

Prematüre Bebeklerde Oksidan Hasarın Yol Açtığı Problemler

Problems with Oxidative Damage in Premature Infants

Öz

Serbest radikaller (FR), sürekli olarak endojen ve eksojen mekanizmalarla üretilen, kararsız, kısa ömürlü ve oldukça reaktif moleküllerdir. Canlı organizmalarda az miktarda serbest radikal üretilir ve normal hücre reaksiyonları ve hücre büyümesi için gereklidir. Yenidoğan döneminde hipoksi, iskemi, iskemi reperfüzyonu, hiperoksi, inflamasyon, mitokondriyal yetmezlik, proteine bağlı olmayan demir aşırı FR üretiminden sorumludur. FR'lerin tehlikeli etkileri, çok kararsız molekül olma özelliklerine ve hücre membranları, proteinler, polisakaritler, nükleik asitlerden oluşan çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girebilme yetenekleri ile bağlantılıdır ve bu da hücre içinde işlevsel değişikliklere neden olur. Preterm bebeklerde antioksidan savunmanın yetersizliği ve reaktif oksijen türlerinin aşırı miktarda üretimi, periventriküler lökomalazi, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi ve nekrotizan enterokolit gibi yenidoğan hastalıklarının oluşumunda rol oynar. Bu yazıda pretermlerdeki neonatal hastalıkların patogenezinde serbest radikallerin etkisi tartışılmıştır.

Abstract

Free radicals (FRs) are unstable, short lived, and highly reactive molecules that are continuously generated by endogenous and exogenous mechanisms. Small amounts of free radicals are generated continuously in living organisms and are necessary for normal cell reactions and cell growth. In neonatal period, hypoxia, ischemia, ischemia reperfusion, hyperoxia, inflammation, mitochondrial impairment, presence of nonprotein bound iron are responsible of excessive FRs production. The dangerous effects of FRs are linked to their property of being very unstable molecules and their ability to react with polyunsaturated fatty acids of cell membranes, proteins, polysaccharides, nucleic acids, causing functional alterations within the cell. Excessive production of reactive oxygen species associated with deficient antioxidant defenses in preterm infants have been implicated in neonatal diseases such as periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and necrotizing enterocolitis. The effect of free radicals in the pathogenesis of preterm neonatal diseases are discussed in this review.

Giriş

Oksidatif stres (OS), serbest radikallerin (FRs) üretimi antioksidan savunma kapasitesini aştığında ortaya çıkar (1). Serbest radikaller, bir veya daha fazla serbest elek-

Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yeni
Doğan Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ço-
cuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yeni
Doğan Bilim Dalı, Bursa

Tel/phone: +90 224 295 00 00

mail: nilgunk2008@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

serbest radikal, intraventriküler
hemoraji, periventriküler lölo-
malazi prematüre retinopatisi,
bronkopulmoner displazi, nekro-
tizan enterokolit

Keywords:

Free radical, Intraventricular
hemorrhage, periventricular
Leukomalacia, retinopathy of
prematurity, bronchopulmo-
nary dysplasia, necrotizing
enterocolitis

Geliş Tarihi - Received

07/03/2017

Kabul Tarihi - Accepted

18/03/2017

tron içeren atom veya moleküllerdir. Moleküler oksijen, bir biradikal olarak değerlendirilir. Biradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girdiği halde diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer. Hücrelerdeki oksijen atomunun eşleşmemiş elektronuna bağlı olarak serbest radikaller oluşur. Moleküler oksijen, biradikal doğasının bir sonucu olarak yüksek derecede reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturma eğilimindedir. Serbest radikaller (SR), birbirini tetikleyen zincir reaksiyonlar ile başka serbest radikallerin oluşumuna sebep olur (2).

Çoğu biyolojik yapıda, serbest radikal hasarı oksidatif hasar ile ilişkilidir. Çoğu radikal reaktiftir ve elektronları diğer moleküllerden alıp vererek indirgeyici veya oksitleyici ajanlar olarak işlev görebilir. Çok kararsız oldukları için kolaylıkla diğer moleküllere toplanırlar ve elektronları alarak kararlı hale gelirler. Serbest radikal bir elektron ile çiftleştiğinde duran bir zincirleme reaksiyon oluşturur. Bu işlem başladıktan sonra, oluşan serbest radikaller proteinleri, DNA'yı ve lipidleri tahrip ederek canlı hücreyi bozabilir. Oksijen merkezli radikaller (ROS), nitrojen merkezli radikaller (RNS), karbon ve sülfür merkezli radikaller olmak üzere farklı serbest radikaller vardır (3).

Biyolojik açıdan en önemli serbest radikaller ağırlıklı olarak oksijenden türetildiği için serbest radikallere sıkça reaktif oksijen türevleri denir. Oksidatif etkiler, antioksidan kapasitesindeki azalmadan veya lipidler, proteinler ve DNA'ya karşı oksidatif stresin son ürünlerini belirleyerek dolaylı olarak değerlendirilebilir (4).

ROS Kaynakları

Yoğun bakım ünitelerinde uygulanan birçok prosedür, bebeklerin kötü gelişmiş antioksidan sistemleri ile birlikte ROS ve olası doku hasarına neden olabilir (5).

Preterm bebekler sıklıkla neonatal resüsitasyon veya ventilasyonda kullanılan yüksek oksijen konsantrasyonları, inflamasyon ve enfeksiyon, parenteral beslenme ile oluşan aşırı oksidatif strese maruz kalırlar (6).

Parenteral beslenme, preterm bebeklerde çok gerekli olmasına rağmen ROS'un bir kaynağıdır. Yağ emülsiyonlarından yağ asidi çift bağları, lipid peroksidasyonuna karşı oldukça duyarlıdır ve özellikle fototerapi ile kombine edildiğinde peroksil radikal konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir. Buna ek olarak, parenteral amino asitler ve multivitamin solüsyonları ışığa maruz kaldığında ROS üretebilir.

Yüksek konsantrasyondaki ROS lipid, protein ve nükleik asitlerde: yapısal modifikasyon ve fonksiyonel modülasyona neden olurlar (7).

Serbest oksijen radikalleri düşük düzeyde sinyal molekülleri olarak görev yaparlar. Ayrıca enfeksiyonlardan korunma, üreme -fetal gelişim, hücre içi kalsiyumun düzenlenmesi düzenlenmesi, protein fosforilasyonunda görev alırlar. Yüksek düzeylerde ise apoptozun tetiklenmesine, hücre zarında lipid peroksidasyonuna, proteinlerin oksidatif hasarına ve DNA mutasyonuna neden olurlar (8).

Yenidoğanları oksidatif strese daha duyarlı yapan sebepler

1. İntrauterin hipoksik ortamdan daha fazla oksijene geçiş: İntrauterin hipoksik ortamdan ekstrauterin normoksik çevreye geçiş, oksijenasyonda akut bir artışa ve ROS üretimine neden olur. Bu durum doğum salonunda resüsitasyon sırasında ek oksijen gerektiren yenidoğanlar için daha da önemlidir. Resüsitasyon esnasında uygulanan yüksek konsantrasyonda oksijen, ROS oluşumunu artırmaktadır (9).
2. Enfeksiyonlar: Özellikle preterm bebekler, enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır (8).
3. Antioksidan sistemlerin yetersizliği: Prematüre bebekler ve yenidoğanlarda, A ve E vitamini, β -karoten, melatonin, serüloplazmin, transferrin ve eritrosit süperoksit dismutaz gibi antioksidanların düzeyi yetersizdir (5).
4. **Serbest demir fazlalığı:** Yenidoğanlarda daha büyük çocuklara göre daha yüksek seviyede serbest demir bulunur ve bu da yüksek oranda toksik hidroksil radikalinin oluşumuna yol açan Fenton reaksiyonuna neden olur (8).

Yenidoğanda Oksidatif Stres ve Serbest Radikalle İlgili Hastalıklar

Yenidoğan, özellikle preterm, hipoksik intrauterine ortamdan nispeten hiperoksik olan çevreye aniden maruz kalma ve antioksidan sistemlerin olgunlaşmamışlığına bağlı olarak, OS gelişimine yatkındır. Oksidatif hasar, serbest radikaller fazla üretildiğinde oluşur ve antioksidanlar tarafından etkilenmez. Oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengesizlik, hücrede oksidatif hasara neden olan bazı faktörleri tetikleyebilir (4).

Oksidatif etioloji ile birlikte ele alınan yenidoğan hastalıkları için «Serbest oksijen radikalleri hastalığı» terimi kullanılmıştır. Bunlar

1. İntraventricüler kanama (IVH)
2. Periventricüler lökomalazi (PVL),
3. Prematüre retinopatisi (ROP)
4. Bronkopulmoner displazi (BPD)
5. Nekrotizan enterokolit (NEK)

İntraventricüler Kanama

İntraventricüler kanama (IVH) çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin %20-25'inde görülebilir. ÇDDA yenidoğanların % 10-15'inde, ileri evre kanamaları olmakta ve bunların dörtte üçünden zeka geriliği ve / veya serebral felç gelişmektedir (10,11).

IVH, olgunlaşmamış germinal matriks mikrovasküler yapısı ve sekonder periventricüler venöz infarktтан ötürü serebral kan akımındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, daha detaylı analizler OS'nin bu bağlamda rolünü göstermiştir (12). Preterm beyni, detoksifiye edici enzim sistemlerinin olgunlaşmamış olması nedeniyle ROS'a karşı daha hassastır; Aynı zamanda çoklu doymamış yağ asitleri, yüksek O₂ tüketimi ve sonuç olarak ROS üretmek için yüksek kapasiteli yüksek lipid seviyeleri içerir. Hipoksi, hipotansiyon, büyüme faktörleri (TGF β), inflamasyon modülatörleri (IL-6, IL-1 β), TNF- α ve NFKB, beyin kan akımının en önemli düzenleyicisi olan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostoglandinlerin sentezlenmesine neden olur (13).

Siklooksijenaz-2 ve prostoglandin güçlü bir anjiyojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) üretimini ve salınımını artırır. Sitokinler (IL-1 β ve TNF- α), VEGF ve NO aracılık ettiği aynı tetikleyiciler, gelişmekte olan periventricüler beyaz cevher içerisinde tight junctionların bozulmasına, kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin artmasına ve mikroglial aktivasyonun bozulmasına yol açar. Sonuç olarak, endotel hasarına katkıda bulunan reaktif mikroglia salımlı ROS, hemostazı değiştirerek anaerobik metabolizmayı artırarak periventricüler parankimal infarktta önemli rol oynamaktadır (14).

Fetüsta intrauterin dönemde maternal demirinin biriktirilmesi, gelişimin erken döneminde demirin trofik faktör rolü olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte demirin aşırı yüklenmesi, demir taşınması ve depolamasında rol oynayan proteindeki doygunluk ile ilişkilendirilir ve serbest demirde artışa neden olur. Serbest demir artması, endotel hücrelerinin bozulmasına, normal tight junction proteinlerinin kaybına ve endotel nitrik oksit üretiminin azalmasına, endotele bağımlı akış aracılı vazodilatasyonun akut bozulmasına ve endotel hücrelerinin dejenerasyonuna, kan-beyin bariyerinin açılmasına yol açar. Endotelial disregülasyonun, endotelial tight junctionların ayrılması, bazal membranda endotelial bağlanmanın kaybı, endotelial kanama ve endotelial nekroz yoluyla ilerlemesi IVH'nin devam eden patogeneze katkıda bulunabilir (15,16).

Periventricüler Lökomalazi

Her yıl 20 milyondan fazla bebek 2.5 kg'dan daha düşük ağırlığa sahip olarak doğarlar. Çok düşük doğum ağırlıklı

bebekler olumsuz sonuçlara daha duyarlıdır. Ultrasonografi bulgularına dayanan periventricüler lökomalazi (PVL) insidansı çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 5-15 arasında değişmektedir (8,17).

PVL'nin nöropatolojik kanıtı ölen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin otopsilerinde % 25-75'inde saptanmıştır. Karakteristik periventricüler dağılım gösteren fokal nekrozlardan, daha sonra kistik oluşuma ve daha yaygın serebral beyaz cevher yaralanmasına ilerleyen patolojik tablodur (18).

Bu hastalığın patogenezi aşağıdaki etkenlerle ilgilidir

1. Beyaz cevherin damarlanmasının henüz tamamlanmamış olması
2. Serebral kan akımının düzenlenmesindeki yetersizliğin artırdığı iskemik hasara yatkınlık
3. Oligodendroglial hücrelerin bu durumlardan zarar görmesi
4. Maternal, fetal inflamasyon yada enfeksiyonlar
5. Artan ekstraselüler glutamatın oligodendroglial öncüler üzerine toksik etkileri

Radikallerin saldırılarının, antioksidan savunmaların eksikliğinin ve kanamadan kaynaklanan demirin aktif kazanılmasının, oligodendroglial farklılaşma sırasında hastalığın patolojik süreçlerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, ölümcül ROS ve apoptotik oligodendroglial ölüm PVL'nin temel nedenleri olabilir (17,18).

Prematüre Retinopati

Prematüre retinopati (ROP), prematüre yenidoğanlarda görme bozukluğunun ve körlüğün ana nedenidir. Patogenezi multifaktöryeldir. Normalde, insan retinasının vaskülarizasyonu gebeliğin dördüncü ayında tamamlanır, ancak periferik retinada vaskülarizasyon fetüs term olana kadar devam etmektedir (19).

ROP iki aşamada meydana gelir. Faz I'de hiperoksi ile oksijene oldukça duyarlı olan retina damarlarında daralma ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi vazoproliferatif faktörlerde azalma olmaktadır. Hiperoksiye yanıt olarak serbest radikaller, endotel hasarına neden olmaktadır (4,19).

Fibrovasküler proliferatif faz olan faz II'de ise göreceli olarak hipoksik kalan retina damarlarında artan metabolik ihtiyaç nedeniyle vazoproliferasyon ve neovaskülarizasyon gelişmektedir. Ayrıca bu fazda büyüme faktörlerinde, hormonlarda ve adezyon moleküllerinde artış meydana gelmektedir. Her iki fazda da oksidatif strese rol oynayan jack/stat sinyal yolları uyarılmakta ve serbest radikaller artmaktadır. ROP'nun bu iki fazı boyunca, retina, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)

oksidazını ve JAK / STAT gibi sinyal yolunu aktive eden ROS'ı aşırı üretir (20). Intravitreal neovaskülarizasyona katkıda bulunur. NADPH oksidaz, ayrıca, hipoksi ve hiperoksiyi içeren ROP ile ilgili birçok uyarı ile aktive edilir. Bu nedenle OS, ROP patogeneğinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca hipoksiye maruz kalan yenidoğan retinasında yüksek NOS seviyeleri gözlenir (21).

Günümüzde, değişen hipoksi ve hiperoksi'ye maruz kalma, fosfolipid bakımından zengin retinanın ROS'a yakınlığından dolayı şiddetli ROP riski ile ilişkilidir. Doğum odasında oksijen uygulaması, ROP gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkilidir (20).

Perrone ve arkadaşlarının çalışmasında serbest radikal hastalığı ve dolayısıyla ROP riski altındaki bebeklerin kordon kanlarında yüksek TH, AOPP ve NPBI seviyeleri bulunmuştur (22).

VEGF sinyal yolağı, intravitreal neovaskülarizasyonun gelişiminde rol oynayan tek mekanizma değildir, ancak baskın yol olarak düşünülebilir. VEGF, hipoksiya yanıt olarak astrositler tarafından üretilir ve normal retinal vaskülarizasyonun durdurulması ile hiperoksi ile bastırılır. Etkisi prematüre doğumdan sonra düşen fetal insülin benzeri büyüme faktörü-1'e (IGF-1) bağlıdır. Retina geliştikçe, O₂'nin artması gerekir ve ortaya çıkan hipoksik ortam VEGF üretimine ve dolayısıyla neovaskülarizasyon sürecine yol açar (23).

Bronkopulmoner Displazi

Prematüre bebeklerin akciğerlerinde hasar doğum sonrası ilk nefesle başlar. Doğumda 1500 g'dan daha az olan bebekler arasında BPD görülme oranı %15-50 arasındadır. Perinatal mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli hastalıklardan biridir (24).

BPB'nin patogenezi karmaşıktır. Bazı tanımlanmış faktörler arasında şunlar bulunur:

1. Azalmış alveoler volüm
2. Sürfaktan yetersizliği
3. İmmatür ekstrasellüler matriks
4. Enfeksiyon dışı inflamasyon
5. Oksijen verilmesiyle artan serbest oksijen türleri
6. Oksidatif stresin aktive ettiği inflamatuvar hücreler ve sitokinler
7. Oksidatif stresin direk epitel hasarı ve surfaktan inaktivasyonu
8. Yüksek tidal volümlere bağlı inflamasyon
9. Artmış pulmoner akımın (PDA) tetiklediği inflamasyon kaskadı (8).

Oksijen toksisitesi, serbest radikaller, prematürite, sürfaktan eksikliği ve inflamasyon patogeneğine katkıda bulunan başlıca faktörlerdir. Yetersiz beslenme ve ventilasyon modu oksidatif değişiklikleri tetikleyerek kalıcı ak-

ciğer hasarına neden olabilen oksidatif stresin artmasına neden olur (24).

BPD, farklı evrelere bölünmüş, artmış sayıdaki fibroblast ve fibrotik alanlar ile kronik evreye kadar uzanan bir doku yeniden biçimlendirme işlemi ile karakterizedir. Matris metalloproteinler (MMP') fibrotik süreçlerin düzenlenmesinde önemlidir; Bunlar hücre dışı matris proteinlerini ve fibriler kollajeni indirgemektedir. MMP'lerin ekspresyonu, sitokinler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matris bileşenleri tarafından düzenlenir. Oksidatif stres hem MMP'leri hem de inhibitörlerini artırır, bu nedenle hücre dışı matrisin parçalanmasına neden olan kollajenaz aktivitesini artırarak akciğer hasarına neden olabilir (25).

Oksidatif stres ayrıca, hiperoksi ve hipoksantin infüzyonu kombinasyonu ile tedavi edilen sıçanlarda gösterildiği gibi sürfaktanı etkisiz hale getirmektedir. Hiperoksi aynı zamanda sürfaktan fosfolipid üretimini de azaltır (26).

İnder ve ark.nın O₂ alma süresi, ventilasyon tedavisi ve lipid peroksidasyonu arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (27). Varsila ve ark., O₂ tedavisi gerektiren prematüre bebeklerden gelen trakeal aspiratlarda daha sonra BPD geliştirenlerin yaşamın ilk 6 gününde karbonil konsantrasyonunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir (28).

Nekrotizan Enterokolit

Preterm bebeklerde en sık rastlanan gastrointestinal acildir. Nekrotizan enterokolitin (NEK) genel insidansı 1,000 canlı doğumda 1-5'tir ve Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %5, 've ileri derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise görülme oranı %10'a yükselmektedir (29).

NEK'in patogenetik faktörleri şunları içerir:

1. Bakteriyel lipopolisakkaridlerin enterositlerde nitrik oksit sentaz'ı aktive ederek ROS sentezini artırması
2. İnflamasyon, iskemi ve sitokinlerin (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) artırdığı serbest radikaller
3. Bağırsak dokusunun lokal iskemi ve reperfüzyonu, ksantin oksidaz
4. ROS ve serbest radikaller immatür barsak bariyerinin bozulmasına katkıda bulunur
5. Platelet kaynaklı büyüme faktörü (8).

Başlangıçtaki stres, önce PAF gibi proenflamatuvar mediatörlerin ve sonra TNF- α ve interleukin 6 gibi enflamatuvar sitokinleri salınmasını tetikler. Bunu, aktive polimorfonükleer lökositlerin göçü izler ve bu da ROS'un fazla üretilmesine neden olur. TNF- α da dahil olmak üzere sitokinlerin büyük miktarda endojen üretimi, bağırsağın ilk hasar görmesi ve hafif mukozal hasarı sonrasında ortaya çıkar. Bu sitokinlerin sinerjistik bir etkisi, ciddi NEK'li bazı vakalarda bağırsak mukozal bariyerinin parçalanma-

sına yol açan bir olay kaskatını aktive eder (30).

Bağırsak epitel hücrelerinde, TNF- α aracılı ROS üretimi çoğunlukla mitokondriyal kökenli olduğunu ve TNF - α 'nın aynı zamanda, çeşitli mitokondriyal apoptotik moleküllerin aktivasyonu da dahil olmak üzere belirgin mitokondriyal işlevsel bozulmaları indüklediği saptanmıştır. TNF- α ', diğer enflamatuvar sitokinlerin üretiminde artırarak bağırsak epitel hücresi apoptozunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. NEK'li yenidoğanlarda artmış plazma TNF- α seviyeleri gösterilmiştir. Oksidatif stres sitotoksitesiyle etkileyen çoklu sinyal yollarının aktivasyonuna neden olabilir. Mitokondri bu apoptotik sinyalizasyonun ana kaynağıdır ve mitokondriyal apoptozu modüle ederek NEK'in yaptığı hasarı önlemek mümkün olabilir (31).

Sonuç

Yenidoğan dokuları, hızla büyüyen doğası nedeniyle oksidatif hasara karşı özellikle hassastır, bu da onları serbest radikallerin zararlı etkilerine açık hale getirir.

Bununla birlikte, yenidoğan hastalıklarının patogene-zinde oksidatif yaralanmanın potansiyel rolü hakkındaki bilgilerimizde hala boşluklar bulunmaktadır.

Prematüre bebeklerde görülen hastalıkların patogene-zinde oksidatif stres ve serbest radikallerin rolü ile ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Yeni çalışmalar, gelişmekte olan yenidoğanlara karşı oksidatif doku hasarını azaltmak için çeşitli oksidatif stres biyobelirteçle-rinin ve antioksidanların tanı ve terapötik değerlerini daha kapsamlı olarak araştırmalıdır.

Kaynaklar

- Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2012; 3: 1043-1050.
- Buonocore G, Perrone S, And Tataranno, M.L. (2010) Oxygen toxicity: Chemistry and biology of reactive oxygen species. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15, 186-190.
- Davies, K.J. (2000) Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life*, 2000;50,:279-289.
- Perrone S, Tataranno ML, Negro S et al. *The Free Radical Diseases of Newborn J Pediatr Biochem* 2016;6:73-78.
- Trindade CE, Rugolo LM. *Free Radicals and Neonatal Diseases Neoreviews* 2007;8:e522
- Buonocore G, Perrone S, Longini M, et al. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr Res*. 2002;52:46-49
- Thibeault DW. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *Am J Perinatol*. 2000;4:167-181
- Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2768365. doi: 10.1155/2016/2768365
- Buonocore G, Perrone S, Longini M, et al. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr Res* 2002;52(1):46-49
- Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7(1):56-64
- McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008;35(4):777-792
- Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:428010
- Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol* 2012;3:424
- Kuwano T, Nakao S, Yamamoto H, et al. Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J* 2004;18(2):300-310
- Ulfing N, Bohl J, Neudörfer F, Rezaie P. Brain macrophages and microglia in human fetal hydrocephalus. *Brain Dev* 2004;26(5):307-315
- Folkerth RD, Keefe RJ, Haynes RL, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC. Interferon-gamma expression in periventricular leukomalacia in the human brain. *Brain Pathol* 2004;14(3):265-274
- Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Apr;23(2):161-6
- Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric Research* 2001;50:553-562
- Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011;100(4): 343-353
- Ushio-Fukai M. Redox signaling in angiogenesis: role of NADPH oxidase. *Cardiovasc Res* 2006;71(2):226-235
- Perrone S, Vezzosi P, Longini M, et al. Biomarkers of oxidative stress in babies at high risk for retinopathy of prematurity. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009;1:547-552
- Buonocore G, Perrone S, Longini M, Terzuoli L, Bracci R. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res* 2000;47(2):221-224
- Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol* 2006;168(6): 2036-2053
- Joung KE, Kim HS, Lee J, et al. Correlation of urinary inflammatory and oxidative stress markers in very low birth weight infants with subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. *Free Radic Res* 2011;45(9):1024-1032
- Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003;8(1):39-49
- Haagsman HP. Interactions of surfactant protein A with pathogens. *Biochim Biophys Acta* 1998;1408(2-3):264-277
- Inder TE, Graham P, Sanderson K, Taylor BJ. Lipid peroxidation as a measure of oxygen free radical damage in the very low birthweight infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70(2):F107-F111
- Varsila E, Pesonen E, Andersson S. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1995;84(11):1296-1299
- S. M. Gephart, J. M. McGrath, J. A. Effken, and M. D. Halpern, Necrotizing enterocolitis risk state of the science," *Advances in Neonatal Care*, 2012 ; 12: 77-87..
- Lee JH. An update on necrotizing enterocolitis: pathogenesis and preventive strategies. *Korean J Pediatr* 2011;54(9):368-372
- Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32(2):83-91