

Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyi ile Bronkopulmoner Displazi Arasındaki İlişki

Nükhet Aladağ Çiftdemir ©
Betül Acunaş ©
Ülfet Vatanserver Özbek ©
Rıdvan Duran ©

The Relation Between Serum Levels of Insulin-like Growth Factor-1 and Bronchopulmonary Dysplasia

Öz

Amaç: Prematüre doğumun uzun vadedeki en önemli istenmeyen sonucu olan bronkopulmoner displazinin (BPD) nedeni henüz net olarak belirlenmemiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) hem prenatal hem de postnatal akciğer gelişiminde rol oynar. Bu çalışmada amacımız, postnatal serum IGF-1 düzeylerinin preterm bebeklerde BPD gelişimi ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Altmış yedi prematüre yenidoğan, BPD ile ilişkili risk faktörlerini araştırmak ve BPD ile serum IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan bebekler, BPD gelişenler grup 1 (n=12), gelişmeyenler ise grup 2 (n=55) olarak ikiye ayrıldı. Her bebekten postnatal 1, 7, 14 ve 28. günlerde alınan venöz kanlardan serum IGF-1 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: İki grup arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı farklılık gösteren değişkenler farklı lojistik regresyon modellerinde değerlendirildiğinde, en anlamlı bulunan modele göre koryoamniyonit varlığının BPD gelişimine anlamlı bir katkısı bulunmazken, gebelik haftasındaki 1 hafta artışın BPD oluşma riskini yarıya azalttığı, BPD gelişimini RDS varlığının 14,4 kat, sepsis varlığının 9,6 kat arttırdığı belirlendi. Seri ölçülen IGF-1 değerleri ile yapılan ROC analizinde IGF-1'in BPD gelişiminde belirleyici olmadığı ortaya konulmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda, serum IGF-1 düzeyleri ve BPD gelişimi riski arasında bir ilişki saptayamadık. Bu durumun nedeninin BPD gelişen bebek sayısının düşük olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Bronkopulmoner displazi, insülin benzeri büyüme faktörü-1, prematüre

ABSTRACT

Objective: The etiology of bronchopulmonary dysplasia (BPD) which is the most important unwanted consequence of premature delivery at long term has not been determined clearly yet. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is involved in both prenatal and postnatal lung growth. Our aim is to characterize postnatal changes in serum IGF-1 in relation to development of BPD in preterms.

Method: Sixty-seven preterm newborns were evaluated prospectively in order to investigate independent risk factors associated with BPD and to determine the relation between serum IGF-1 levels and BPD. Infants included in the study were divided into two groups as those that developed (Group 1; n=12) and did not develop BPD (Group 2; n=55). Serum IGF-1 levels were measured from venous blood samples of each infant on days 1, 7, 14 and 28 after birth.

Results: When the variables showing significant differences in the comparisons between the two groups were evaluated in different logistic regression models, according to the most significant model; presence of chorioamnionitis did not contribute significantly to the development of BPD. It was found that 1 week increase in gestational week reduced the risk of BPD formation by half, while the presence of RDS or sepsis increased the risk of development of BPD by 14.4, and 9.6 times, respectively. ROC analysis with serial measurements of IGF-1 showed that IGF-1 was not a determinant of BPD development.

Conclusion: We could not find any relation between development of BPD and serum IGF-1 levels in our study and concluded that the smaller number of newborn who developed BPD could have limited the evaluation of this association.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, insulin-like growth factor-1, preterm

Alındığı tarih: 22.07.2018

Kabul tarihi: 20.03.2019

Yayın tarihi: 26.07.2019

Nükhet Aladağ Çiftdemir
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Edirne - Türkiye
✉ nukhetaladag@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0365-2181

B. Acunaş 0000-0002-8567-9678
Ü. Vatanserver Özbek 0000-0001-7260-416X
R. Duran 0000-0002-5372-5668
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Edirne, Türkiye

Bu çalışma, 30 Ekim-3 Kasım 2018 tarihleri arasında Fransa'da düzenlenen 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2018) de poster bildirisi olarak sunulmuştur.



© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Son yıllarda akciğer koruyucu mekanik ventilasyon yöntemleri, antenatal steroid ve ekzojen sürfaktanın yaygın kullanımı gibi neonatoloji alanındaki gelişmeler sonucu çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin yaşama şansı artmıştır. Bu bebekler BPD açısından risk altındadırlar ⁽¹⁾. Daha çok sayıda küçük preterm bebeğin yaşatılır olması BPD tanımlamasında değişikliği gerektirmiştir. Eskiden BPD gebelik haftası daha büyük bebeklerde görülürken, günümüzde (yeni BPD) daha küçük gebelik yaşındaki bebeklerde görülmekte, bunlarda alveolarizasyon ve vaskülarizasyonda bozukluk ön planda saptanmaktadır. BPD patogeneğinde preterm doğum, mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi veya genetik gibi birçok faktörün yanısıra antenatal enfeksiyon ve enflamasyon da önemli rol oynamaktadır ⁽²⁾. Prenatal, postnatal enfeksiyon, mekanik ventilasyon, hipoksik yaralanma ve hiperoksik hasar gibi farklı nedenlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan inflamatuvar süreç sırasında birçok pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler salınır. Yapılan çalışmalarda, BPD ile pro-inflamatuvar sitokinler ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki araştırılmıştır ^(3,4). Ayrıca, BPD gelişiminde, pulmoner alveolarizasyon ve doku yaralanmaları iyileşmesinde etkili insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in potansiyel rolü de gösterilmiştir ^(5,6). Hatta IGF-1'in ileri derecede preterm bebeklerde intravenöz infüzyon şeklinde kullanımı gündeme gelmiştir ⁽⁷⁾. Bu çalışmada, hastanemizdeki olgularda BPD gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini değerlendirilmesi, IGF-1 düzeyleri ile BPD arasındaki ilişkinin ve ardışık olarak alınan IGF-1 düzeylerinin BPD'yi öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmış ve güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde 2004-2006 yılları arasında izlenen ve otuz dört gebelik haftası ve öncesinde doğan tüm preterm yenidoğan olgular prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışma için Trakya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (TÜTFEK-2004/150) ve ailelerden yazılı onam alındı. Major anomali, ağır hipoksi, ağır kardiyorespiratuar hastalığı olan yenido-

ğanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm yenidoğanların prenatal, natal ve postnatal döneme ait bilgileri, tanıları, tedavi şekilleri, transfüzyon durumları, mortalite durumları kaydedildi. BPD tanısı gebelik yaşı, postnatal 28. gün ve/veya postkonsepsiyonel 36. haftada veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanındaki oksijen gereksinimine göre koyuldu. Erken dönemde oksijen gereksinimi olduğu halde 32. gebelik haftasından önce doğan bebekler postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculuk sırasında, 32. gebelik haftasından sonra doğan bebekler postnatal 28. günden sonra veya taburculuk sırasında oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen gereksinimi %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen gereksinimi (\geq %30) nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlandı ⁽⁸⁾. Olgular BPD gelişen grup ve BPD gelişmeyen grup (kontrol grubu) olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm olgulardan postnatal 1., 7., 14. ve 28. günlerde periferik venden kan örneği alınarak serum IGF-1 düzeyleri ölçüldü. Kan örnekleri serumu ayrıldıktan sonra -80°C'de saklandı. IGF-1 düzeyi Nükleer Tıp Laboratuvarında Gamma Counter-Gambyt CR cihazında RIA (radioimmunoassay) yöntemi ile IGF-1-D-RIA-CT kiti (BioSource Europe S.A, Belgium) kullanılarak saptandı (Kit kodu: KIP 1588). Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası kat sayı değişkenliği (intra-assay ve inter-assay coefficient variation) sırasıyla $47 \pm 3,2$ ng/ml için %6,9 ve 104 ± 10 ng/ml için %10'dur.

İstatistiksel Değerlendirme

Değerler uygulanan istatistiksel teste göre ortalama \pm standart sapma (SD), ortanca, minimum-maksimum ve olgu sayısı, oran (%) olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılımı değerlendirilerek bağımsız örneklerde T testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. BPD gelişen ve gelişmeyen gruplarda sayımla belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testine başvuruldu. İki grup arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenlerin BPD gelişimine katkısı "Lojistik Regresyon Analizi" ile değerlendirildi. BPD olan ve olmayan gruplarda seri olarak alınan IGF-1 düzeyleri doğum haftası kontrol edilerek, "Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi" ile karşılaştırıldı. BPD gelişiminde

IGF-1 için bir eşik değeri olup olmadığını saptamak üzere "Receiver Opertain Characteristic (ROC) Analizi" yapıldı. IGF-1 düzeyleri esas alınarak ve n=67 olduğunda çalışmanın gücü 0.78 olarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmeler Minitab Release 13 yazılım programı (lisans no: WCP 1331.00197) kullanılarak yapıldı. p<0,05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gebelik haftası 34 ve daha küçük olan 67 olgu prospektif olarak çalışmaya alındı. Takipte 12 hastada (%18) BPD gelişti. Bunlardan 4 olgu hafif BPD, 1 olgu orta BPD, 7 olgu şiddetli BPD idi. Grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında BPD olan grupta gebelik haftası, doğum ağırlığı anlamlı derecede düşük, normal vajinal yol ile doğum daha sık ve hastanede kalım süresi daha uzundu (Tablo 1).

Grupların prenatal, natal ve postnatal özellikleri

Tablo 1. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	BPD (+) (n=12)	BPD (-) (n=55)	p
Gebelik haftası*	28, 26-32	33, 26-34	p<0,001
Doğum ağırlığı**	1030±323	1423±350	p=0,001
Cinsiyet (erkek)***	7 (58,3)	25 (45,5)	AD
Gebelik yaşına göre uygun (AGA)***	10 (83,3)	38 (69,1)	AD
Gebelik yaşına göre küçük (SGA)***	2 (16,7)	17 (30,9)	
Doğum şekli (vajinal yol)***	11 (91,7)	6 (10,9)	p<0,001
Doğum yeri (hastanemiz)***	9 (75)	48 (87,3)	AD
Hastanede kalım süresi**	78,9±32,6	39,5±20	p<0,001
Eksitus***	7 (58,3)	-	-
Eksitus günü**	85,3±42,5 (n=7)	-	-

*Ortanca, minimum-maksimum; **Ortalama±SD; ***Olgu sayısı (%); AD: Anlamlı değil, BPD: Bronkopulmoner Displazi; AGA: Appropriate for gestational age; SGA: Small for gestational age

karşılaştırıldığında, BPD gelişen grupta koryoamniyonit, antenatal kanama, respiratuar distres sendromu (RDS), şiddetli RDS varlığı, sürfaktan uygulaması, mekanik ventilatöre bağlanma ve bağlı kalma süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Antenatal steroid uygulanma sıklığının BPD gelişmeyen grupta daha yüksekti. Oksijen alma süresi BPD gelişen olgularda daha yüksekti. BPD gelişen olguların hepsine teofilin/kafein tedavisi verilmiş olup, BPD

gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksekti. BPD gelişen olgularda daha fazla oranda sepsis, prematüre retinopatisi (ROP), apne, nekrotizan enterokolit (NEK) gelişmiş, daha çok transfüzyon uygulanmış, daha uzun süre fototerapi almış, enteral beslemeye başlama ve tam enteral beslenmeye geçiş daha geçti (Tablo 2).

iki grup arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı fark-

Tablo 2. Grupların prenatal ve postnatal özelliklerinin karşılaştırılması.

	BPD (+) (n=12)	BPD (-) (n=55)	p
Koryoamniyonit*	5 (41,7)	3 (5,5)	p=0,003
Antenatal kanama*	7 (58,3)	10 (18,2)	p=0,008
Antenatal steroid*	3 (25)	37 (67,3)	p=0,008
RDS Tip 1*	11 (91,7)	23 (41,8)	p=0,005
Grafi bulgusu*			
Normal	1 (8,3)	41 (74,5)	p<0,001
Şiddetli RDS	11 (91,7)	14 (25,5)	p=0,046
Sürfaktan uygulaması*	11 (91,7)	33 (60)	p<0,001
İlk 48 saat pH**	7,26±0,07	7,33±0,05	p=0,018
İlk 48 saat PCO ₂ (mmHg)**	47,65±7,5	41,82±7,26	p<0,001
MV bağlanma*	12 (100)	21 (38,2)	p<0,001
MV kalma süresi (saat)***	729,4±776,9	50,8±58,7	p<0,001
Oksijen tedavi süresi (gün)***	45, 35-153	2, 0-27	p=0,003
Teofilin/kafein tedavisi*	12 (100)	26 (47,3)	p<0,001
Kesin sepsis*	10 (83,3)	8 (14,5)	p=0,038
ROP*	3 (25)	5 (9,1)	p<0,001
Apne*	12 (100)	16 (29,1)	p=0,018
NEK*	7 (58,3)	13 (23,6)	p<0,001
Transfüzyon*	12 (100)	22 (40)	p<0,001
Transfüzyon sayısı**	19,8±13,2	3,9±3,4	p=0,008
Beslenmeye başladığı gün***	10, 4-51	4, 1-55	p=0,002
Tam beslenmeye geçildiği gün***	64, 45-65	14, 6-76	

*Olgu sayısı (%); **Ortalama ± SD; ***Ortanca, minimum-maksimum; AD: Anlamlı değil, BPD: Bronkopulmoner Displazi; RDS: Respiratuar distres sendromu; PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı; MV: Mekanik ventilatör; FiO₂: Fraksiyone inspire oksijen; PIP: Peak inspiratory pressure; PEEP: Positive end-expiratory pressure; ROP: Retinopathy of prematurity; NEK: Nekrotizan enterokolit.

lilik gösteren değişkenler farklı Lojistik regresyon modellerinde değerlendirildiğinde, en anlamlı bulunan modele göre koryoamniyonit varlığının BPD gelişimine anlamlı bir katkısı bulunmazken, gebelik haftasındaki 1 hafta artışın BPD oluşma riskini yarıya yarıya azalttığı, BPD gelişimini RDS varlığının 14.4 kat, sepsis varlığının 9.6 kat arttırdığı belirlenmiştir (Tablo 3).

BPD'e yol açan risk faktörlerinin yanı sıra BPD ile

Tablo 3. Bronkopulmoner displazi ile ilişkili risk faktörleri.

Değişken	Odds ratio	%95 GA	p
RDS varlığı	14,43	1,05-196,98	0,045
Sepsis varlığı	9,67	1,12-83,25	0,039
Koryoamniyonit varlığı	2,07	0,091-47,49	0,647
Gestasyon haftası	0,52	0,30-0,88	0,016
Sabit	327,5		0,045

RDS: Respiratuar distres sendromu.

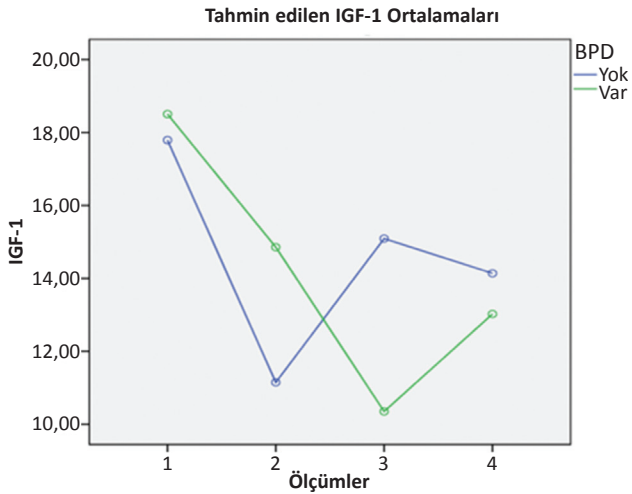
IGF-1 ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda, öncelikle literatürde bildirilen IGF-1 düzeylerini etkileyen faktörler açısından olgular değerlendirildi. Annede preeklampsinin varlığı, anne yaşı, cinsiyet, gebelik haftası, SGA doğum, tiroid hormonları, sepsis varlığı, transfüzyon yapılmasının IGF-1 düzeylerini etkilemediği saptandı.

Doğum haftası kontrol edilerek yapılan tekrarlayan ölçümlerde varyans analizinde, BPD olan ve olmayan grupların her ikisinde de, 4 farklı zamanda ölçülen IGF I düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,003$) ve BPD olan ve olmayanlardaki tek-

Tablo 4. Grupların IGF-1 sonuçlarının karşılaştırılması.

	BPD (+) (n=12)	BPD (-) (n=55)
IGF-1 1. gün* (ng/ml)	16,9±7,2	22,2±12,3
IGF-1 7. gün* (ng/ml)	11,4±4,8	13,9±7,5
IGF-1 14. gün* (ng/ml)	14,9±7,1	10,9±6,9
IGF-1 28. gün* (ng/ml)	14,4±5,2	11,7±6,1

*Ortalama ± SD; Ortalamalar Doğum Haftası = 31,5077 alınarak hesaplanmıştır. BPD: Bronkopulmoner Displazi; IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.



Modelde görülen değişkenler Doğum Haftası = 31,5077 alınarak değerlendirilmiştir.

Şekil 1. Grupların günlere göre IGF-1 değerleri değişimi.

rarlayan ölçüm eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir eğim farkı bulunamamıştır ($p=0,787$) (Tablo 4 ve Şekil 1). Yapılan ROC analizinde IGF-1'in BPD gelişiminde belirleyici olmadığı ortaya konulmuştur.

TARTIŞMA

Neonatoloji alanındaki gelişmeler ile ileri derecede prematüre bebeklerin yaşam şansları artmıştır. Bununla birlikte BPD sıklığı azalmamıştır⁽⁹⁾. BPD risk faktörlerinin araştırıldığı birçok çalışmada, BPD ile prematürite, enflamasyon, oksijen tedavisi, surfaktan eksikliği, PDA, barotravma, volüt travma, maternal preeklampsi ve koryoamniyonit arasında ilişki saptanmıştır⁽¹⁰⁻¹²⁾. Histolojik koryoamniyonit ve alveolarizasyonun erken döneminde endotoksin enjeksiyonu, akciğer maturasyonunu artırarak RDS sıklığını azaltırken, progressif inflamasyona, akciğer hasarına ve akciğer gelişiminin inhibisyonuna yol açmaktadır. RDS gelişmeyen prematürelere takipte BPD gelişmesi intrauterin infeksiyonla açıklanabilmektedir. Histolojik koryoamniyoniti olan pretermler hiperoksi, mekanik ventilasyon ve postnatal sepsise maruz kalırlarsa akciğer hasarı artmaktadır. Yapılan birçok çalışmada annedeki koryoamniyonitin BPD riskini artırdığı gösterilmiştir^(10,13,14). Ayrıca çalışmalarda, nozokomiyal enfeksiyonun varlığının BPD gelişiminde bir risk faktörü olduğuna dikkat çekilmiştir. Van Marter ve ark.⁽¹⁴⁾ çok düşük doğum ağırlıklı koryoamniyonitli anne bebeklerinde, sonrasında sepsis gelişirse BPD riskinin gelişmeyenlere göre 2.9 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Lahra ve ark.⁽¹⁵⁾ da benzer şekilde koryoamniyonitin postnatal sepsis varlığında BPD riskini daha fazla artırdığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da postnatal sepsisi BPD için önemli risk faktörü olarak saptadık. Hastada sepsis olması olmayanlara göre BPD riskini 9.67 kat artırırken, koryoamniyonit varlığı BPD gelişimini etkilemiyordu. Bu bulgular BPD gelişiminde antenatal enflamasyondan çok postnatal enfeksiyonun daha belirleyici olduğunu düşündürmektedir. Antenatal kanama prematüre doğumun bir nedenidir. Çalışmamızda, BPD olan grupta antenatal kanama sıklığının fazla oluşu bu grupta gebelik haftasının daha düşük oluşuna bağlandı. Wang LW ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ çalışmasında da antenatal hemoraji BPD için risk faktörü olarak bulunmuştur.

BPD gelişimi multifaktöryeldir, bunlardan biri de

ventilatöre bağlı oluşan hasardır. Olgularımız mekanik ventilatör tedavisi açısından karşılaştırıldığında BPD gelişenlerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kaldığını saptadık. Artmış IL1, TNF α , IL6 ve IL8 düzeyleri ile oksijen desteği ve mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olduğu ve BPD geliştirmeyen benzer gebelik haftasındaki bebeklere kıyasla BPD gelişen bebeklerde arttığı gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾. Buna ek olarak, trakeal aspiratta, MCP-1, -2 ve -3 ve fibrotik gösterge olarak transforme edici büyüme faktörü (TGF) β 1 BPD gelişen bebeklerde artırmış olarak saptanmıştır ^(18,19).

Metilksantin kullanımının prematüre bebeklerde başarılı ekstübasyonu sağladığı, mekanik ventilatörde kalma süresini azalttığı, antienflamatuar etkisinin de oluşuyla BPD'yi azalttığı (özellikle kafeinin) gösterilmiştir ⁽²⁰⁾. Çalışmamızda daha düşük doğum ağırlıklı bebeklere metilksantin başlanmış olması nedeniyle, BPD gelişen grupta kullanım oranı daha yüksek bulunmuştur.

Akciğer gelişimi, çeşitli büyüme faktörleri ve hormonlar tarafından programlanır ve düzenlenir. Akciğer hasarı ve ilişkili inflamasyon bu proteinlerin üretimini bozabilir ve hasarlanma sonrasında akciğer büyümesini ve gelişimini değiştirebilir. Örneğin, TGF- β üretimi, akciğer hasarından sonra artar ve proinflamatuar sitokin üretimini azaltarak koruyucu bir etki sağlar ⁽¹⁸⁾. Bununla birlikte, aşırı artış, şiddetli BPD'nin ayırt edici özelliklerinden biri olan fibroblastların ve akciğer fibrozunun uyarılmasına neden olabilir. TGF β 'nin bu aşırı artışı, hava yolu salgılarında artan konsantrasyonlarla saptanır ve BPD'nin şiddeti için bir belirteç olarak kullanılabilir ⁽²¹⁾.

Akciğer gelişiminde birçok diğer büyüme faktörleri de rol oynar ve bunlar preterm doğan bebeklerin normal akciğer gelişiminde kritik role sahiptir. Bunlar arasında alveollerini hasarara karşı koruyan neuregulin, epithelial growth factor, IGF ve fibroblast growth faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden biri, akciğer fibroblastlarının proliferasyonunu arttıran ve akciğer hasarı sırasında kollajen üretimini uyarıcı olan ve akciğer hasarının onarımı sürecinde önemli bir rol oynayan IGF-1'dir. BPD gelişen entübe edilmiş preterm bebeklerin erken postnatal trakeal aspirat sıvısında artan serbest IGF-1 konsantrasyonları gösterilmiştir ⁽²²⁾. Löfqvist ve ark. ⁽⁶⁾ erken postnatal dönemde IGF-1 düzeylerinde azalma ve BPD gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Serum IGF-1 düzeyleri gestasyonel yaşla birlikte artmaktadır, ancak BPD geliştiren bebeklerde artış görülmemekte-

dir. Ayrıca, BPD gelişen bebeklerde, serum IGF-1 düzeyleri, BPD'si olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ve yaş ilerledikçe IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür ⁽⁶⁾.

Çalışmamızda, IGF-1'in doğum sırasında düşük olması ve sonrasında düşük seyretmesi ile BPD gelişimini ilişkili bulmadık. Bu verileri güncel verilerle karşılaştırdık. Oysa ki Hellström ve ark. ⁽²³⁾ ROP ve BPD, intraventriküler kanama ve NEK gibi diğer morbiditelerin geliştiği prematürelere IGF-1 düzeylerinin doğumdan sonra düşük seyrettiklerini, ROP ve diğer morbiditelerin gelişmediği grupta ise hızla yükselme eğiliminde olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda, BPD gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında IGF-1 düzeylerindeki değişimin her iki grupta farklılık göstermediği bulunmuştur. Her ne kadar analizler doğum haftası kontrol edilerek yapılmış olsa da, kontrol grubunda 34. gebelik haftasında doğan olguların olması ve hasta sayımızın az olması anlamlı bir fark bulamamamıza neden olmuş olabilir. Çetinkaya ve ark. ⁽²⁴⁾ da benzer şekilde serum IGF-1 düzeyleri ile BPD arasında ilişki saptamamışlardır. ROP ve diğer morbiditelerin gelişmediği grupta ise hızla yükselme eğiliminde olduğunu bulmuşlardır. Yılmaz ve ark. ⁽²⁵⁾ ise postnatal 1., 3., 7., 21. ve 28. günlerde serum IGF-1 düzeylerini BPD gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre anlamlı düşük bulmuşlardır.

BPD riskinin çok düşük olduğu 34 haftaya kadar olan preterm bebeklerin çalışmaya alınmış olması, BPD oranının (özellikle de ağır BPD oranının) çok düşük olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, literatür verileri ile uyumlu olarak annede, gebelik haftasının küçük, doğum ağırlığının düşük olmasını, RDS ve sepsis varlığını BPD gelişiminde risk faktörleri olarak bulundu. Günümüzde aşırı küçük prematüre bebeklerde intrauterin dönem sonrası fizyolojik IGF ve IGF-BP düşüşlerinin ROP, BPD, nörogelişimsel ve büyüme geriliği ile ilişkisi çok sayıda izlem çalışmalarıyla gösterilmiştir. Anjiyogenezis hem ROP gelişimi, hem de BPD gelişimi ile olduğundan, ayrıca deneysel çalışmalarda IGF-1 tedavisi uygulanmasının intraventriküler kanama üzerine olumlu etkileri gösterildiğinden ROP, BPD ve nörogelişimsel etkileri açısından postnatal IGF-1 tedavilerinin Faz 1 çalışmaları tamamlanmış ve çok merkezli randomize Faz 2 çalışmaları sürmektedir. Sürekli IGF-1 infüzyonunun ağır BPD'yi azalttığı gösterilmiştir ^(26,27).

Etik Kurul Onayı: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır (TÜTFEK-2004/150).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlardan özel bir hibe almamıştır.

Hasta Onamı: Hastaların onamı alındı.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee approval was received from Trakya University Faculty of Medicine (TÜTFEK-2004/150).

Conflict of Interest: No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding: The authors of this research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients.

KAYNAKLAR

- Sweet DG, Halliday HL, Warner JA. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3:140-6. [https://doi.org/10.1016/S1526-0550\(02\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S1526-0550(02)00010-0)
- Bancalari E. Epidemiology and risk factors for the “new” bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews.* 2000;1:e2-e5. <https://doi.org/10.1542/neo.1-1-e2>
- Schneibel KR, Fitzpatrick AM, Ping X-D, Brown LAS, Gauthier TW. Inflammatory mediator patterns in tracheal aspirate and their association with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates. *J Perinatol.* 2013;33:383-7. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.125>
- Köksal N, Kayık B, Çetinkaya M, Özkan H, Budak F, Kiliç Ş, et al. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur Cytokine Netw.* 2012;23:29-35.
- Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, Suganuma H, Yoshikawa N, Suzuki M et al. IGF-I, leptin and active ghrelin levels in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. *Acta Paediatr.* 2010;99:37-41. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01516.x>
- Löfqvist C, Hellgren G, Niklasson A, Engström E, Ley D, Hansen-Pupp I. Low postnatal serum IGF-I levels are associated with bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2012;101:1211-6. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02826.x>
- Hellstrom A, Ley D, Hallberg B, Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Ramenghi LA, Borg J, Smith LEH, Hard AL. IGF-1 as a Drug for Preterm Infants: A Step-Wise Clinical Development. *Curr Pharm Des.* 2017;23(38):5964-70. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171002114545>
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Paediatr.* 2005;17:174-80. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000158732.64293.1c>
- Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri.* 2008;6:66-71.
- Nievas F, Chernick V. Bronchopulmonary Dysplasia (Chronic Lung Disease of Infancy) An Update for the Pediatrician. *Clin Pediatr.* 2002;41:77-85. <https://doi.org/10.1177/000992280204100202>
- Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(3):145-57. <https://doi.org/10.1002/bdra.23235>
- WatterbergKL, DemersLM, ScottSM, MurphyS. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97:210-5.
- Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Eviton A, Pagano M, Moore M et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.* 2002;140(2):171-6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.121381>
- Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics.* 2009;123:1314-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0656>
- Wang LW, Line YC, Wang ST, Huang CC on behalf of the Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. *Neonatology.* 2018;114:17-24. <https://doi.org/10.1159/000487505>
- Jonsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF alpha and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(3):F198-201. <https://doi.org/10.1136/fn.77.3.F198>
- Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Nov; 2008 93(6):F455-61. <https://doi.org/10.1136/adf.2007.121327>
- Bhandari A, Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(3):173-9. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2013.02.008>
- Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1828-35. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1828>
- Lecart C, Cayabyab R, Buckley S, Morrison J, Kwong KY, Warburton D et al. Bioactive transforming growth factor-beta in the lungs of extremely low birthweight neonates predicts the need for home oxygen supplementation. *Biol Neonate.* 2000;77:217-23. <https://doi.org/10.1159/000014219>
- Capoluongo E, Ameglio F, Lulli P, Minucci A, Santonocito C, Concolino P, et al. Epithelial lining fluid free IGF-I-to-PAPP-A ratio is associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292:E308-13. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00251.2006>
- Hellström A, Engström E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Nikkanson A et al. Postnatal serum insulin-like growth factor 1 deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003;112:1016-20. <https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1016>
- Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen AT. Prematüre Retinopatisi ile Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Güncel Pediatri.* 2008;6:47-52.
- Yılmaz C, Köksal N, Özkan H, Dorum BA, Bağcı O. Low serum IGF-1 and increased cytokine levels in tracheal aspirate samples are associated with bronchopulmonary dysplasia. *Türk J Paediatr.* 2017;59(2):122-9. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.02.003>
- Hansen-Pupp I, Hellström A, Hamdani M, Tocoian A, Kreher NC, Ley D, Hallberg B. Continuous longitudinal infusion of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in extremely preterm infants: Evaluation of feasibility in a phase II study. *Growth Horm IGF Res.* 2017;36:44-51. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.08.004>
- Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Dani C, Ramenghi LA, Marlow N et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants: A phase 2 randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2019;206:56-65.e8. (Article in press). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.033>. Epub 2018 Nov 22.