hava basıncı
<b>NICHD</b>	: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü

<b>NIH</b>	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
<b>pGSN</b>	: Plazma gelsolin
<b>PAF</b>	: Trombosit aktive edici faktör
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriozus
<b>PDE 5</b>	: Fosfodiesteraz 5
<b>PEEP</b>	: Pozitif ekspirasyon sonu basınç
<b>PI3K</b>	: Fosfoinositid 3 kinaz
<b>PPI</b>	: Polifosfoinositid
<b>RAS</b>	: Hücre içi sinyal iletiminde rolü olan proto-onkogen
<b>RAC</b>	: Hücre içi sinyal iletiminde rolü olan proto-onkogen
<b>RDS</b>	: Respiratuar distres sendromu
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Oksijen saturasyonu
<b>SP</b>	: Surfaktan proteini
<b>SP-B</b>	: Surfaktan proteini B
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör $\beta$
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör $\alpha$
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>VİAH</b>	: Ventilatörün indüklediği akciğer hasarı

## TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1.	KAH sınıflandırması .....	4
Tablo 2.	KAH ile ilgili enflamatuvar belirteçler .....	9
Tablo 3:	Bronkopolmoner displazinin radyolojik skorlama sistemi .....	13
Tablo 4.	Cinsiyete göre kan ve BAL gelsolin düzeyleri arasındaki ilişki.....	30
Tablo 5.	Cinsiyete göre 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri.....	30
Tablo 6.	Doğum haftasına göre kan ve BAL gelsolin düzeyleri arasındaki ilişki.....	31
Tablo 7.	Haftasına göre 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri.....	32
Tablo 8.	Doğum ağırlığına göre kan ve BAL gelsolin düzeyleri arasındaki ilişki.....	32
Tablo 9.	Doğum ağırlığına göre 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri.....	33
Tablo 10.	Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KA34H gelişenlerin diğeri hastalarla gelsolin düzeyi açısından karşılaştırılması.....	34
Tablo 11.	Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişenlerin ve gelişmeyenlerin 3. ve 28. gün gelsolin düzeylerinin karşılaştırılması.....	34
Şekil 1.	Bronkopolmoner displazi gelişimi .....	6



# KRONİK AKCİĞER HASTALIĞININ ETYOPATOGENEZİNDE GELSOLİNİN ROLÜ

## ÖZET

**Amaç:** Kronik akciğer hastalığının etyopatogenezinde gelsolinin rolünün araştırılmasıdır.

**Hastalar ve yöntem:** Bu çalışma 2012 ve 2013 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Pediatri Yenidoğan Bölümü ve Göğüs Hastalıkları Bölümü ile birlikte Erciyes Üniversitesi etik kurul onamı alınarak yapıldı. Çalışmaya 36 haftadan küçük ve 1500 gramın altında doğmuş olup doğduktan sonra mekanik ventilatöre bağlanan veya oksijen tedavisi verilen hastalar alındı. Entübe olan hastalardan doğumunun 72 saat sonrası bronkoalveolar lavaj (BAL) ve kan alındı. Entübe olmayıp oksijen tedavisi alanlardan ise sadece kan alındı. Hastalar doğumlarından itibaren bir ay süreyle takip edildi ve 28. gününden sonra hala oksijen ihtiyacı devam edenlerden ve hastaların ventilatörden ayrılamayanlarından BAL ve kan örneği yeniden alındı, 28. gününde olup entübe olmaksızın oksijen tedavisi alanlardan sadece kan örneği yeniden alındı. 28. günde oksijen ihtiyacı olanların takipleri yapıldı ve postkonsepsiyonel 36. haftasında hala oksijen tedavisi alanlar belirlenerek hastalar gruplara ayrıldı.

Alınan tüm örnekler Human Gelsolin Elisa KİT ile seroloji laboratuvarında çalışıldı.

**Bulgular:** Hastaların 3. ve 28. gün kan gelsolin, 3. gün BAL gelsolin değerleri cinsiyetine, doğum ağırlıklarına ve doğum haftasına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen hastaların 3. gün BAL gelsolin değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen hastaların 3. gün kan gelsolin değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük saptandı. 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri karşılaştırıldığında 28. gün kan gelsolin değeri 3. güne göre yüksek saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Plazma gelsolin düşüklüğünün prematürenin KAH gelişiminin erken bir belirteci olabileceği ve belkide gelsolin tedavisinin KAH gelişimini önleyebileceği

düşünülmüştür. Plazma gelsolin değerleri postkosepsiyonel yaş, cinsiyet ve doğum ağırlığı arasında artış göstermemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Akciğer Hastalığı, Gelsolin, Prematüre

**THE ROLE OF GELSOLIN IN THE ETIOPATHOGENESIS OF CHRONIC  
LUNG DISEASE  
ABSTRACT**

**Objective:** To investigate role of gelsolin in the etiopathogenesis of chronic lung disease.

**Patients and Method:** This study was conducted in Pediatric Newborn Department of Erciyes University, Medicine School in collaboration with Department of Chest Diseases between 2012 and 2013 after approval by Ethics Committee of Erciyes University. The study included patients, who were born before 36 weeks of gestation with a birth weight of 1500 g and underwent either mechanical ventilation or oxygen therapy. Bronchoalveolar lavage (BAL) and blood samples were drawn from patients who were intubated beyond 72 hours after birth. Only blood samples were drawn from patients received oxygen therapy but not intubated infants. Patients were followed over one month after birth and the diagnosis of chronic lung disease (CLD) was made in patients who were still requiring oxygen therapy after day 28. BAL and blood samples were repeated in patients who couldn't be weaned from mechanical ventilator, while blood samples were repeated in patients who were receiving oxygen therapy but not intubated after day 28. The patients with CLD were examined on the day 28; and the patients were assigned into groups by identifying patients who were still receiving oxygen therapy on postconceptional week 36.

All samples were evaluated at Serology laboratory by using Human Gelsolin ELISA kits.

**Findings:** It was found that there was no significant difference in blood gelsolin values on the days 3 and 28 as well as BAL gelsolin values on the day 3 when compared according to sex, weight and gestational week ( $p>0.05$ ). No significant difference was detected in blood and BAL gelsolin levels on the day 3 when patients with CLD on the day 28 were compared with other groups ( $p>0.05$ ). No significant difference was detected between blood and BAL gelsolin levels on the day 3 and 28 of the patients with CLD on the day 28 ( $p>0.05$ ). No significant difference was detected in BAL gelsolin levels on the day 3 when patients with CLD on postconceptional week 36 compared to other groups ( $p>0.05$ ). In the patients with CLD on postconceptional week 36, blood gelsolin value on the day 3 of was lower when compared to other groups, but

did not reach statistical significance. When blood gelsolin values on the day 3 and 28 were compared, it was found that blood gelsolin values on the day 28 was significantly lower than those obtained on the day 3 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It is thought that decreased plasma gelsolin level may be an early marker of CLD development in premature infants and that gelsolin therapy may prevent CLD development. Plasma gelsolin values don't increase by postconceptional age, sex and weight.

**Keywords:** Chronic lung disease, gelsolin, premature

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematürelerin kronik akciğer hastalığı (KAH) adıyla da anılan bronkopulmoner displazi (BPD) çocukluk çağının en yaygın görülen kronik akciğer hastalığıdır (1).

İlk kez 1967’de Northway ve ark. (2) tarafından tanımlanan KAH, ciddi respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan prematüre bebeklerde görülür (2). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenen “çalıştay” da tanı kriterleri geliştirilmiş, KAH 36. haftadaki oksijen bağımlılığının devam etmesi ayrıca en az 28 gün oksijen ihtiyacı olması şeklinde tanımlanmıştır (3).

Prematürite/immatürite, mekanik ventilasyon (baro/volutravma), hiperoksi/oksidan stres, antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon, proteolitik zedelenme, antenatal faktörler, pulmoner ödem (patent duktus arteriozus (PDA) /sıvı yüklenmesi), genetik etkiler, hava yolu reaktivitesine yatkınlık, beslenme ile ilgili problemler, erken sürrenal yetmezlik, gebelik haftası ve doğum ağırlığı (ters orantılı olarak), ağır RDS ve erkek cinsiyet gibi faktörlerin KAH için risk oluşturduğu bildirilmiştir (1).

Perinatal bakımdaki gelişmeler KAH’ı elimine edememiştir. Daha önceden KAH gelişen infantlar komplikasyonsuz olarak iyileşirken; daha önce ölen infantlar genelde KAH gelişerek yaşamaktadırlar. Bir bakıma gestasyonel yaşı 28-34 hafta arasında doğan infantlarda KAH başarılı bir şekilde önlenmiştir ve bugün surfaktan öncesi dönemle karşılaştırıldığında nadiren KAH gelişmektedir. Çok düşük ağırlıklı infantlar günümüzde yaşatılmaktadır ve KAH’ ı önlemek için çalışmalar devam etmektedir (4).

Gelsolin sitoplazma ve kan plazmasını içeren ekstraselüler sıvılarda bulunan aktin bağlayıcı proteindir (5). Altı domainden oluşur ve her domain kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) bağlayan bölge içerir (6). Gelsolinin hücre yapısı ve metabolizmasını düzenlemede çok fonksiyonlu bir rolü vardır. Memelilerin beyin, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, mide, düz kaslar, kan ve diğer hücrelerinde eksprese edilir. Aktin dinamiklerini düzenleme, hücre hareketi, fagositoz, apoptozun düzenlenmesi, trombositlerin modülasyonu ve sinyal iletiminde rolü olduğu gibi antienflamatuar ve transkripsiyonel kofaktör olarak da görev yapmaktadır (7).

Yapılan bazı çalışmalarda gelsolin düzeyinin ağır sepsisli ve major travmalı hastalarda düştüğü gösterilmiştir, yine bazı çalışmalar kandidemi, pnömokok enfeksiyonu ve pankreatit sonrası akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişen travma hastalarında gelsolin düzeyinin düşük saptandığını böylece ARDS gelişimini önceden belirlemek amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir (8,9). Gelsolin düzeyiyle amiloidoz, kanser, enfeksiyon, enflamasyon, yaralanma, kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığı arasında da ilişki olduğu bilinmektedir (7). Ayrıca farelerde yapılan bir çalışmada gelsolin düzeyinin ventilatör ilişkili akciğer hasarında (VIAH) değiştiği böylece gelsolinin fibrozisle ilişkisi olduğu bildirilmiştir (10).

Biz, bu çalışmada prematürelde KAH oluşumunda gelsolinin rolünü değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PREMATÜRELERİN KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI**

#### **2.1.1. Tanım ve Tarihçe**

Prematürelerin KAH'ı, çocukluk çağının en yaygın görülen kronik akciğer hastalığıdır (1).

İlk kez 1967'de Northway ve ark.(2) tarafından tanımlanan KAH, ciddi RDS nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan prematüre bebeklerde görülür. Klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (2).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenen "çalıştay" da tanı kriterleri geliştirilmiş, KAH 36. haftadaki oksijen bağımlılığının devam etmesi ayrıca en az 28 gün oksijen ihtiyacı olması şeklinde tanımlanmıştır (3). KAH, oksijen ve/veya solunum desteği düzeyine göre hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (11).

**Tablo 1.** KAH sınıflandırması

Toplam 28 günden fazla oksijen ihtiyacı olan infantlarda		
	<32 hafta	≥32 hafta
Değerlendirme zamanı	32. hafta veya taburcu edilirken, hangisi önce gelirse	>28gün,<56 gün veya taburcu edilirken, hangisi önce gelirse
Hafif	Oda havası	Oda havası
Orta	<%30 oksijen gereksinimi	<%30 oksijen gereksinimi
Ağır	≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon/nCPAP	≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon/nCPAP

### 2.1.2. Yeni Kronik Akciğer Hastalığı

Son 4 dekattaki teknolojik ilerlemeler, daha az hasar verici olan ventilasyon yöntemlerinin kullanılması, yenidoğan bakım kalitesinin artması, prenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulanması ile daha küçük ve daha immatür yenidoğanların (25–28 hafta) yaşatılmasına olanak sağlanmış bununla birlikte bu bebeklerde “yeni KAH” olarak tanımlanan klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları daha hafif seyirli olan KAH’ın yeni bir şekli ortaya çıkmıştır. Yeni KAH, başlangıçta minimal solunum desteği sağlanan veya hiç oksijen gereksinimi olmayan çok küçük prematürelde zaman içinde oksijen gereksiniminin arttığı ve akciğer fonksiyonlarının bozulduğu bir tablodur. Bu hastaların çoğunda başlangıçta RDS bulguları yoktur veya çok hafiftir ve surfaktan tedavisine hızla yanıt verir. Apne veya zayıf solunum çabası nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi olan bu hastalar gerçekte yüksek havayolu basıncı veya yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmamaktadırlar (12). Ancak birkaç gün veya hafta sonra bakteriyel-viral enfeksiyonlar veya PDA’ya bağlı akciğer ödeminin klinik bulgularının eklenmesi ile akciğer hasarı dolayısıyla hastada oksijen ihtiyacı ve/veya ventilatör gereksinimi artmakta ve KAH klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (13). Radyolojik bulgular daha hafiftir, yaygın puslu bir görünüm vardır (14).



### **2.1.3. Epidemiyoloji ve İnsidans**

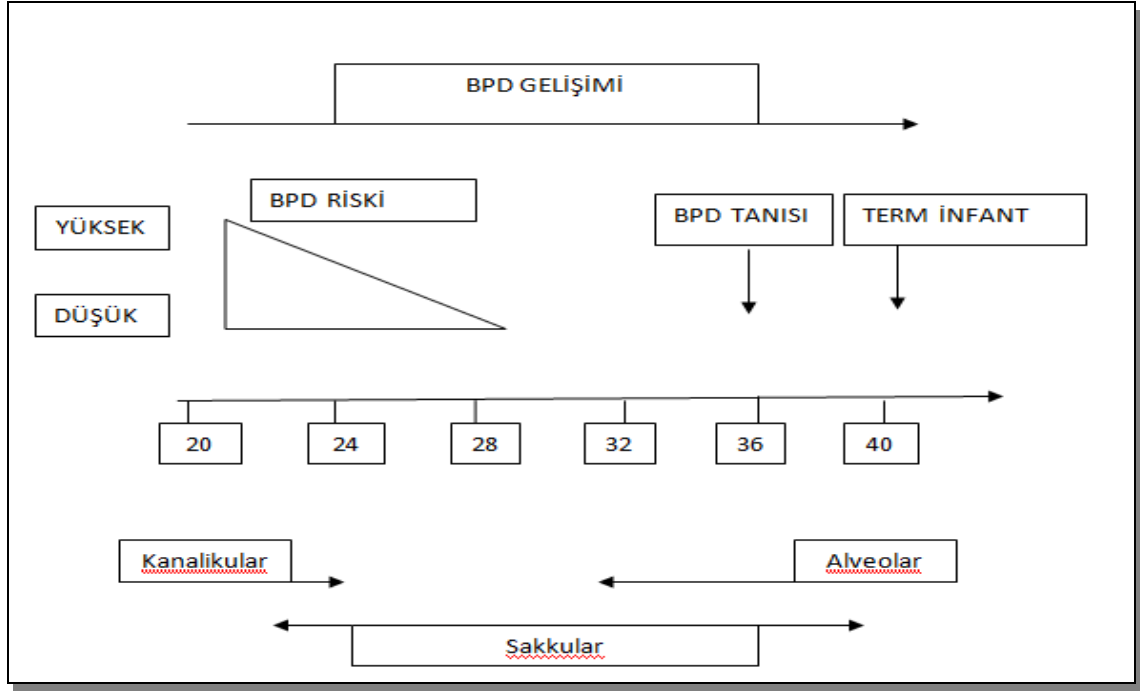
Yenidoğan merkezleri arasında değişikliklerle beraber, KAH insidansı tüm ventilatöre bağlanan bebekler arasında %20 olarak bildirilmektedir (4). KAH 32-34 haftalar arası doğan prematürelere nadir görülürken, 26 haftadan küçük doğan, daha immatür veya 1000 gramdan küçük olan prematürelere daha sık görülmektedir. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) 36 haftadan küçük ve 501-1500 gr arasındaki prematürelere KAH sıklığının 1990-2003 yılları arasında %19'dan %27'ye yükseldiğini göstermiştir (1). KAH sıklığı, doğum ağırlığı 501-750 gr arasında olan bebekler için %52, 751-1000 gr için %34, 1001-1200 gr için %15 ve 1201-1500 gr için %7 olarak bildirilmiştir (15).

KAH şiddetinin düzeyindeki artışların nedeni gestasyonel yaşın azalması, erkek cinsiyet ve ırk ile ilişkilidir. Beyaz ırkta siyah ırka göre göreceli olarak fazladır (1).

### **2.1.4. Patoloji**

İnsan akciğerlerinde alveolar gelişim 32-36. haftalarda başlar ve birkaç yılda tamamlanır. Bununla birlikte KAH 23-28 haftalar arasında doğan yenidoğanlarda daha siktir. Bu gestasyonel dönem havayolu dallanmaları bitmeden bir ay önce başlar ve alveolarizasyon başlamadan 3 ay önce tamamlanır. 22. haftadan ve 32-36. haftalara kadar sakküler septasyonlar respiratuar bronşiol ve alveolar kanalları oluşturur. Akciğer gelişiminde havayolu dallanması ve alveolarizasyon arasındaki bu kompleks periyod KAH başlangıcı ve gelişimi için anatomik bir substrattır (şekil 1) (5).

Eski KAH'da atelettazi ve aşırı inflasyon gibi inflasyon paterninde bozulmalar, hiperplazi, squamöz metaplazi gibi ağır hava yolu epitel lezyonları, hava yolu düz kasında hiperplazi, yaygın fibroproliferasyon, belirgin vasküler hipertansif lezyonlar, alveol ve iç yüzey alanında azalma görülürken yeni KAH'da alveolar hipoplazi ve asiner komplekste azalma, azalmış ve dismorfik kapillerler, değişken intersitisyel fibroproliferasyon, daha hafif arteriyel ve arteriolar vasküler lezyonlar, değişken oranlarda hava yolu düz kasında hiperplazi tanımlanmıştır (16).



Şekil 1. Bronkopulmoner displazi gelişimi

### 2.1.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Kronik akciğer hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (1). Multipl faktörler sinerjistik veya additiv olarak KAH'daki hasarda etkilidir. Geleneksel yaklaşımda KAH'ın esas olarak oksidan ve ventilasyon bağımlı hasar nedeni ile ortaya çıktığı kabul edilirdi (17).

Yeni KAH ise daha ziyade immatür akciğerin erken hava solumasına karşı cevabına bağlanmaktadır (14).

#### 2.1.5.1. Prematürite/İmmatürite

Kronik akciğer hastalığı gelişiminde en önemli risk faktörü prematüreliktir (1). Prenatal akciğer gelişimi postnatal dönemde de devam eden bir süreçtir. Kanaliküler dönem kritik bir dönemdir, bu dönem (26-28 hafta) ve öncesinde oluşan hipoksi, doğum ve postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozar, akciğerlerin gelişimi hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşir; alveolar septasyon tamamlanmadığı ve alveolar progenitörler tersiyer (silendirik) sakküllere bölünemediği için alveolar sayı azalır ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar (18).

Prematüre bebeklerin antioksidan düzeyi (katalaz, süper oksit dismutaz, peroksidaz) önemli ölçüde düşük olduğundan oksijen toksisitesine daha hassastırlar (19). Artmış oksijen konsantrasyonu, oksijen radikallerinin üretimine ve polimorfonükleer lökositlerin akciğere yönelmesini sağlayan kemotaktik faktörlerin salınımına yol açar. Bu hücreler aktive edildiğinde enflamatuvar mediatörlerin ve proteolitik enzimlerin salınımına neden olur (20).

Carlton ve ark (21) prematür hayvan modellerinin akciğerlerinde olgun makrofaj ve granülosit sayısının çok az olduğunu, mekanik ventilasyon başlatıldıktan hemen sonra bu hücrelerin sayısının arttığını göstermiştir. Alveolar lavajda granülositlerin görülmesi pulmoner ödem ve akciğer hasarı ile uyumludur, ayrıca dolaşımdaki granülositlerin azalması ile paralellik gösterir. Doğumdan bir saat sonra dolaşımdaki granülosit sayısı düşük olan prematüre bebeklerde KAH gelişme riskinin arttığı ileri sürülmüştür (22).

#### **2.1.5.2. Genetik Etkiler**

Bazı ailelerde herhangi bir gestasyonel yaşta doğan bebeklerin diğer ailelere göre KAH gelişme sıklığının fazla olduğu bilinmektedir. İkizlerde yapılan çalışmalarda KAH oluşumunun genetik faktörlere bağlı olarak %50'den %80'e kadar varyans göstermesi bu görüşü desteklemektedir. Bununla birlikte ailesinde astım ve reaktif havayolu hastalığı olanlarda KAH riski artmıştır (1). KAH'a genetik yatkınlık surfaktan sistemindeki anormalliklerden (surfaktan lipidlerini etkileyen mutasyonlar ve surfaktan proteinlerinin (SP) mutasyonları ile polimorfizmi), alveolar dokunun farklılaşmasındaki problemlerden, alveolar epitelden iyon transportunu katalize eden veya solunum yollarının büyümesine etki eden proteinlerdeki mutasyonlardan veya pulmoner vasküler yatağı kontrol eden mekanizmalardaki sorunlardan kaynaklanabilir (23).

Bu konuda en çok çalışılan, normal akciğer gelişimi ve alveolarizasyon için önemli olan SP ile ilişkili genlerdir. Özellikle SP-B nin 4. intronunda delesyon olduğunda KAH riskinin belirgin olarak arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (24,25). Bir başka çalışmada ise akciğerlerdeki damar yapılanmasını uyaran ve alveol gelişiminde rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gen polimorfizmi (460T alelini taşıyan) saptanan bebeklerde KAH riskinin %9 oranında arttığı rapor edilmiştir (26).

### 2.1.5.3. Enfeksiyon ve Enflamasyon

Pulmoner enflamasyon sonucunda havayollarında ve akciğer dokusunda enflamatuvar hücreler, sitokinler ve hümoral mediatörler toplanmaktadır. Bu mediatörler, hücre bütünlüğünü etkileyerek ve apoptozisi uyararak akciğer yapısı üzerine doğrudan zararlı etkiye neden olmaktadır (14). Trakeal aspirat örneklerinde nötrofil sayısının artışıyla gösterilen enflamatuvar cevap hayatın 2. gününden itibaren artmaya başlar (1). Hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar antenatal enflamasyon veya enfeksiyonun KAH'a yol açabileceğini düşündürmektedir. Fetal preterm kuzularda tek doz intrauterin endotoksine maruz kalındığında çeşitli enflamatuvar değişikliklerle birlikte alveolar büyüme ve akciğer damar gelişiminin etkilendiği gösterilmiştir (27).

Mekanik ventilasyonun başlangıcı ile beraber RDS'li bebeklerde normalde birinci saatte izlenen periferik kandaki nötrofil azalması ve bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve makrofaj artışının pulmoner ödem ve akciğer zedelenmesinin boyutu ile doğru orantılı olduğu, KAH gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (22).

Respiratuvar distres sendromundan iyileşen ve daha sonra KAH gelişen bebeklerin hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, lökotrien B4, tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-8, trombosit aktive edici faktör (PAF), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranoid asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (28).

Respiratuvar distres sendromunda mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile beraber plazma protein sistemleri aktive olur ve koagülasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bunların sonucunda alveolokapiller membran etkilenir, aktive nötrofiller ve trombositler pulmoner vasküler yatağa sekestre olur; böylece enflamasyon tetiklenir. Zedelenen akciğer dokusunda VEGF salgılanması da bozulacağı için vasküler gelişim de inhibe olur (29).

KAH'daki doku zedelenmesinden sorumlu en önemli iki mekanizma, proteolitik zedelenme ve aşırı transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) salgılanmasıdır. Yüksek elastaz düzeyleri ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, proteolitik zedelenmeye yol açar. Normalde güçlü bir nötral proteinaz olan ve nötrofillerin

azürofilik granüllerinde depolanan elastaz, hızla  $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörü tarafından inaktive edilir ve böylece alveolokapiller ünite korunur (30). Elastaz ve  $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik hava yollarında yüksek elastaz ve düşük  $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörü konsantrasyonlarına yol açar. Bu da akciğer zedelenmesinin bir göstergesidir.  $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörü ile inhibe edilemeyen elastaz serbest kalır; esas substratı olan pulmoner elastini parçalar ve alveolar septasyon belirgin derecede bozulur (31).

Proteolitik zedelenmeye ek olarak KAH'daki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- $\beta$ 'nın ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir. TGF- $\beta$  normalde enflamatuar reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde önemli rol oynar. KAH'lı prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- $\beta$  artışı gösterilmiştir (32).

Tablo 2'de preterm infantların trakeal aspirat veya lavaj örneklerinde KAH gelişimiyle ilgili faktörler gösterilmiştir (1).

**Tablo 2.** KAH ile ilgili enflamatuar belirteçler (1)

Tümör nekrozis faktör $\alpha$	Nötrofil
İnterlökin 1 $\beta$ , 6, 8, 10	Soluble E ve L selektin
Transforming growth faktör $\beta$	Soluble intraselüler adezyon molekül-1
Elastaz	Endotelin-1
Matrix metalloproteinaz	

Sonuç olarak, antenatal enflamasyon, doğrudan akciğer parankim hasarı yaparak, akciğer damar gelişimini etkileyerek ve akciğerdeki immun hücreleri aktive ederek akciğerdeki enflamatuar cevabı artırmaktadır. Bu durumda fetal akciğer gelişimi etkilenmekte ve postnatal dönemde gelişebilecek hasarlara açık hale gelmektedir. Perinatal ve postnatal dönemdeki enflamasyon da aynı etkiye neden olmaktadır (14).

Koryoamniyonite neden olan Ureaplasma urealyticum gibi mikroorganizmalarla havayolunun kolonizasyonu sonucu akciğer enflamasyonu ve KAH riskinde artış oluşur (1). Koryoamniyonit varlığında bol miktarda sitokin salınması ile karşılaşan akciğerlerde, postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi de eklenirse akciğer

zedelenmesi, pulmoner enflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterli KAH tablosu oluşur (33).

Prematürelerin kord kanında Ureaplasma spp. veya Mycoplasma hominis üremesi artmış neonatal enflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Gr (+), Gr (-) mikroorganizmalar ve mantarlarla oluşan postnatal bakteriyel sepsiste de KAH gelişme riski artmıştır. Tüm bu bilgilere rağmen bazı çalışmalar kolonizasyon durumu ne olursa olsun, erken ve uygun antibiyotik tedavisinin trakeal aspirattaki organizmaları etkilemediğini KAH insidansını azaltmadığını göstermiştir (1).

#### **2.1.5.4. Ventilatör İlişkili Akciğer Hasarı (VİAH)**

İmmatür akciğerin mekanik olarak gerilmesi, büyüme faktörlerini ve enflamatuvar mediatörleri etkileyerek havayolunda ve gelişmekte olan akciğerde hasara neden olmaktadır (34). Aşırı havalanma kapiller endotel, epitel ve bazal membranda stres kırıkları oluşturur. Bu mekanik hasar enflamatuvar cevapla ve proenflamatuvar sitokin salınımıyla alveol içine sıvı kaçışına neden olur (1). Burada en zararlı faktörün yüksek tidal volüme maruz kalınması olduğu gösterilmiştir (14).

Prematürelde fonksiyonel residuel kapasite (FRC) azalması sonucu oluşan yaygın atelettaziler KAH gelişimine katkıda bulunur. Normal FRC'nin altında ventile olan akciğerlerde açılıp kapanan akciğer üniteleri arasında dengesiz bir dağılım oluşur ve bu bazı bölümlerin aşırı gerilmesine neden olur. Bazı hayvan ve yenidoğan çalışmaları optimal pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) kullanımının düşük KAH riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Prematürelde entübasyonu önlemek için uygun FRC ile devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) kullanımının akciğerlere en az zarar vereceği konusunda genel bir görüş birliği vardır. Fakat bazı premetürelere çok küçük ve hasta oldukları için nazal CPAP kullanımını tolere edemeyip entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimi duyarlar KAH gelişimini önlemek için şu anki yaklaşım, normal FRC oluşturan optimal PEEP kullanımının düşük tidal volümlü ventilasyon uygulamasıyla kombine edilmesidir (1).

#### **2.1.5.5. Hiperoksi ve Oksidan Stres**

Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantajlı olarak yüksek konsantrasyonda oksijenle karşılaşma sonucunda reaktif oksijen/reaktif nitrojen ürünleri üretimi dahil olmak üzere oksidan strese artış vardır. Belki de daha önemli olarak oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarda yetersizlik vardır. Ayrıca enfeksiyon ve enflamasyon, proenflamatuvar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olur. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşir. Oksidan stresin akciğerdeki patolojik etkileri matriks metaloproteinleri aracılığı ile fibrozis ve klinik sonucu KAH'dır (3,20,35).

#### **2.1.5.6. Antenatal Faktörler**

Klinik ve deneysel modellerde antenatal glukokortikoid ve histolojik koryoamniyonitin erken akciğer matürasyonuna yol açtığı ancak alveolarizasyonu azalttığı (daha az sayıda ve duvarları kalınlaşmış alveoller) gösterilmiştir (36,37). Bu nedenle, bu hastalarda RDS sıklığı azalırken KAH gelişmeye devam etmektedir (14).

#### **2.1.5.7. Pulmoner ödem ve Patent Duktus Arteriozus**

Hayatın ilk günlerinde fazla sıvı uygulanan veya fizyolojik tartı kaybını gerçekleştiremeyen RDS' li yenidoğanlarda KAH sıklığının arttığı gösterilmiştir (38). PDA'ya bağlı olarak akciğerde kan akımının artması interstisyel sıvıyı artırarak akciğer kompliyansını azaltmaktadır (39). Bu durumda havayolu direncinin artması ile birlikte akciğer ventilasyon ihtiyacı artmakta, daha fazla oksijen ve basınca maruz kalmakta böylece KAH gelişimine eğilim ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, pulmoner kan akımının artması nötrofilleri uyarak enflamatuvar kaskadın ilerlemesine yol açmakta, böylece KAH gelişimine katkıda bulunmaktadır (40).

#### **2.1.5.8. Yetersiz Beslenme**

Yetersiz beslenme alveolar sayının azalmasına neden olur. Vitamin A eksikliği sonucu epitel hücrelerin bütünlüğü bozulur, bir antioksidan olan E vitamini azalması sonucu serbest oksijen radikalleri ile hasar oluşur (1).

### **2.1.5.9. Diğer Faktörler**

Perinatal asfiksi, akciğer hastalıkları (pömotoraks, pnömoni), hipokarbi, erken adrenal yetmezlik, erkek cinsiyet KAH riskini artıran faktörler olarak kabul edilmektedir (14).

### **2.1.6. Radyoloji**

Hastalığın ağırlık derecesine göre 4 evre tarif edilmiştir.

Evre 1: Komplike olmamış ağır RDS'ye benzer ilk birkaç gündeki görünümüdür.

Evre 2: Akciğer parenkiminde opasiteler vardır. Akciğer hacimleri azalmıştır. Diffüz akciğer ödemi, konjestif kalp yetersizliği veya sıvı yüklenmesinden ayırt edilemez. 2.hafta içinde görülür.

Evre 3: Daha önceki opasiteler kaybolur ve yerini kistik görünümler alır. 3. hafta içinde görülür.

Evre 4: Heterojen bir görünüm vardır. Yer yer aşırı havalanmış bölgeler yer yer opasiteler, düzensiz fibröz bantlar ve kardiyomegali bulunur. 1. aydan sonra görülür.

Orijinal tanımda bu evreler bulunmasına rağmen pratikte evreler arası geçişleri takip etmek zordur. Yeni KAH'da ince veya kaba granüler görünüm sıktır. Havalanma artışı, multipl lineer interstisyel opasiteler, akciğer kistleri ve amfizem görülebilir. Hafif formlarında ise yalnızca generalize bir havalanma azlığı görülür. Genellikle klinik bulgular radyolojik bulgularla uyumlu değildir ve daha ağırdır, daha net tanımlar sağlayabilmek amacıyla radyolojik skorlama sistemi (tablo 3) geliştirilmiştir. (41).

Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme, akciğer grafisinde görülemeyen lezyonlar hakkında daha detaylı bilgiler sağlar. BT' de multifokal asimetric havalanma artışları, bronş duvarında kalınlaşmalar, bronş pulmoner arter çaplarının oranlarında azalmalar, üçgen şeklinde subplevral opasiteler gözlenir. Ayrıca, büyük hava yollarının tutulumuna bağlı olarak trakeobronşiomalazi ve büyük hava yollarının stenozu sık görülür (41).



**Tablo 3:** Bronkopulmoner displazinin radyolojik skorlama sistemi

<b>Radyolojik Bulgu</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Kardiyovasküler bozukluklar	Yok	kardiyomegali	Büyük kardiyomegali Sağ ventrikül hipertrofisi Genişlemiş pulmoner arter
Aşırı havalanma (ön-arka kaburga sayısı)	14	14,5-16	≤16,5 veya düzleşmiş diyafram
Amfizem	Fokal bölge yok	Dağınık küçük radyolusen bölgeler	Birden fazla büyük bül
Fibröz veya interstisyel bozukluklar	Yok	Belirgin interstisyel alan, birkaç tane anormal bant şeklinde dansiteler	Yoğun fibrotik bantlar
Subjektif görünüm	Hafif	Orta	Ağır

### **2.1.7. Klinik Bulgular**

Kronik akciğer hastalığının klinik bulguları, küçük tidal hacimde takipne, retraksiyon, paradoksik solunum paterniyle beraber yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı solunumla karakterize respiratuvar distresdir. Oskültasyonda ral, ronkus ve vizing duyulabilir. Klasik patofizyolojiye uygun olarak olgular hipoksiktir ve bu durum solunum yolu kalibrasyonu ve akciğer kompliyansında bölgesel farklılıklar sonucu ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna neden olmaktadır ( 4).

### **2.1.8. Tedavi**

#### **2.1.8.1. Ventilasyon**

Yenidoğanlar için çok sayıda ventilatör geliştirilmiş olmasına rağmen preterm infantların ventile edilmesinde bu ventilatörlerin birbirine üstünlüğü bulunmamıştır. Genel yaklaşım, atelektaziyi önlemek, FRC'yi sürdürmek, minimal tidal volüm kullanmak (4-6ml/kg) ve infantı mümkün olduğunca kendi soluması için tetiklemektir (1).

### 2.1.8.2. Oksijen Tedavisi

KAH'lı hastanın ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine bağlı alveolar hipoksemisi vardır. Akciğer perivasküler alanlardaki oksijen seviyesi azalır, bu da vazoaaktif ajana yanıtta artış, akciğer vasküler rezinstansında irreverzibl artışa yol açabilen yapısal bozulma, akciğer vasküler gelişiminin bozulması gibi kompleks etkilere neden olur. Eğer tedavi edilmezse, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanır (42).

Güncel uygulama nazal kanül yardımı ile bebek uyanık iken arteriyel oksihemoglobin saturasyonunu ( $SaO_2$ ) %92-95 arasında sağlayacak şekilde oksijen desteğinin yapılmasıdır (43). Pulmoner hipertansiyonun klinik ve ekokardiyografik bulguları varsa,  $SaO_2$  %94-97 olmalıdır (44). Nazal kanülle oksijen tedavisi sırasında solunum havasındaki oksijen konsantrasyonu nadiren %35'in üzerine çıkar, bu konsantrasyon oksijen kaynaklı akciğer hasarına neden olmaz (45). Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçülürken bebek sakin ve uyanık olmalıdır. Her 2-3 haftada bir bu ölçüm bebek düşük akımlı oksijen alırken 10 dakika oda havası solutulduktan sonra yapılmalıdır, şayet  $SaO_2$  %92'nin üzerinde ise bebek uyanık iken oksijen vermektен vazgeçilebilir. Oksijen terapisi ilk olarak uyanık iken azaltılır ve destek oksijen tedavisini kesmeden önce sıklıkla uyku sırasında  $SaO_2$  değerlendirilir çünkü  $SaO_2$  sıklıkla uykuda uyanıklıktan daha düşüktür. Geçici olarak beslenme veya ajitasyon sırasında destek oksijen tedavisinin artırılması önerilmemiştir. Bu aktiviteler nadiren uzamış hipoksinin nedenidir, eğer uzarsa idame destek oksijen dozu çok düşüktür veya bebeğın artmış sağdan sola şanlı epizodik pulmoner hipertansiyonu olabilir. Hipoksemi ısrar ederse nazal kanülle verilen oksijen akım hızı arttırılmalıdır. Oksijen tedavisi diüretik ve sıvı kısıtlaması sonlandırıldıktan sonra kesilmelidir (3).

Somatik büyüme hızı (günde gram) yeterli kalori alımına rağmen oksijen tedavisinin kesilmesini izleyen haftalarda %20'den daha fazla azalıyor veya duruyorsa, anlamlı intermittan hipoksemimin güçlü bir kanıtı olarak düşünölmeli ve oksijen tedavisi yeniden başlatılmalıdır. Yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten sonra ilk 2-3 ayda destek oksijen ihtiyacı artmış veya yetersiz kalmışsa eşlik eden durumların varlığına bakılmalıdır (ör: gastroözefagiyal reflü, aspirasyon, daha önce tanı almamış doğumsal siyanotik kalp hastalığı gibi) (42).

### **2.1.8.3. Beslenme**

Kronik akciğer hastalığı olan pretermilerin hem enteral hem parenteral beslenmesi büyüme ve iyileşmelerinde etkilidir. Doğumdan sonraki ilk günlerde parenteral beslemeye başlamak ve agresif beslenme rejimi kullanmak bu infantlarda başarı sağlamak için önemlidir (1). Ortalama büyüme hızını 15-30 g/gün olacak şekilde günlük 110-150 kalori/kg kalori alımı sağlanmalıdır (46). Uygun vitamin desteğinde bulunulmalıdır özellikle vitamin A desteği yapılmalıdır (1).

### **2.1.8.4. Kafein**

Kafein tedavisi prematürelde apneyi önlemek ve tedavi etmek için kullanılır. KAH' ı önlemek için etkili ve güvenilir bir tedavi olduğu gösterilmiştir (1)

### **2.1.8.5. İn hale Nitrikoksit**

Yakın zamanlarda inhale nitrik oksit tedavisinin KAH insidansını ve KAH'dan ölümü azalttığına ve nörogelişimsel sonuçları düzelttiğine dair çalışmalar vardır (47,48). Buna karşın özellikle 1500 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip olan prematürelde inhale nitrik oksit tedavisini başarısız olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (49).

### **2.1.8.6. Diüretik Tedavisi**

Kronik akciğer hastalığı gelişmiş bebeklerde akciğer ödemi oluşması hastalığın en önemli komponentidir. Bu nedenle diüretikler tedavide kullanılır. KAH'lı infantlarda günlük veya bazı günlerde kullanılan furosemid tedavisinin akciğer mekaniğini ve gaz değişimini iyileştirdiği açıktır. Diüretik tedavisinin uzun dönem faydaları ile ilgili kanıt olmamasına rağmen bazı merkezler KAH'da diüretik tedavisini kullanmaktadır (1).

### **2.1.8.7. İn hale Bronkodilatör Tedavi**

Bebekte reverzibl hava yolu obstrüksiyonunun klinik kanıtları varsa intermittan inhale beta 2 ( $\beta_2$ ) agonist tedavi endikasyonu olabilir. İn hale albuterol en yaygın kullanılan ajandır. Klinisyen  $\beta_2$  agonist ilaç kullanımı sırasında 2 ciddi potansiyel tehlikeye dikkat etmelidir.  $\beta_2$  ilaç kullanımı sırasında  $\beta_2$  agonist vazodilatasyona yol açarak hipoksemi

yapar. İkinci olarak KAH 'lı ve trekeomalazili bebeklerde  $\beta_2$  agonist tedavi hava yolu instabilitesini artırır (1).

#### **2.1.8.8. Antienflamatuvar Tedavi**

KAH'lı bebeklerde en çok kullanılan antienflamatuvar ilaç kortikosteroittir ve bu hastalardaki etkisi tartışmalıdır. Kısa süreli parenteral deksametazon tedavisi ekstübasyonu hızlandırdığı ve KAH olduğu kesinleşmiş bebeklerde geçici bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Uzun dönemde maliyet, morbidite ve mortalite üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir. Birçok çalışma deksametazon tedavisi sırasında somatik ve beyin büyümesinde geçici bir duraklama olduğunu bildirmişlerdir (50). En son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda KAH ve mortalite hızı üzerine hiç etkisinin olmadığı fakat gastrointestinal sistem perforasyon insidansını artırıp somatik büyümeyi azalttığı gösterilmiştir (51).

Kortikosteroidler, birçok proenflamatuvar proteini azaltırken antienflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu artırır. Bu hastalarda proinflamatuvar enflamasyon 7-10 gün içinde maksimal düzeydedir. Bu nedenle kortikostereoidler maksimal etkilerini bu dönemde gösterirler. Perinatal dönemde uygulanan kortikosteroid uygulamasının nörolojik disfonksiyon ile ilişkisi net değildir. Kortikosteroidler toksik etkisini direk nöronları etkileyerek büyüme faktörlerini etkileyerek, indirek yoldan nöronların fizyolojik strese duyarlılığını artıran etki yaparak veya miyelinizasyonda bozukluklar yaparak gösterir (50).

Premature infant doğurma riski olan gebelere steroid uygulanması RDS riskini azaltsa da KAH riskini azaltmaz. İnhal steroidlerin KAH'tan korunmada veya KAH tedavisinde yararlı etkileri gösterilmemiştir (52).

#### **2.1.8.9. Antiviral Tedavi**

Palivizumab (insan monoklonal antikoru) tedavisi respiratuvar sinsityal virüse (RSV) yatkınlığı olan KAH'lı çocuklarda RSV insidansı ve ciddiyetini azaltır. KAH'ı olan çocuklara ve RSV sezonu başlamadan önceki 6 ayda, medikal tedavi alan 2 yaş altındaki çocuklarda profilaktik palivizumab tedavisi rutin olarak önerilmektedir (4).

Palivizumab bazen halen ventilatör bağımlılığı olan ya da belirgin ek hastalığı olan çocuklarda 5 yaşına kadar verilebilmektedir. Bu tedavinin değerini gösteren çalışmalar eksik olmasına rağmen medikal olarak frajil çocuklarda RSV'ye bağlı ölümler nedeniyle kullanımı devam etmektedir (4).

#### **2.1.8.10. Diğer Farmakolojik Tedaviler**

Uzun etkili beta agonistler, lökotrien antagonistleri, metilksantinler, anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACE) ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar KAH'lı büyük çocuklarda kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı KAH semptomları ile astma semptomlarının karıştığını ya da pulmoner hipertansiyon gibi ilişkili ek hastalıkların geliştiğini yansıtmaktadır. Fosfodiesteraz 5 (PDE<sub>5</sub>) inhibitörü olan sindenafil ve analogları sıklıkla pulmoner hipertansiyonda kullanılmaktadır ve KAH tedavisinde yeteri kadar çalışılmamıştır ama önlemede rol alabilir (4).

#### **2.1.9. Prognoz ve Sonuçlar**

Kronik akciğer hastalığı olan çocuğa yaklaşımda akılda tutulması gereken en önemli nokta isterse çok ağır hasarlı bir durum olsun akciğer fonksiyonları en sonunda gelişme gösterecektir. Surfaktan tedavisinin gelmesiyle ciddi KAH'lı hastalarda akciğer sağlığı ilerlemiştir. Hasarlı alanların iyileşmesi ve daha önceki atelettazik alanların düzelmesiyle ventilasyon perfüzyon ilişkisi ve akciğer kompliyansı iyileşme gösterir (4). Zamanla çocuklar standart solunum fonksiyonlarını yapabilecek yaşa geldiğinde bunların akciğer hacimleri ve egzersiz kapasiteleri etkilenmemiş çocuklarda ayırt edilemeyebilir. Bununla beraber yaşayanlarda bozulmuş gaz eğişi ve ekzersiz sırasında değişik ventilasyon stratejisi kullanımının delillerini gösterebilir (4).

#### **2.1.10. Korunma ve Kontrol**

Perinatal bakımdaki gelişmeler KAH'ı elimine edememiştir. Daha önceden KAH gelişen infantlar komplikasyonsuz olarak iyileşirken; daha önce ölen infantlar genelde KAH gelişerek yaşamaktadırlar. Bir bakıma gestasyonel yaşı 28-34 hafta arasında doğan infantlarda KAH başarılı bir şekilde önlenmiş ve bugün surfaktan öncesi dönemle karşılaştırıldığında nadiren KAH gelişmektedir. Çok düşük ağırlıklı infantlar günümüzde yaşatılmaktadır ve KAH'ı önlemek için çalışmalar devam etmektedir (4).

Kronik akciğer hastalığından korunmak için nedenler ortaya çıkarılmalı ve makul girişimlerin geliştirilmesi gereklidir. Çalışmadaki ana 2 alan preterm doğum eyleminin önlenmesi ve erken doğumda özellikle ventilatör yaklaşımı olmak üzere perinatal bakımın düzeltilmesidir (4).

Prematür doğum olması muhakkak ve yakınsa doğum öncesi anneye sistemik steroid verilmesi faydalı bulunmuştur. Prematür infantlarda surfaktan tedavisi, ventilatör stratejileri ve sıvı elektrolit dengesinin sonuçları düzeltmesi antenatal kortikosteroidlerin değerini göreceli olarak azaltırken potansiyel zararlı etkileri artan sıklıkla tespit edilmektedir (4).

Kronik akciğer hastalığını önlemek için geliştirilen ventilatör stratejisi akciğer hasarına neden olacak aşırılıklardan kaçınmaktır. Makul hipoksemi ve hiperkapni oksijen toksisitesini ve barotravmayı azaltmaktadır. Düşük oksijen saturasyonu ve yüksek karbondioksit saturasyonlarına izin vererek akciğer hasarı önlenabilir. Aşırı oksijen prematür retinopatisi ve akciğer hasarı yaparken yetersiz oksijen mortaliteyi artırır ve halen optimal oksijen seviyeleri bilinmemektedir (4).

## **2.2. GELSOLİN**

### **2.2.1. Aktin ve Gelsolin**

Aktin, filamentler içindeki aktin monomerlerinin üyeleri ve miyozin ailesini de içeren geniş bir aktin bağlayan protein grubu ile işbirliği içinde hücre iskeletinin hareketinin oluşması gibi birçok temel hücresel süreçte merkezi bir role sahiptir. Aktin aynı zamanda plazma membranına bağlanarak ve indirekt olarak integrinler gibi membran bağımlı adezyon proteinleri ile ekstraselüler matrikse bağlanarak hücrenin stabil yapısının oluşmasında rol oynar (7).

Aktin filamentinin fonksiyonu, aktin filamentlerinde çapraz bağlanma, koparma, kapaklanma ve çekirdeklenme gibi fonksiyonları gerçekleştirmelerine göre sınıflandırılan geniş bir grup aktin bağlayıcı proteinler ile kontrol edilir. Bu aktin bağlayıcı proteinlerin en fazla olanı aktin filamentlerinde koparma ve kapaklanma işlevini yapan  $Ca^{+2}$  bağımlı gelsolin adlı proteindir. Gelsolinin 30 yıl önce

keşfedilmesinden bu yana pek çok araştırma gelsolinin aktin filamentleri üzerindeki yeniden şekillendirme rolü üzerinde odaklanmıştır (7).

### **2.2.2. Gelsolinin Yapısı ve Aktin Dinamiği İle İlişkisi**

Gelsolin sağlıklı insanların plazmasında dolaşan  $Ca^{+2}$  bağımlı çok fonksiyonlu aktin düzenleyici bir proteindir (53).

Gelsolinin ikisi sitoplazmik, biri de sekretuar ekstraselüler plazma izoformu olarak üç izoformu vardır. Bunlar matur plazma (sekretuar) gelsolin (pGSN), sitoplazmik gelsolin (cGSN) ve üçüncüsü gelsolin-3 adıyla anılan nonsekretuar minör formudur (54).

Sitoplazmik gelsolin geniş bir doku grubunda eksprese edilmesine rağmen, gelsolin-3 beyindeki oligodendrositlerde, akciğerlerde, testiste daha yoğun olarak eksprese edilir ve aksonun etrafındaki myelinin yeniden şekillendirilmesine katılır. pGSN kas hücrelerinde üretilir ve dolaşıma verilir (55,56). cGSN hücre iskeletinin yapısını düzenler ve kapaklanma proteini olarak önemli bir rolü vardır. Bakteriyel liposakkaritlere ve adenzin tri fosfat'a (ATP) bağlanır ve antienflamatuar antibakteriyel özellikler gösterir (57). cGSN tüm doku ve hücrelerde eksprese edilmesine rağmen hücre diferansiasyonu, karsinogenez aşamasında ekspresyon düzeylerinde farklılıklar vardır (58,59). İnsanlarda gelsolin normal düzeyleri yaklaşık 190-300mg/L (ort:250mg/L) olmasına rağmen pGSN düzeylerinde farklı metodlarla çalışılmasına bağlı olarak bazı farklılıklar bildirilmiştir (8,9,60). Gelsolin 2. trimesterde amniyotik ve serebrospinal sıvıda bulunmaktadır (61,62).

İntraselüler (sitoplazmik, cGSN ) ve ekstraselüler (sekrete, pGSN) gelsolini kodlayan genler insanlarda 9., farelerde 2. kromozom üzerindedir (7). Gelsolin G1 den G6 ya kadar olan altı domainden oluşur. Her domain  $Ca^{+2}$  bağlayıcı bölge içerir (6). Gelsolinin aktin monomerleri ve filamentlerine bağlanması pH, fosfoinositid, lisofosfatidik asid (LPA) ve yüksek konsantrasyonda  $Ca^{+2}$  varlığında düzenlenir (63,64). Gelsolinin aktin bağlayıcı bölgeleri G1 ve G4-G6 segmentleri ile F aktine en yüksek afinite ile bağlanan G2-3 segmentlerinde lokalizedir. Bu üç bağlanma bölgesi F aktinin kesilme ve çekirdeklenme işleminde önemli bir rol oynar (65-67). Gelsolinin plazma formu ekstraselüler aktin temizleme sisteminin iki proteininden birini oluşturur ve hücre hasarı ve ölümü sonrası dolaşıma geçen aktini depolimerize eder ve ayırır (68).

### **2.2.3. Gelsolin Süperailisi**

Gelsolin ailesi proteinleri esas olarak aktin dinamiklerini düzenleyen gelsolin benzeri domainin çekirdek yapısından oluşur. Gelsolin gibi, gelsolin ailesinin CapG, flightless-1, villin ve supervillin gibi bazı üyeleri de çok fonksiyonludur (7,69).

### **2.2.4. Gelsolin Ekspresyonu ve Epigenetik Değişiklikler**

Apoptozun düzenlenmesinde ve kanser riskinde gelsolinle ilgili doğal mutasyonlar tanımlanmamıştır. Fakat çeşitli veriler gelsolinin epigenetik düzenlenmesinin hastalıklara neden olduğunu göstermiştir. Epigenetik modülasyon belirli genlerin transkripsiyonel aktivasyonunun modifikasyonunu içerir örneğin DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu (HDAC) transkripsiyonel baskılanma ile ilgilidir (70,71). Gelsolin ekspresyonu farklı tipte hücrelerde HDAC inhibitörleri, trichostatin A veya apicidin ile tedavi sonrası veya DNA metilasyonunun inhibisyonu sonrası artış gösterir. Büyüme inhibisyonu yapan ve apoptoz indükleyici aktivite gösteren ısı şok protein 90 ilişkili sinyal inhibitör ve radicicol ile de artış gösterir. Bu bilgiler epigenetik değişikliklerin gelsolin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir (72-77).

### **2.2.5. Gelsolin ve Apoptoz**

Gelsolin patolojik koşulların durumuna, hücre tiplerine ve spesifik dokulara bağlı olarak apoptozu artırır veya inhibe eder (78,79). Çoğu hücrede apoptoz boyunca gelsolin caspaz-3 tarafından parçalanır. Apoptoz sırasında caspaz-8 ve TNF'de gelsolini parçalar. Gelsolinin N terminal parçası, Ca<sup>+2</sup> kontrollü kesme aktivitesini, monomerik aktini bağlama kapasitesini ve aktin iskeletinin hızlı depolimerizasyonunu tetikleme özelliğini kaybeder. N-terminal gelsolin ekspresyonu apoptozu uyarır. Bunun aksine gelsolinin apoptozu inhibe ettiği de bildirilmiştir (80).

### **2.2.6. Gelsolin ve Sinyal İletimi**

Gelsolin çeşitli sinyalleme işlemleri ve çeşitli sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde görev alır (7). Kanser araştırmalarında gelsolin aracılı sinyal iletimi ile ilgili yeni yaklaşımlar keşfedilmiştir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2/epidermal büyüme faktörü reseptörü (erbB-2/EGFR) pozitif hastalarda kötü prognoz artmış motilite ve invaziflikten kaynaklanır (81,82). erbB-2/EGFR, aktin iskeleti



dinamiklerini düzenleyen gelsolin ekspresyonuna bağımlı motilite yolağını uyandıran molekülleri aktive eder (83). Gelsolin aktivasyonu ve erbB-2/EGFR arasındaki bu ilişki çeşitli hücre kültürleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (82,84). Küçük guanozin tri fosfataz (GTPaz) ' lar olan ras ve rac aktivasyonu motilite olaylarını düzenlemede rol oynar (84). Gelsolin düzeyi Rac ekspresyonunu düzenler ve gelsolin, gelsolinin indüklediği hücre invazyonunda Ras-PI3K sinyal yolağının efektörüdür (85,86). Gelsolin fosfolipaz c aktivitesini düzenleyerek lipid metabolizması ve lipid sinyal yolağında rol oynar (87).

### **2.2.7. Gelsolin ve Fagositoz**

Fagositoz mikroorganizmaların ve hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılması için gerekli bir süreçtir. Fagositoz kompleman aracılı ve Ig G aracılı ve fibroblastlarda integrinler aracılığıyla olmak üzere üç tiptir (7). Gelsolin oluşmaya başlamış fagozomlar içinde fazlaca bulunur (88). Gelsolin Fc reseptörleri ve integrin aracılı fagositozda rol alır fakat kompleman aracılı fagositozda rolü yoktur (89-92).

### **2.2.8. Gelsolinin Çeşitli Hastalıklardaki Rolü ve Değişmiş Ekspresyonu**

Sitoplazmik gelsolin ekspresyonunun idyopatik interstisyel pnömoni, kardiyak hastalıklar, oksidatif stres ve yaşlanmış hücre ve dokularda arttığı gösterilmiştir. Çeşitli kanserlerde cGSN'in baskılandığı gözlenmiştir ve romatoid artritte gelsolinin iki izoformu sorumlu tutulmaktadır (7). Akut karaciğer yetmezliği, miyokard enfarktüsü, septik şok, kas nekrozu, ARDS, deneysel akut akciğer hasarı ve allojenik kök hücre naklinden sonra dolaşımdaki gelsolinin azalmasıyla pGSN düzeylerinde belirgin bir baskılanma olur ve bu F aktinin temizlenmesiyle sonuçlanır (8,9,93-96). Fin tipi familial amiloidozda ve pediatrik multipl sklerozda ise pGSN düzeylerinde artış olmaktadır (60,97). Gelsolinin değişen ekspresyonu çeşitli durumlarda koruyucu yada zararlı olabilir. Örneğin cGSN oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında fonksiyon gösteren yapıya sahiptir (98). Bu antioksidan özelliği sayesinde oksidatif strese cevap olarak gelsolin düzeylerindeki artma hücreleri ölümden kurtarır. Bunun tersi olarak da gelsolin düzeylerindeki artış miyokard enfarktüsü ve kalp yetersizliği gibi durumlarda patolojik remodellingi tetikler ve ventilatörün indüklediği akciğer hasarı gibi durumlarda pulmoner enflamasyon gelişimini sağlar (10,99,100).

### 2.2.9. Gelsolin, Enfeksiyon, İnflamasyon ve Yaralanma

Zarfsız litik parvoviruslerle yapılan bir çalışmada gelsolinin, lizozomal ve geç endozomal veziküller vasıtasıyla, virusun nukleustan hücre periferine çıkmasını kolaylaştırdığı görülmüştür (101). Daha önce de bahsedildiği gibi cGSN Fc-reseptörleriyle ve integrin aracılı fagositozda rol oynar. pGSN'in aktin temizleme fonksiyonu vardır. Plazma gelsolin enflamasyon ve enfeksiyon süresince hücrelerden salınan aktin filamentlerini koparır ve temizler (102,103). Çeşitli organ yaralanmaları ve hastalıklar pGSN düzeylerinde uzun süreli azalmalara neden olur. Gelsolin düzeylerindeki bu azalmanın derecesi ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalma süresi ve hastanede yatış süresi ile ters orantılıdır (8,9,93). Gelsolinin enflamatuar hastalıklardaki biyolojik rolünü anlamak amacıyla GSN-/- farelerde çalışmalar yapılmıştır. GSN-/- fareler enflamatuar uyarılara daha yavaş cevap verir, intraperitoneal tiyoglukonat damlatıldığında bu farelerde erken akut fazda enflamatuar yanıtın küntleştiği ve pulmoner damarlarda geçirgenlik artışının olduğu görülmüştür. Gelsolin -/- farelerde cGSN ve pGSN eksiktir ve bulgular pGSN'in iflamasyona karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (104,105). pGSN'in diğer temizleme rolü lipopolisakkarit (LPS) ve lipoteikoik asitleri (LTA) bağlaması ve inaktive etmesiyle olur. Bu moleküller Gr (-) ve Gr (+) bakterilerin hücre duvarında bulunur ve bunların gelsoline bağlanma yeri polifosfoinositid (PPI)'lerin gelsolin ile etkileşme yeri ile aynıdır (106,107). Bu bağlanma bölgesi gelsolini bağlayan LPA ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi diğer biyoaktif enflamatuar moleküller için de bir odaktır (108,109). Buna ek olarak pGSN fibronektin ve glikoproteine de bağlanabilir (110,111).

Son çalışmalar bleomisin veya LPS ile oluşan akciğer enflamasyon modelinde gelsolinin nötrofil infiltrasyonunu ve epitelyal apoptozu etkilediğini göstermiştir. GSN-/- fareler ventilatörün indüklediği akciğer hasarında akciğer enflamasyonundan ve fibrozisten korunmuştur. Bu korunmanın nötrofil infiltrasyonunun, kemotaksisin ve epitelyal apoptozun azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (10,100). Gelsolin kronik enflamatuar hastalıklarda da rolü olduğu bilinmektedir (112).

### 2.2.10. Gelsolinin Potansiyel Klinik Uygulamaları

Gelsolin çeşitli hastalıklarda periferik kanda saptanabilen bir belirteç olarak kullanılabilir. Gelsolin aktin remodellingi sayesinde kanserlerde metastatik potansiyeli belirler. Gelsolin kardiyovasküler hastalıklarda da önemlidir, artması konik kalp yetersizliğinin bir göstergesi olabileceği gibi akut miyokard enfarktüsünde azalması akut hastalığın şiddetinin bir göstergesi olabilir (7).

Gelsolinin hastalıklardaki fonksiyonel rolü düşünüldüğünde, gelsolin inhibisyonu ile kronik kanser tedavilerinde metastazlar, kronik kardiyovasküler hastalıklarda remodelling ve kronik enflamatuar hastalıklarda immun hücre aktivasyonu önlenabilir. Akut nörodejenerasyon veya aşırı protein depolanması gibi durumlarda rekombinant gelsolin veya küçük moleküler gelsolin benzeri preparatları kullanmak, gelsolinin aktini fragmentlere ayırmak ve/veya bağlamak gibi işlevlerini gerçekleştirebilir. Uygun dozda rekombinant insan gelsolin preparatlarının infüzyonu ile hayvan modellerinde hiperoksi, yanık ve sepsis durumlarında gelişen hasarın önlendiği ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (95,113,114).

Gelsolinin VİAH patogenezindeki rolünü incelemek için genetiği değiştirilerek gelsolini az eksprese eden fareler ve onların vahşi tip kontrol grubunda yüksek tidal volüm vererek mekanik ventilasyon uygulanmış. Gelsolinin VİAH'da havayollarını düzenlediği ve genetik ablasyonu ile ödem formasyonunu azaltarak hastalıktan koruduğu bulunmuş. Epitelyal apoptozu ve sitokin ekspresyonunu azaltıp, nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir. Gelsolinin parçalanmasının apoptozu indükleyerek VİAH'da etkili bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. Bu modelde gelsolin ekspresyonun nötrofil infiltrasyonu için gerekli olduğu ve VİAH'ın indüksiyonu için bunun bir ön koşul olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle intraselüler gelsolin ve gelsolin aracılı yanıtların VİAH patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (10).

Gelsolin nötrofilik infiltrasyonu ve epitelyal apoptozu etkiler. Gelsolinin genetik ablasyonu ödem oluşumunu azaltarak, akciğer hasarını azaltarak nötrofil infiltrasyonunu bozarak, enflamatuar cevabı ortadan kaldırarak, epitelyal apoptozu azaltarak ventilatörün indüklediği akciğer hasarından korur. Gelsolin yokluğunda GSN -/- farelerde azalmış

ödem formasyonu endotelial permeabilite azalmasının sonucu değildir. Aksine GSN -/- farelerde gelsolinin genetik ablasyonu pulmoner endotelial permeabilitenin artmasına yol açar. Bu nedenle gelsolin yokluğunda VİAH'dan korunmak azalmış epitelyal apoptoz ve bozulmuş nötrofil infiltrasyonu ile ilgilidir (10).

### **3. HASTALAR ve YÖNTEM**

Bu çalışma; 01/01/2012 ve 01/01/2013 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Pediatri Yenidoğan Bölümü ve Göğüs Hastalıkları Bölümü ile birlikte Erciyes Üniversitesi etik kurul onamı alınarak yapıldı. Çalışmaya 36 haftadan küçük ve 1500 gramın altında doğmuş olup doğduktan sonra mekanik ventilatöre bağlanan veya oksijen tedavisi verilen hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar gruplandırıldı ve çalışmaya dahil edilmeme kriterleri belirlendi.

#### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- 1-Konjenital kalp hastalığı olması
- 2-Sepsis
- 3-Doğum travması geçirme
- 4-Cerrahi operasyon geçirmesi
- 5-Doğumsal anomali veya sendromik olması

#### **Çalışmaya Alınan Hasta Grupları**

Hastalar postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişimi açısından gruplandırıldığında,

36.hf KAH(+): Postkonsepsiyonel 36. haftasında oksijen ihtiyacı devam edenler.

36.hf KAH(-): Postkonsepsiyonel 36. haftasında oksijen ihtiyacı kalmayanlar.

Eksitus: 36 haftadan küçük 1500 gramın altında doğup mekanik ventilatöre bağlanan veya oksijen tedavisi alanlar ve bir ayı doldurmadan exitus olanlar.

Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyeti ile ilgili bilgiler kaydedildi. Entübe olan hastalardan doğumunun 72 saat sonrası BAL trakeal aspirat yöntemi ile alındı ve biyokimya tüpüne 2 cc kan alındı. Entübe olmayıp oksijen tedavisi alanlardan ise sadece biyokimya tüpüne 2 cc kan alındı.

Trakeal aspirasyon sıvısı almak için endotrakeal tüpün çapına uygun kateterler kullanıldı. Aspirasyonlar genel durumu iyi, stabil bebeklerden, rutin bakımları sırasında alındı. Aspirasyon öncesi 2-3 dakika %100 FiO<sub>2</sub> sağlandı. Ardından steril %0.9 serum fizyolojik entübasyon kateterinden içeri verildi. Maske balonla 3-4 kez elle solunum yaptırıldıktan sonra aspirasyon kateteri endotrakeal tüpün uzunluğundan 3-4 mm uzun olacak şekilde sokularak aspirasyon yapıldı. Ardından aspirasyon kateteri 0.5 ml steril %0.9 serum fizyolojikle yıkanarak içerik steril tüpe alındı.

Kan örnekleri ise umbilikal kateterizasyonu olan hastaların umbilikal veninden, olmayanların ise periferik damarlarından 2 cc miktarında biyokimya tüpüne alındı. Alındıktan sonra 3000 devirde 3-4 dk santrifüj edildi ve süpernatant kısmı steril tüpe aktarıldı. BAL ve kan örnekleri çalışma anına kadar -20 °C de bekletildi.

Hastalar doğumlarından itibaren bir ay süreyle takip edildi ve 28. gününden sonra hala oksijen ihtiyacı devam edenlerden kontrol kan ve BAL örnekleri yeniden alındı. Hastaların ventilatörden ayrılamayanlarından BAL ve 2cc kan örneği yeniden alındı, 28. gününde olup entübe olmaksızın oksijen tedavisi alanlardan sadece 2cc kan örneği yeniden alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 3-4 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Alınan örnekler çalışma anına kadar -20°C de bekletildi. 28.günde KAH gelişenlerin takipleri yapıldı ve postkonsepsiyonel 36. haftada olup oksijen tedavisi alanlar ve almayanlar belirlenerek gruplandırma yapıldı. Alınan tüm örnekler Human Gelsolin Elisa KİT (Wuhan EIAab Science Co., LTD) ile mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

## **Çalışma**

BAL örneklerinden partiküllü olanlar kısa santrifüj yapıp üst sıvıdan örnek alınır.

## **Hazırlık**

Wash buffer; 750 ml distile su eklenir.

Standart:1 ml sample diluent eklenir.50 ng/mL elde edilir.15 dk beklenir.B Sample diluent 0 standarttır.

Standartlar hazırlanırken 7 tüpe 500'er µl sample diluent eklenir ve 15 dk beklenir sonra bu karışımdan 500 µl alınıp ilk tüpe aktarılır 6. tüpe kadar aktarma işlemi devam eder. Sonuçta 1. tüpten itibaren sırasıyla 25 ng/mL, 12,5 ng/mL, 6,25 ng/mL, 3,12 ng/mL, 1,56 ng/mL, 0,78 ng/mL, konsantrasyonunda standartlar elde edilir.Son tüpteki (7.) sadece sample diluent içerir ve standart 0 kabul edilir.

Detection reagent A ve B Assay diluent A ve B ile 1/100 sulandırılır.

### **Prosedür**

Bütün solusyonlar hafifçe mix edilir. Kullanılmayacak stripler +4<sup>0</sup>C de bekletilir.

1-50µl standart, blank ve örnekler eklenir.

2-50µl detection A çalışma solusyonu hemen eklenir. Plate kaplanır. Plate hafifçe vurulur. 1 sa 37<sup>0</sup>C de bekler.

3-3 kez yıkama yapılır (400 µl) kurutma kağıdına plate ters konur.

4-100µl detection reagent B çalışma solusyonu eklenir.Plate kaplanır 45 dk 37<sup>0</sup>C de bekler.

5- 5 kez yıkama yapılır.

6- 90 µl substrat eklenir. Plate kaplanır.15-30 dk 37<sup>0</sup>C de kapalı ortamda bekler.

7-50 µl stop solusyon eklenir. Renk değişmezse plate hafifçe vurulur.

8- Örneklerin optik dansitesinin belirlenmesi için plate spektrofotometrede 450 nm de okunur.

### **Değerlendirme**

Standart eğri çizilmesi gereklidir.X eksenine standartların konsantrasyonları, Yeksenine optik dansiteleri işaretlenerek standart eğri çizilir.Örneklerdeki gelsolin miktarı ise standart eğri değerlendirilerek belirlenir.

### **İstatistik**

Veriler IBM SPSS Statistics 21.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda

normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 17'si kız 17'si erkek toplam 34 prematüre alındı. Prematürelerin doğum haftaları 23 haftadan 32 haftaya kadar değişiklik gösteriyordu. 23-27 hafta arasında 12 prematür, 28-32 hafta arasında 22 prematür hasta vardı.

Prematüreler doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldı, 6 hasta 500-750 gr, 12 hasta 751-1000 gr, 16 hasta 1001 -1500 gr arasındaydı.

Prematür hastaların takipleri sırasında 23'ünde KAH gelişti, ve bu hastaların tamamının ilk ve ikinci kan değerleri mevcuttu. 23 kronik akciğer hastasının 7'si eve oksijenli 14'ü oksijensiz taburcu edildi ve 2'si mekanik ventilatörden ayrılamadan ex oldu ve hastaların 15'inin 3. gün BAL, 4'ünün de 28. gün BAL değerleri mevcuttu. 34 hastanın 3. gün kan gelsolin değeri 1,53 ng/mL ( 1,21- 2,54 ), 28. güne göre KAH gelişen hastaların 28. gün kan gelsolin değeri 2,25 ng/mL (1,54 – 2,91) saptandı. Hastaların 3. gün BAL gelsolin değeri 0,34 ng/mL (0,14 – 0,57) ve 4 hastanın 28. gün BAL gelsolin değeri 0,29 ng/mL (0,09- 0,55) olarak saptandı.

Hastalardan ilk ve ikinci kan değerleri olanlar karşılaştırıldığında, 23 hastanın 3. gün kan gelsolin değeri 1,88 ng/mL (1,12 - 2,46), 28. gün kan gelsolin değeri 2,25 ng/mL (1,54 - 2,91) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.162$ ).

Hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında 3. gün kan gelsolin değeri kızlarda 1,42 ng/mL (1,11 – 2,29), erkeklerde 2,08 ng/mL (1,31 – 3,03) saptandı ve istatistiksel olarak kız ve erkeklerde 3. gün kan gelsolin değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.270$ ). Hastaların 28. gün kan gelsolin değeri kızlarda 2,25 ng/mL (1,34 – 2,89), erkeklerde 2,12 ng/mL (1,59 – 4,04) saptandı ve istatistiksel olarak kız ve erkeklerde 28. gün kan gelsolin değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.389$ ). Hastaların 3. gün BAL gelsolin değeri kızlarda 0,34 ng/mL (0,18 – 0,49),erkeklerde 0,35ng/mL (0,10 – 0,63) saptandı ve istatistiksel olarak kız ve erkeklerde 3. gün BAL gelsolin değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=1$ ).

**Tablo 4.** Cinsiyete göre kan ve BAL gelsolin düzeyleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	3. gün gelsolin (ng/ml)	28. gün gelsolin (ng/ml)	3. gün BAL gelsolin (ng/ml)
<b>Kız</b>	1,42 (1,11-2,29) n:17	2,25 (1,34 - 2,89) n:11	0,34 (0,18 – 0,49) n:9
<b>Erkek</b>	2,08 (1,31 – 3,03) n:17	2,12 (1,59 – 4,04) n:12	0,35 (0,10 – 0,63) n:6
<b>p</b>	0.270	0.389	1

Hastaların cinsiyetlerine göre ilk ve ikinci kan değerleri karşılaştırıldığında, kız olanların 3. gün kan gelsolin değeri 1,56 ng/mL (1,12 - 2,46), 28. gün kan gelsolin değeri 2,25 ng/mL (1,34 – 2,89) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.374$ ). Erkek olanların 3. gün kan gelsolin değeri 2,12 ng/mL (1,09 – 2,81), 28. gün kan gelsolin değeri 2,12 ng/mL (1,59 – 4,04) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.209$ ).

**Tablo 5.** Cinsiyete göre 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri

CİNSİYET	3. gün gelsolin (ng/ml)	28. gün gelsolin (ng/ml)	p
<b>KIZ (n:11)</b>	1,56 (1,12 – 2,46)	2,25 (1,34 – 2,89)	0.374
<b>ERKEK (n:12)</b>	2,12 (1,09 – 2,81)	2,12 (1,59 – 4,04)	0.209

Hastalar doğum haftalarına göre gruplandırıldığında 3. gün kan gelsolin değeri 23-27 hafta arasında doğanlarda 1,65ng/mL (1,17 – 2,63), 28-32 hafta arasında doğanlarda 1,53ng/mL (1,21 – 2,54) saptandı ve doğum haftasına göre 3. gün kan gelsolin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.928$ ). Haftalarına göre 28. gün kan gelsolin değeri 23-27 hafta arasındakilerde 2,41 ng/mL (1,81 – 3,33), 28-32 hafta arasındakilerde 1,76 ng/mL (1,41 - 2,93) saptandı ve doğum haftasına göre 28. gün kan gelsolin değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.345$ ). Haftalarına göre 3. gün BAL gelsolin değeri 23-27 hafta arasındakilerde 0,37 ng/mL (0,20 – 0,49), 28-32 hafta arasındakilerde 0,23 ng/mL (0,11 – 0,61) saptandı ve doğum haftasına göre 3. gün BAL gelsolin değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.643$ ).

Tablo 6. Doğum haftasına göre kan ve BAL gelsolin düzeyleri arasındaki ilişki

HAFTA	3. gün gelsolin (ng/ml)	28. gün gelsolin (ng/ml)	3. gün BAL gelsolin (ng/ml)
23-27	1,65 (1,17 – 2,63) n:12	2,41 (1,81 - 3,33) n:9	0,37 (0,20 – 0,49) n:8
28-32	1,53 (1,21 -2,54) n:22	1,76 (1,41 - 2,93) n:14	0,23 (0,11 – 0,61) n:7
<i>p</i>	0.928	0.345	0.643

Hastaların doğum haftasına göre ilk ve ikinci kan değerleri karşılaştırıldığında, 23-27 hafta arasında olanların 3. gün kan gelsolin değeri 1,88 ng/mL (0,95 – 2,55), 28. gün kan gelsolin değeri 2,41 ng/mL (1,81 – 3,33) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.173$ ). Doğum haftasına göre 28-32 hafta arasında olanların 3. gün kan gelsolin değeri 1,90 ng/mL (1,21 – 2,54), 28. gün kan gelsolin değeri 1,76 ng/mL (1,41 - 2,93) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.433$ ).

Tablo 7. Haftasına göre 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri

HAFTA	3. gün gelsolin (ng/ml)	28. gün gelsolin (ng/ml)	<i>p</i>
23-27 n:9	1,88 (0,95 – 2,55)	2,41 (1,81 – 3,33)	0.173
28-32 n:14	1,90 (1,21 – 2,54)	1,76 (1,41 – 2,93)	0.433

Hastalar doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında 3. gün kan gelsolin değeri 500-750 gr arasındakilerde 1,12 ng/mL (0,76 – 1,54), 751-1000 gr arasındakilerde 2,29 ng/mL (1,20 – 2,93), 1001-1500 gr arasındakilerde 1,53 ng/mL (1,27 – 2,34) saptandı ve doğum ağırlığına göre 3. gün kan gelsolin değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.067$ ). Doğum ağırlığına göre 28. gün kan gelsolin değeri 500-750 gr arasındakilerde 1,68 ng/mL (1,10 – 2,57), 751-1000 gr arasındakilerde 2,02 ng/mL (1,54 – 3,14), 1001-1500 gr arasındakilerde 2,41 ng/mL (1,61 – 3,54) saptandı ve doğum ağırlığına göre 28. gün kan gelsolin değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.463$ ). Doğum ağırlığına göre 3. gün BAL gelsolin değeri 500-750 gr arasındakilerde 0,23 ng/mL (0,11 – 0,40), 751-1000 gr arasındakilerde 0,34 ng/mL (0,19 – 0,67), 1001-1500 gr arasındakilerde 0,52 ng/mL (0,10 – 0,59) saptandı ve doğum ağırlığına göre 3. gün BAL gelsolin değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.582$ ).

Tablo 8. Doğum ağırlığına göre kan ve BAL gelsolin düzeyleri arasındaki ilişki

KİLO (gr)	3. gün gelsolin(ng/ml)	28. gün gelsolin(ng/ml)	3. gün BAL gelsolin(ng/ml)
500-750	1,12 (0,76 – 1,54) n:6	1,68 (1,10 – 2,57) n:4	0,23 (0,11 – 0,40) n:3
751-1000	2,29 (1,20 – 2,93) n:12	2,02 (1,54 – 3,14) n:10	0,34 (0,19 – 0,67) n:7
1001-1500	1,53 (1,27 – 2,34) n:16	2,41 (1,61 – 3,54) n:9	0,52 (0,10 – 0,59) n:5
<i>p</i>	0.067	0.463	0.582

Hastaların doğum ağırlığına göre ilk ve ikinci kan değerleri karşılaştırıldığında, 500-750 gr arasında olanların 3. gün kan gelsolin değeri 1,12 ng/mL (0,85 - 1,72), 28. gün kan gelsolin değeri 1,68 ng/mL (1,10 – 2,57) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.144$ ). Doğum ağırlığına göre 751-1000 gr arasında olanların 3. gün kan gelsolin değeri 2,29 ng/mL (1,12 – 3,54), 28. gün kan gelsolin değeri 2,02 ng/mL (1,54 – 3,14) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.445$ ). Doğum ağırlığına göre 1001-1500 gr arasında olanların 3. gün kan gelsolin değeri 1,63 ng/mL (1,36 – 2,34), 28. gün kan gelsolin değeri 2,41 ng/mL (1,61 - 3,54) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.374$ ).

Tablo 9. Doğum ağırlığına göre 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri

KİLO	3. gün gelsolin (ng/ml)	28. gün gelsolin (ng/ml)	<i>p</i>
<b>500-750 n:4</b>	1,12 (0,85 – 1,72)	1,68 (1,10 – 2,57)	0.144
<b>751-1000 n:10</b>	2,29 (1,12 – 3,54)	2,02 (1,54 – 3,14)	0.445
<b>1001-1500 n:9</b>	1,63 (1,36 – 2,34)	2,41 (1,61 – 3,54)	0.374

Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen hastaların 3. gün kan gelsolin değeri 1,38 ng/mL (1,05 - 2,21), postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişmeyen hastaların 3.gün kan gelsolin değeri 1,88 ng/mL (1,24-2,88), eksitus olan hastaların 3. gün kan gelsolin değeri 1,42 ng/mL (0,85-2,46) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.505$ ). Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişmeyen hastaların 28. gün kan gelsolin değeri 1,82 ng/mL (1,44 – 4,43), postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişmeyen hastaların 28.gün kan gelsolin değeri 2,26 ng/mL (1,58 -2,90) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.950$ ). Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen hastaların 3. gün BAL gelsolin değeri 0.40 ng/mL (0,21-0,56), 36. haftaya göre KAH gelişmeyenlerin 3. gün BAL gelsolin değeri 0,34 ng/mL (0,12-0,57) ve exitus olanları 0,23 ng/mL (0,11-0,69) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.807$ ).

Tablo 10. Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişenlerin diğer hastalarla gelsolin düzeyi açısından karşılaştırılması

	<b>3. gün gelsolin</b>	<b>28. gün gelsolin</b>	<b>3. gün BAL gelsolin</b>
<b>36.hf KAH (+)</b>	1,38 (1,05 – 2,21) n:9	1,82 (1,44 – 4,43) n:9	0,40 (0,21–,56) n:5
<b>36.hf KAH (-)</b>	1,88 (1,24 -2,88) n:21	2,26 (1,58–2,90) n:14	0,34 (0,12–,57) n:7
<b>ex</b>	1,42 (0,85-2,46) n:4		0,23 (0,11-,69) n:3
<b>p</b>	0.505	0.950	0.807

İlk ve ikinci kanı olan hastalardan postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen hastaların 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri karşılaştırıldığında 3. gün kan gelsolin değeri 1,38 ng/mL (1,05 - 2,21), 28. gün kan gelsolin değeri 1,82 ng/mL (1,44 – 4,43) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.021$ ). Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişmeyen hastaların 3. ve 28. gün kan gelsolin değerleri karşılaştırıldığında 3. gün kan gelsolin değeri 2,14 ng/mL (1,29 - 2,83), 28. gün kan gelsolin değeri 2,26 ng/mL (1,58 – 2,90) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.975$ ).

Tablo 11. Postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişenlerin ve gelişmeyenlerin 3. ve 28. gün gelsolin düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>3. gün gelsolin</b>	<b>28. gün gelsolin</b>	<b>p</b>
<b>36.hf KAH (+) n:9</b>	1,38 (1,05 – 2,21)	1,82 (1,44 – 4,43)	0.021
<b>36.hf KAH (-) n:14</b>	2,14 (1,29 -2,83)	2,26 (1,58–2,90)	0.975

## 5. TARTIŞMA

Tüm dünyada gebeliklerin %9,6'sı preterm doğumla sonuçlanmaktadır ve preterm doğumlar yenidoğan ölümlerinin major sebebidir. Preterm doğumlar aynı zamanda serebral palsi, bilişsel bozukluklar, körlük, sağırılık, yenidoğan yoğun bakımdaki solunum yolu hastalıkları ve komplikasyonları gibi durumları içeren yenidoğan morbiditesinin de major sebebini oluşturmaktadır (115).

Son yirmi yılda steroid kullanımı, surfaktan tedavisi, yeni ventilatör stratejileri, agresif PDA kapatma tedavileri gibi perinatal bakımdaki gelişmeler preterm yenidoğanların yaşatılmasında artışa neden olmuştur. Bu artış KAH sıklığını da artırmıştır. Amerikada 2009 yılında tek canlı doğumların %1,6' sını çok erken (<32hf) doğmuştur, %1,1 'i çok düşük ağırlıklıdır (<1500 gr), ve 1500 gr' ın altındaki prematurelerin %25'inden fazlasında KAH gelişmiştir. Yıllık 10000 yenidoğanda KAH gelişmiştir (116).

Amerikada KAH geliştirme insidansı 36. haftada oksijen ihtiyacına göre tanımlandığında 1000 gr' ın altında doğanlarda %30, >1250 gr'ın üzerindeki veya en az 30. gestasyon haftasındaki prematürelere %7 olarak saptanmıştır (117).

Atalay D ve ark. (118) İstanbul'da yenidoğan yoğun bakımdaki çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve kısa dönem sonuçlar ile ilgili yaptıkları çalışmada KAH insidansını %24 olarak saptamışlardır (118).

Bu çalışmada ise 36. haftada oksijen ihtiyacı olan veya eve oksijen tedavisi ile gönderilen prematürelere oranı diğer çalışmalarla uyumlu olarak %26 saptandı.

Ventilasyon ve oksijen verilmesi gibi postnatal tedaviler akciğerdeki enflamasyonu tetikler. İnflamatuvar sitokinlerden IL 1 $\beta$ 'nin amniyotik sıvıda veya postnatal akciğerlerde artması KAH gelişimiyle alakalıdır. Bitransgenik farelere doksisisiklin verilerek IL 1 $\beta$  artışı oluşturulmuş ve IL 1 $\beta$  aşırı ekspresyonunun psodoglandüler fazdan alveoler faza kadar KAH'a benzer akciğer enflamasyonu, alveoler gelişimde duraksama, havayolunun yeniden şekillenmesi, zayıf postnatal gelişim ve mortalitede artma ile karakterize akciğer hastalığına neden olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Moss ve arkadaşları fetal kuzuların intraamniyotik endotoksin uygulanmasının erken kanalikuler fazda alveol sayısında azalma oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar akciğer gelişiminin erken sakküler evrede olduğu 23-27 haftalarda doğan infantlarda KAH riskinin daha fazla olduğu ve akciğer gelişiminin geç sakküler ve alveolar evrede olduğu 32 haftalık ve üzerinde olan infantlarda daha az olduğu yönündeki bilgileri desteklemektedir (119). Bizim çalışmamızdaki KAH gelişen hastaların tamamı  $\leq$  32 hafta idi.

KAH'lı preterm infantların havayolunda ve pulmoner interstisyumunda hasarlayıcı enflamasyonu tetikleyen additif ve sinerjistik etkili pek çok risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu enflamatuvar cevap nötrofil ve makrofajların artışına ve proenflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olur. Proenflamatuvar sitokinler, toksik oksijen radikalleri, lipid mediatörler ve proteazlar akut akciğer hasarından sorumlu olabilir. Pro ve antienflamatuvar faktörler arasındaki dengesizlik KAH'lı prematürelere normal alveolarizasyonu ve pulmoner vasküler gelişimi etkiler (30).

Gelsolin aktin bağlayıcı ve aktin parçalayıcı proteindir. Sitoplazmik gelsolin bakteriyel lipopolisakkaritler ve ATP'yi bağlayarak antibakteriyel ve antienflamatuvar özellikler gösterir. Plazma gelsolinin, antioksidan ve anti apoptotik özellikleri vardır (57).

Mounzer ve ark (9) major travmalı erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada kontrol grubunda plazma gelsolin konsantrasyonu yüksek, hasta grupta düşük saptamışlardır. ARDS'si olmayan hastalarda plazma gelsolin konsantrasyonu, ARDS'si olanlara göre daha yüksek bulunmuş ve major travmalı hastalarda plazma gelsolin düzeyinin erken prognostik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (9).



Wang ve ark (8) sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada plasma gelsolin düzeyinin sağlıklı kontrol grubunda yüksek, ağır sepsisli hastalarda çok düşük olduğunu saptamışlar ve ağır sepsiste plasma gelsolinin önemli bir belirteç olabileceğini ve gelsolin düzeylerindeki artışın klinik iyileşme ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (8).

Literatüre bakıldığında romatoid artrit, multipl skleroz, iskemik inme, enfeksiyon hastalıkları gibi birçok hastalıkta gelsolin düzeyi ile ilgili çalışma yapılmıştır ve düşük gelsolin düzeyinin yüksek mortalite oranı, hastanede uzun süre yatış ve yoğun bakımda uzun süre ventilatör tedavisi alma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Gelsolin düzeyinin iyileşenlerde arttığı saptanmıştır.

Maniatis AN ve ark (10) yaptığı çalışmada, gelsolin eksprese eden fareler ile gelsolin eksprese edemeyen farelere mekanik ventilasyon uygulanmış ve gelsolin eksprese edemeyen farelerin ventilatör ilişkili akciğer hasarından korunduğu görülmüştür. Gelsolinin genetik ablasyonu ödem oluşumunu azaltarak, akciğer hasarını azaltarak, nötrofil infiltrasyonunu bozarak, enflamatuvar cevabı ortadan kaldırarak, epitelyal apoptozu azaltarak VIAH'dan koruduğu belirtilmiştir. Gelsolin yokluğunda VIAH' dan korunmanın azalmış epitelyal apoptoz ve bozulmuş nötrofil infiltrasyonu ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (10).

Bu çalışmada, birçok hastalıkta prognostik belirteç olarak rolü olabileceği belirtilen ve VIAH patogenezinde rolü olduğu gösterilen gelsolinin KAH gelişimindeki rolü incelendi. Gelsolin düzeyinin daha öncede belirtildiği gibi bir çok hastalıkta değiştiği bilindiği için, konjenital kalp hastalığı olan, sepsis, doğum travması, cerrahi operasyon geçiren, doğumsal anomalisi olan veya sendromik olan prematürelere gelsolin düzeyini etkileyebileceği düşüncesiyle çalışmaya alınmadı. Bu çalışmadaki hastaların kanları doğumdan sonra 3. günde alındı. Hastaların kanlarının 3. günde alınmasının nedeni yenidoğanlarda özellikle RDS'li hastalarda görülen pulmoner ödemin sonuçları etkileyebileceği düşüncesi idi.

Janmey P. A, Lind S.E ve ark. (120) yaptığı çalışmada, memelilerin kanlarında gelsolin konsantrasyonunun 200-300 µg/mL olduğu saptanmıştır (120). Ancak yenidoğanların kan gelsolin konsantrasyonları hakkında yayınlanmış veri bulunmamaktadır.

Hastaların 3. ve 28. gün kan gelsolin, 3. gün BAL gelsolin değerleri cinsiyete ve hastaların vücut ağırlıklarına göre karşılaştırıldığında cinsiyetler ve ağırlıklar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Hastaların 3.ve 28. gün kan gelsolin, 3. gün BAL gelsolin değerleri doğum haftasına göre karşılaştırıldığında doğum haftası arttıkça gelsolin değerlerinde artış olmadığı saptandı. KAH gelişen prematürelere cinsiyet, doğum ağırlığı ve doğum haftaları ve gelsolin düzeyleri arasındaki ilişki üzerine çalışma olmadığı için bu değerler ile ilgili yorum yapılamadı ancak cinsiyet, doğum ağırlığıve doğum haftası ile gelsolin düzeyleri arasında istatistiki ilişki olmaması nedeniyle plazma gelsolin düzeylerinin bu parametrelerden etkilenmediği düşünüldü.

Bu çalışmada 3. gün plazma gelsolin düzeyi postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen prematürelere 1,38 olup, postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişmeyen prematürelere 1,88 saptandı aralarında istatistiki olarak bir ilişki olmamasına rağmen 3. gün plazma gelsolin düzeyi 36. haftaya göre KAH gelişen prematürelere belirgin olarak düşük saptandı.

DiNubile MJ. ve ark (121) 32 haftadan küçük ve 500-1250 gr arasında doğan ve 3 hafta ventilatör tedavisi alan hastaların ilk 7 güne kadar Nitrik Oksit çalışması için topladıkları kanlarından gelsolin düzeyi çalışmışlar ve postkonsepsiyonel 36. haftada KAH gelişen ve exitus olan hastalarda kan gelsolin düzeyinin, postkonsepsiyonel 36. haftada KAH gelişmeyen hastalara göre istatistiki olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir(121).

Christofidou-Solomidou M ve ark (94) yaptıkları çalışmada farelere %95 'in üzerinde oksijen vererek hiperoksik akciğer hasarı oluşturmuşlardır. İlk 24 saatte oksijen alan ve almayan grupta gelsolin düzeyleri benzer iken 48 saatten sonra oksijen alan ve hiperoksik akciğer hasarı gelişen farelerde plazma gelsolin düzeylerinin belirgin şekilde düştüğünü göstermişlerdir(94).

Yapılan bir çalışmada tek doz radyoterapi verildikten kısa bir süre sonra makroskopik akciğer hasarı oluşmadan önce plazma gelsolin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (9). Benzer şekilde allojenik kemik iliği nakli sonrası interstisyel pnömoni gelişen olgularda plazma gelsolin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (122).Bu çalışmalarda düşük gelsolin düzeylerinin akut akciğer hasarının göstergesi olabileceğini ileri

sürmüşlerdir. Hasar sırasında ölen hücrelerden salınan aktin, pulmoner endotele toksik olabileceği ve akciğerdeki mikrosirkülasyonu tıkayacağı için akut dönemde ortama aktin bağlayıcı protein olan gelsolin salındığını ve aktini bağlayarak hızla dolaşımdan uzaklaştığını ve böylece gelsolin düzeyinin akciğer hasarında düştüğünü belirtmişlerdir (94).

Christofidou M ve ark (113) yaptıkları bir başka hayvan deneyinde hiperoksik akciğer hasarına maruz kalan farelerin bir grubuna rekombinant human gelsolin bir grubuna da albumin vermişlerdir. Intra venöz gelsolin verilmesinin alveolar kapiller kaçağı ve hiperoksik akciğer hasarındaki karakteristik akut inflamatuvar cevabı azalttığını göstermişlerdir. Bazal gelsolin değerlerinde %50'lik bir artış sağlandığında kısmi koruyucu etki elde etmişlerdir (113).

Bizim çalışmamızdaki KAH gelişen hastalardaki başlangıçtaki plazma gelsolin düzeyindeki düşüklük prematürenin KAH gelişiminde gelsolinin rolü olabileceğini desteklemektedir.

İlginç olarak plazma gelsolin düşüklüğü hiperoksik akciğer hasarı, KAH, kemik iliği nakli ilişkili interstisyel pnömoni, radyoterapi ilişkili akciğer hasarı ve ARDS ile ilişkili olmasına rağmen yapılan çalışmalarda gelsolin üretmeyen farelerde ventilatör ilişkili akciğer hasarının oluşmadığı gösterilmiştir. Bu durumun azalmış epitelyal apoptoz ve bozulmuş nötrofil kemotaksisi nedeniyle olabileceği öne sürülmüştür.

Oikonomou N ve ark (100) bleomisin ile indüklenerek pulmoner enflamasyon ve fibrozis oluşturulan hayvan çalışmasında gelsolin üretemeyen fareler ile gelsolin üretebilen farelere bleomisin enjekte edilerek pulmoner fibrozis oluşturulmuş, gelsolin üretebilen farelerde bleomisin enjeksiyonu sonrasında parenkime diffüz bir şekilde yayılan progresif subplevral/peribronşial pulmoner enflamasyon olduğu, gelsolin üretemeyen farelerin ise normal akciğer yapısında olduğu, bu farelerde enflamasyonun ve kollajen birikiminin olmadığı saptanmıştır (100). Bu çalışmada da postkonsepsiyonel 36. haftada KAH olan prematürelere kan gelsolin düzeylerinde saptanan artışın, gelsolinin akciğerde enflamasyonu ve fibrozisi tetikleyerek kronik akciğer gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Oikonomou N ve ark (100) yaptığı çalışmada, gelsolinin pulmoner enflamasyon ve fibrozis gelişimindeki olası rolü araştırılmış, idiyopatik pulmoner fibroz/klasik interstisyel pnomoni ve fibrotik nonspesifik interstisyel pnomonili hastalardaki akciğer doku örneklerinde gelsolin ekspresyonunda önemli bir yükselme görülürken normal akciğer doku örneklerinde gelsolinin nerdeyse hiç olmadığı tespit edilmiştir (100). İnsanlarda yapılan bu çalışmada tanı amaçlı alınan akciğer biyopsileri geriye dönük incelendiği için plazma gelsolin düzeyleri ile doku gelsolin düzeyleri arasındaki bir ilişkiden bahsedilememiştir. Ancak hayvan deneylerinde gelsolin üretemeyen farelere gelsolin verildikten sonra akciğer hasarı oluşması gelsolinin varlığının da akciğer hasarı gelişmesi için gerekli olduğu fikrini desteklemektedir. Bu bulgular başlangıçta KAH gelişen hastalardaki gelsolin düşüklüğü ile çelişmektedir. Ancak Becker ve ark (104) gelsolin üretemeyen farelerde görülen pulmoner iskemi hasarının pulmoner endotelyumda artmış permeabilite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (104).

Bizim çalışmamızda da akciğer dokusundaki gelsolin düzeyini gösterebileceği düşüncesiyle BAL gelsolin düzeyine bakıldı. 3. gün BAL gelsolin değeri 0,34 ng/mL ve 4 hastanın 28. gün BAL gelsolin değeri 0,29 ng/mL olarak saptandı. 28. gün BAL gelsolin değeri 4 hastada ölçüldüğü için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Postkonsepsiyonel 36. haftada KAH gelişen hastalardaki 3. gün BAL gelsolin değeri ile KAH gelişmeyenler ve exitus olanlardaki 3. gün BAL gelsolin değeri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Farelerde iskemik beyin hasarının gelsolin üretemeyen farelerde gelsolin üretebilen farelere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (123). Gelsolin üretemeyen hastalarda karaciğer fibrozisi daha belirgindir (124). Tüm bunlar vasküler bariyer fonksiyonlarının idamesinde gelsolinin rolü olduğunu desteklemektedir.

Tüm bu bulgular hastalıkların etyopatogenezleri farklı olduğu için çeşitli hasta gruplarında gelsolin yokluğunun farklı sonuçlara neden olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada 3. gün kan gelsolin düzeylerine bakıldığı zaman postkonsepsiyonel 36. haftada KAH gelişen hastalardaki değer 1,38 ng/mL, exitus olan hastalardaki değer 1,42 ng/mL postkonsepsiyonel 36. haftada KAH gelişmeyen hastaların kan gelsolin değeri ise 1,88 ng/mL idi ve diğerleriyle karşılaştırılınca istatistiki olarak aralarında fark

olmasa bile en yüksektir ve bu durum başlangıçta gelsolin değerindeki yüksekliğin KAH gelişimine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. 28. güne göre gelsolin düzeyini postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen prematürelere 1,82 ng/mL, postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişmeyen prematürelere 2,26 ng/mL saptadık. 3. gün kan gelsolin değerleri ile karşılaştırıldığında postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen prematürelere bu değerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu görüldü. Bunun sebebi KAH'ın kronik bir süreçte gelişmesi ve KAH gelişen hastalarda gelsolin düzeyindeki düşüş akut dönemde oluşsa bile kronik süreçte tekrar KAH gelişmeyen hastaların seviyelerine yükselmesi olabilir. 28.gün gelsolin değeri postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişmeyen prematürelere sabit kalsa bile postkonsepsiyonel 36. haftaya göre KAH gelişen prematürelere plazma gelsolin düzeyinde artış gözlenmiştir. Bu durum ortaya çıkan aktini ortamdan uzaklaştırmak için gelsolinin daha fazla salındığını düşündürmektedir.

Gelsolinin pek çok hastalığındaki rolü araştırılmıştır ve kronik akciğer hastalığının etyopatogenezindeki gelsolinin etkilerini gösterebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Plazma gelsolin düşüklüğüne prematürene KAH gelişiminin erken bir belirteci olabileceğı ve belkide gelsolin tedavisinin KAH gelişimini önleyebileceğı düşünölmüştür.
2. Plazma gelsolin değeri postkosepsiyonel yaş, cinsiyet ve doğum ağırlığı arasında artış göstermemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gleason CA, Devaskar SU. Avery's diseases of the newborn. In:Keller RL,Ballard RA (eds), Broncopulmonary dysplasia ( 9.th ed). Elsevier Saunders, United States of America 2012, 358-671.
2. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 357–368.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1723-1729.
4. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE,First LR,Gershon AA. Rudolph's Pediatrics (22.nd ed). McGraw-Hill, New York 2011.
5. Cohen TS, Bucki R, Byfield FJ, Ciccarelli NJ, Rosenberg B, DiNubile MJ. Therapeutic potential of plasma gelsolin administration in a rat model of sepsis. Cytokine 2011 ; 54 :235-238.
6. Nag S, Ma Q, Wang H, Chumnarnsilpa S, Lee WL, Larsson M. Ca<sup>2+</sup> binding by domain 2 plays a critical role in the activation and stabilization of gelsolin. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106:13713–13718.
7. Li GH, Arora PD, Chen Y, McCulloch CA, Liu P. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases.Med Res Rev 2010;32:999-1025.
8. Wang H, Cheng B, Chen Q, Wu S, Lv C, Xie G. Time course of plasma gelsolin concentrations during severe sepsis in critically ill surgical patients. Crit Care 2008;12:106.
9. Mounzer KC, Moncure M, Smith YR, Dinubile MJ. Relationship of admission plasma gelsolin levels to clinical outcomes in patients after major trauma. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1673–1681.

10. Maniatis NA, Harokopos V, Thanassopoulou A, Oikonomou N, Mersinias V, Witke W. A critical role for gelsolin in ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:426–432.
11. Kliegman RM, Stanton BF, Schor FN, Geme JW St, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics* (19.ed). Elsevier Saunders, Philadelphia 2011.
12. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.
13. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128:470-478.
14. Akdağ A, Uraş N, Dilmen U. Bronkopulmoner displaziye güncel yaklaşım. *Turkish J Pediatr Dis* 2012;6:185-192.
15. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353–1360.
16. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
17. Taşkın E, Özlü F, Özcan K, Satar M, Yapıcıoğlu H, Narlı N. Bronkopulmoner displazide yeni gelişmeler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2008;22:245-254.
18. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003;8:1-8.
19. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial: I. Primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310
20. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003;8:39-49.



21. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1307-1317.
22. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *Pediatr. JOURNAL* 2000;136:466-472.
23. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003; 8: 19-27.
24. Haataja R, Rova M, Marttila R, Hallman M. TDT analysis of surfactant protein B gene intron 4 deletion variants in Finnish preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *ATS 2005 International Conference*, 2005, May 20–25
25. Makri V, Hospes B, Stoll-Becker S, Borkhardt A, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome?. *Eur J Pediatr* 2002;161:604–608.
26. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Legutko M, Pietrzyk JJ. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2008;64:682–688.
27. Moss TJ, Newnham JP, Willett KE, Kramer BW, Jobe AH, Ikegami M. Early gestational intra-amniotic endotoxin: lung function, surfactant, and morphometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:805-811.
28. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994;93:712-718.

29. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1 and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1971-1980.
30. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:29-38.
31. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer D et al. Elastase and  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983;72:656-666.
32. 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.
33. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi; tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
34. Harding R, Hooper SB. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *J Appl Physiol* 1996;81:209–224.
35. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Biol Neonate* 1998;74:21-28.
36. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:9–17.
37. Kallapur SG, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Jobe AH, Ikegami M, et al. Maternal glucocorticoids increase endotoxin-induced lung inflammation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:633–42.
38. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:942-949.

39. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate* 1980;38:96-105.
40. Varsila E, Hallman M, Venge P, Andersson S. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 1995;67:167-171.
41. Dağoğlu T, Ovalı F. *Neonatoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2000.
42. Nieves FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr* 2002;41:77-85.
43. Poets CF, Southall DP. Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics* 1994 ;93:737-746.
44. Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:149-153.
45. Fan LL, Voyles JB. Determination of inspired oxygen delivered by nasal cannula in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1983;103:923-925.
46. Billeaud C, Piedboeuf B, Chessex P. Energy expenditure and severity of respiratory disease in very low birth weight infants receiving long-term ventilatory support. *J Pediatr* 1992;120:461-464.
47. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2099–2107.
48. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006;355:354–364.
49. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-1065.

50. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003;8:83-91.
51. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344:95-101.
52. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Chronic lung disease in newborns. *Indian J Pediatr* 2008;75:369-376.
53. Osborn TM, Verdrengh M, Stossel TP, Tarkowski A, Bokarewa M. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:117.
54. Peddada N, Sagar A, Ashish, Garg R. Plasma gelsolin: A general prognostic marker of health. *Medical Hypotheses* 2012;78:203-210.
55. Vouyiouklis DA, Brophy PJ. A novel gelsolin isoform expressed by oligodendrocytes in the central nervous system. *J Neurochem.* 1997;69:995–1005.
56. Kwiatkowski DJ, Mehl R, Izumo S, Nadal GB, Yin HL. Muscle is the major source of plasma gelsolin. *J Biol Chem* 1988;263:8239-8243.
57. Sadzinsky A, Kurek K, Kononczuk T, Zendzian-Piotrowska M. Gelsolin-variety of structure and functions. *Postepy Hig Med Dosw* 2010;64:303-309.
58. Kwiatkowski DJ. Predominant induction of gelsolin and actin-binding protein during myeloid differentiation. *J Biol Chem* 1988;263:13857–13862.
59. Chaponnier C, Gabbiani G. Gelsolin modulation in epithelial and stromal cells of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 1989;134:597–603.
60. Smith DB, Janmey PA, Herbert TJ, Lind SE. Quantitative measurement of plasma gelsolin and its incorporation into fibrin clots. *J Lab Clin Med* 1987;110:189–195.

61. Sezen D, Bongiovanni AM, Gelber S, Perni U, Hutson JM, Skupski D, et al. Gelsolin downregulates lipopolysaccharide-induced intraamniotic tumor necrosis factor- $\alpha$  production in the midtrimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:191
62. Ohnishi M, Matsumoto T, Nagashio R, Kageyama T, Utsuki S, Oka H et al. Proteomics of tumor-specific proteins in cerebrospinal fluid of patients with astrocytoma: Usefulness of gelsolin protein. *Pathol Int* 2009;59:797–803.
63. Yin HL, Stossel TP. Control of cytoplasmic actin gel-sol transformation by gelsolin, a calciumdependent regulatory protein. *Nature* 1979;281:583–586.
64. Meerschaert K, De Corte V, De Ville Y, Vandekerckhove J, Gettemans J. Gelsolin and functionally similar actin-binding proteins are regulated by lysophosphatidic acid. *EMBO J* 1998;17:5923–5932.
65. Ashish, Paine MS, Perryman PB, Yang L, Yin HL, Krueger JK. Global structure changes associated with  $\text{Ca}^{2+}$  activation of full-length human plasma gelsolin. *J Biol Chem* 2007;282:25884–25892.
66. Kiselar JG, Janmey PA, Almo SC, Chance MR. Structural analysis of gelsolin using synchrotron protein footprinting. *Mol Cell Proteomics* 2003;2:1120–1132.
67. Kiselar JG, Janmey PA, Almo SC, Chance MR. Visualizing the  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent activation of gelsolin by using synchrotron footprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3942–3947.
68. Lee WM, Galbraith RM. The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity. *N Engl J Med* 1992;326:1335–1341.
69. Silacci P, Mazzolai L, Gauci C, Stergiopoulos N, Yin HL, Hayoz D. Gelsolin superfamily proteins: Key regulators of cellular functions. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2614–2623.
70. Kass SU, Pruss D, Wolffe AP. How does DNA methylation repress transcription? *Trends Genet* 1997;13:444–449.

71. Roth SY, Allis CD. Histone acetylation and chromatin assembly: A single escort, multiple dances? *Cell* 1996;87:5–8.
72. Mielnicki LM, Ying AM, Head KL, Asch HL, Asch BB. Epigenetic regulation of gelsolin ekspression in human breast cancer cells. *Exp Cell Res* 1999;249:161–176.
73. Hoshikawa Y, Kwon HJ, Yoshida M, Horinouchi S, Beppu T. Trichostatin A induces morphological changes and gelsolin ekspression by inhibiting histone deacetylase in human carcinoma cell lines. *Exp Cell Res* 1994;214:189–197.
74. Kwon HJ, Yoshida M, Nagaoka R, Obinata T, Beppu T, Horinouchi S. Suppression of morphological transformation by radicicol is accompanied by enhanced gelsolin ekspression. *Oncogene* 1997;15:2625–2631.
75. Noske A, Denkert C, Schober H, Sers C, Zhumabayeva B, Weichert W et al. Loss of gelsolin ekspression in human ovarian carcinomas. *Eur J Cancer* 2005;41: 461–469.
76. Liu A, Muggironi M, Marin-Husstege M, Casaccia-Bonnel P. Oligodendrocyte process outgrowth in vitro is modulated by epigenetic regulation of cytoskeletal severing proteins. *Glia* 2003;44:264–274.
77. Eun DW, Ahn SH, You JS, Park JW, Lee EK, Lee HN et al. PKCepsilon is essential for gelsolin ekspression by histone deacetylase inhibitor apicidin in human cervix cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:769–775.
78. Kothakota S, Azuma T, Reinhard C, Klippel A, Tang J, Chu K et al. Caspase-3-generated fragment of gelsolin: Effector of morphological change in apoptosis. *Science* 1997;278:294–298.
79. Koya RC, Fujita H, Shimizu S, Ohtsu M, Takimoto M, Tsujimoto Y et al. Gelsolin inhibits apoptosis by blocking mitochondrial membrane potential loss and cytochrome c release. *J Biol Chem* 2000;275:15343–15349.

80. Nishio R, Matsumori A. Gelsolin and cardiac myocyte apoptosis: A new target in the treatment of post infarction remodelling. *Circ Res.* 2009;104:829-831.
81. Turner T, Chen P, Goodly LJ, Wells A. EGF receptor signaling enhances in vivo invasiveness of DU-145 human prostate carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1996;14:409-418.
82. Thor AD, Edgerton SM, Liu S, Moore DH, Kwiatkowski DJ. Gelsolin as a negative prognostic factor and effector of motility in erbB-2-positive epidermal growth factor receptor positive breast cancers. *Clin Cancer Res* 2001;7:2415-2424.
83. Chen P, Murphy-Ullrich JE, Wells A. A role for gelsolin in actuating epidermal growth factor receptor-mediated cell motility. *J Cell Biol* 1996;134:689-698.
84. Malliri A, Symons M, Hennigan RF, Hurlstone AF, Lamb RF, Wheeler T et al. The transcription factor AP-1 is required for EGF-induced activation of rho-like GTPases, cytoskeletal rearrangements, motility, and in vitro invasion of A431 cells. *J Cell Biol* 1998;143: 1087-1099.
85. Azuma T, Witke W, Stossel TP, Hartwig JH, Kwiatkowski DJ. Gelsolin is a downstream effector of rac for fibroblast motility. *EMBO J* 1998;17:1362-1370.
86. De Corte V, Bruyneel E, Boucherie C, Mareel M, Vandekerckhove J, Gettemans J. Gelsolin-induced epithelial cell invasion is dependent on Ras-Rac signaling. *EMBO J* 2002;21:6781-6790.
87. Sun H, Lin K, Yin HL. Gelsolin modulates phospholipase C activity in vivo through phospholipid binding. *J Cell Biol* 1997;138:811-820.
88. Yin HL, Albrecht JH, Fattoum A. Identification of gelsolin, a Ca<sup>2+</sup>-dependent regulatory protein of actin gel-sol transformation, and its intracellular distribution in a variety of cells and tissues. *J Cell Biol* 1981;91:901-906.

89. Arora PD, Glogauer M, Kapus A, Kwiatkowski DJ, McCulloch CA. Gelsolin mediates collagen phagocytosis through a rac-dependent step. *Mol Biol Cell* 2004;15:588–599.
90. Arora PD, Janmey PA, McCulloch CA. A role for gelsolin in stress fiber-dependent cell contraction. *Exp Cell Res* 1999;250:155–167.
91. Serrander L, Skarman P, Rasmussen B, Witke W, Lew DP, Krause KH et al. Selective inhibition of IgG-mediated phagocytosis in gelsolin-deficient murine neutrophils. *J Immunol* 2000;165:2451–2457.
92. Witke W, Li W, Kwiatkowski DJ, Southwick FS. Comparisons of CapG and gelsolin-null macrophages: Demonstration of a unique role for CapG in receptor-mediated ruffling, phagocytosis, and vesicle rocketing. *J Cell Biol* 2001;154:775–784.
93. Suhler E, Lin W, Yin HL, Lee WM. Decreased plasma gelsolin concentrations in acute liver failure, myocardial infarction, septic shock, and myonecrosis. *Crit Care Med* 1997;25: 594–598.
94. Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Solomides CC, Muzykantov VR, Machtay M, Albelda SM et al. Changes in plasma gelsolin concentration during acute oxidant lung injury in mice. *Lung* 2002;180:91–104.
95. Lee PS, Waxman AB, Cotich KL, Chung SW, Perrella MA, Stossel TP. Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:849–855.
96. DiNubile MJ, Stossel TP, Ljunghusen OC, Ferrara JL, Antin JH. Prognostic implications of declining plasma gelsolin levels after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:4367–4371.



97. Rithidech KN, Honikel L, Milazzo M, Madigan D, Troxell R, Krupp LB. Protein ekspression profiles in pediatric multiple sclerosis: Potential biomarkers. *Mult Scler* 2009;15:455–464.
98. McDonagh B, Sheehan D. Effect of oxidative stress on protein thiols in the blue mussel *Mytilus edulis*: Proteomic identification of target proteins. *Proteomics* 2007;7:3395–3403.
99. Li GH, Shi Y, Chen Y, Sun M, Sader S, Maekawa Y et al Gelsolin regulates cardiac remodeling after myocardial infarction through DNase I-mediated apoptosis. *Circ Res* 2009;104:896–904.
100. Oikonomou N, Thanasopoulou A, Tzouveleki A, Harokopos V, Paparountas T, Nikitopoulou I et al. Gelsolin ekspression is necessary for the development of modelled pulmonary inflammation and fibrosis. *Thorax* 2009;64:467–475.
101. Bar S, Daeffler L, Rommelaere J, Nuesch JP. Vesicular egress of non-enveloped lytic parvoviruses depends on gelsolin functioning. *PLoS Pathog* 2008;4:1-11
102. Lind SE, Smith DB, Janmey PA, Stossel TP. Role of plasma gelsolin and the vitamin D-binding protein in clearing actin from the circulation. *J Clin Invest* 1986;78:736–742.
103. Vasconcellos CA, Allen PG, Wohl ME, Drazen JM, Janmey PA, Stossel TP. Reduction in viscosity of cystic fibrosis sputum in vitro by gelsolin. *Science* 1994;263:969-971.
104. Becker PM, Kazi AA, Wadgaonkar R, Pearse DB, Kwiatkowski D, Garcia JG. Pulmonary vascular permeability and ischemic injury in gelsolin-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:478–484.
105. Witke W, Sharpe AH, Hartwig JH, Azuma T, Stossel TP, Kwiatkowski DJ. Hemostatic, inflammatory, and fibroblast responses are blunted in mice lacking gelsolin. *Cell* 1995;81:41–51.

106. Bucki R, Georges PC, Espinassous Q, Funaki M, Pastore JJ, Chaby R et al. Inactivation of endotoxin by human plasma gelsolin. *Biochemistry* 2005;44:9590–9597.
107. Bucki R, Byfield FJ, Kulakowska A, McCormick ME, Drozdowski W, Namiot Z et al. Extracellular gelsolin binds lipoteichoic acid and modulates cellular response to proinflammatory bacterial wall components. *J Immunol* 2008;181:4936–4944.
108. Goetzl EJ, Lee H, Azuma T, Stossel TP, Turck CW, Karliner JS. Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 2000;275:14573–14578.
109. Osborn TM, Dahlgren C, Hartwig JH, Stossel TP. Modifications of cellular responses to lysophosphatidic acid and platelet-activating factor by plasma gelsolin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:1323–1330.
110. Lind SE, Janmey PA. Human plasma gelsolin binds to fibronectin. *J Biol Chem* 1984;259:13262–13266.
111. Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T et al. Plasma gelsolin facilitates interaction between beta (2) glycoprotein I and alpha5beta1 integrin. *J Cell Mol Med* 2011 Jan;15:141-151.
112. Aidinis V, Carninci P, Armaka M, Witke W, Harokopos V, Pavelka N et al. Cytoskeletal rearrangements in synovial fibroblasts as a novel pathophysiological determinant of modeled rheumatoid arthritis. *PLoS Genet* 2005;1:455-466
113. Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Solomides CC, Christie JD, Stossel TP, Goelz S et al. Recombinant plasma gelsolin diminishes the acute inflammatory response to hyperoxia in mice. *J Investig Med* 2002;50:54–60.
114. Rothenbach PA, Dahl B, Schwartz JJ, O’Keefe GE, Yamamoto M, Lee WM et al. Recombinant plasma gelsolin infusion attenuates burn-induced pulmonary microvascular dysfunction. *J Appl Physiol* 2004;96:25–31.

115. Tough SC. Preterm Birth and Healthy Outcomes Team: the science and strategy of team-based investigation. *Tough BMC Pregnancy and Childbirth* 2013;13:1.
116. Popova AP. Mechanisms of bronchopulmonary dysplasia. *J cell commun signal* 2013;7:119-127.
117. Rojas XM, Rojas MA, Lozano JM, Rondon MA, Charry PL. Regional Variation on Rates of Bronchopulmonary Dysplasia and Associated Risk Factors. *ISRN Pediatrics* 2012;2012:685151.
118. Atalay D, Salihoğlu Ö, Can E, Beşkardeş A, Hatipoğlu S. Short-Term Outcomes of Very Low Birth Weight Infants Born at a Tertiary Care Hospital, Istanbul, Turkey. *Iran j Pediatr* 2013;23:205-211.
119. Backstrom E, Hogmalm A, Lappalainen U, Bry K. Developmental Stage Is a Major Determinant of Lung Injury in a Murine Model of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Res* 2011;69:312–318.
120. Janmey PA, Lind SE. Capacity of human serum to depolymerize actin filaments. *Blood* 1987;70:524-530.
121. DiNubile MJ. Plasma gelsolin levels in the diagnosis, prognosis, and treatment of lung complications of prematurity. *Am J respir crit care med* 2012;186:1195-1196.
122. DiNubile MJ, Antin JH, Bressler S, Stossel T, Ferrara JL. Decreased gelsolin levels are associated with interstitial pneumonia after allogeneic BMT. *Blood* 1998;92 suppl 1:683
123. Yıldırım F, Gertz K, Kronenberg G, Harms C, Fink KB, Meisel A, et al. Inhibition of histone deacetylation protects wildtype but not gelsolin-deficient mice from ischemic brain injury. *Exp Neurol* 2008;210:531-542
124. Leifeld L, Fink K, Debska G, Fielenbach M, Schmitz V, Sauerbruch T, et al. Anti-apoptotic function of gelsolin in Fas antibody-induced liver failure in vivo. *Am J Pathol* 2006;168:778-785.

**T.C.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

**Dr. Tuba ELMAS'a ait "Kronik Akciğer Hastalığının Etyopatogenezinde Gelsolinin Rolü" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tarih: ...../...../2013

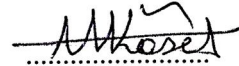
Başkan : Prof. Dr. Zübeyde Günster



Üye : Prof. Dr. Davut ARSLAN



Üye : Doç. Dr. Mehmet KÖSE



Üye : .....

.....

Üye : .....

.....