



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Savaş KANSOY

**PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTİOKSİDAN KAPASİTE
VE KİTOTRİOZİDAZ DÜZEYLERİNİN
NEONATAL PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

**Uz. Dr. Sezgin GÜNEŞ
NEONATOLOJİ
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mehmet YALAZ**

İZMİR-2012

ÖNSÖZ:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı yandal eğitimim süresince desteğini aldığım; tecrübe, ilgi ve emeğini paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Nilgün Kültürsay'a, tez hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Yalaz'a, Prof. Dr. Mete Akisu'ya

EÜTF Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Eser Sözmen'e

EÜTF Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Mehmet Orman'a

Yandal uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım uzman arkadaşlarım Özge Altun Köroğlu, Deniz Gönülal, Betül Siyah Bilgin, Demet Terek, Sema Tanrıverdi ve Özgün Uygur'a,

Yenidoğan yoğun bakımda çalışan hemşire arkadaşlarıma ve personel ekibine,

Hayatım boyunca en büyük şansım olan biricik oğlum Arda Yiğit Güneş'e, biricik eşim Burçak Tatlı Güneş'e, anne ve babama

En içten teşekkürlerimi sunarım

Uz. Dr. Sezgin Güneş

Bu çalışma EÜTF Araştırma Projeleri Alt Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2012-TIP-012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	I
TABLolar VE ŞEKİLLER	III
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
1.Prematürite	4
2.Prematüre bebeklerin sorunları	5
2.1. Prematüre bebeklerin solunum problemleri	5
2.2. Prematüre bebeklerde göz sorunları	13
2.3. Prematüre bebeklerde kardiyolojik sorunlar	17
2.4. Prematüre bebeklerde gastrointestinal sorunlar	20
2.5. Prematüre bebeklerde nörolojik sorunlar	26
2.6. Neonatal Sepsis	31
3. Oksidan Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	34
4. Yenidoğan ve Prematürede Oksidatif Stres	45
5. Kitotriozidaz.....	46
6. SNAPPE-II skoru.....	53
GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
BULGULAR	58
TARTIŞMA	95
SONUÇLAR	108
KAYNAKLAR.....	112
TÜRKÇE ÖZET	131
İNGİLİZCE ÖZET	134
EKLER	137

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlığı (1000 gram altında)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
CMG	: Karboksi metil glukan
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FiO₂	: Fraksiyone oksijen
FRAP	: Ferric Reducing Antioxidant Power
GBS	: Grup B Streptokok
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GPx	: Glutasyon peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
İVK	: İntraventriküler Kanama
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IFN-γ	: İnterferon-gama
IL	: İnterlökin
L[•]	: Lipid serbest Radikalleri
LA/AO	: Sol atrium çapının aort kökü çapına oranı
LOO[•]	: Lipid peroksit radikalleri
LP	: Lomber ponksiyon
LPS	: Lipopolisakkarid
MDA	: Malondialdehit
MHC	: Major histocompatibility complex
MPO	: Myeloperoksidaz enzimi
MR	: Manyetik Rezonans
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NO	: Nitrik oksit

NO₂	: Nitrit
NO₃	: Nitrat
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PMN	: Polimorf nüveli nötrofil
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asidi
PVL	: Periventriküler lökomalazi
RDS	: Respiratuar distres sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
SNAPPE-II	: Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) and Perinatal Extension
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBARS	: Thiobarbituric Acid Reactive Substance
TEAC	: Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite
TLR	: Toll-like receptor
TNF α	: Tümör nekrozis faktör alfa
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER:

Şekil 1:	VGEF ve IGF-1'in ROP üzerine etkisi	15
Şekil 2:	Retinada ROP gelişen bölgeler	15
Şekil 3:	Nekrotizan enterokolit patogenezi	21
Şekil 4:	Kitotriozidaz gen yapısı	48
Şekil 5:	Gruplara göre kordon kanı TBARS ölçümleri	60
Şekil 6:	Gruplara göre kordon kanı TEAC ölçümleri.....	61
Şekil 7:	Gruplara göre kordon kanı FRAP ölçümleri.....	62
Şekil 8:	Gruplara göre kordon kanı MPO ölçümleri	63
Şekil 9:	Gruplara göre kordon kanı kitotiroidaz ölçümleri	64
Şekil 10:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izlemi	69
Şekil 11:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izlemi	70
Şekil 12:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izlemi	71
Şekil 13:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izlemi.....	72
Şekil 14:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izlemi	73
Şekil 15:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi.....	74
Şekil 16:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi....	75
Şekil 17:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde TEAC düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi	76
Şekil 18:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde FRAP düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi ...	77
Şekil 19:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde MPO düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi	78
Şekil 20:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde Kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi.....	79

Şekil 21: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi.....	80
Şekil 22: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi	82
Şekil 23: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi.	83
Şekil 24: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi	84
Şekil 25: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi.	85
Şekil 26: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi	86
Şekil 27: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi.....	87
Şekil 28: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi.....	88
Şekil 29: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi.....	89
Şekil 30: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi.....	90
Şekil 31: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi.....	91
Şekil 32: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi.....	93
Şekil 33: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi	94

TABLolar:

Tablo 1:	Prematüre doğumla ilişkili risk faktörleri.....	5
Tablo 2 :	Bronkopulmoner displazi tanım ve sınıflandırması	9
Tablo 3 :	BPD tanı kriterleri ve doğum ağırlığına göre BPD insidansı.....	10
Tablo 4 :	Bronkopulmoner displazi için risk faktörleri	10
Tablo 5:	Eski ve yeni BPD nin patolojik farkı	12
Tablo 6:	Neovaskülarizasyon derecesine göre ROP evreleri	16
Tablo 7:	Nekrotizan enterokolit için modifiye Bell evrelemesi	25
Tablo 8:	İVK'da Papile sınıflaması	29
Tablo 9:	Periventriküler lökomalazi kranial USG evrelemesi	31
Tablo 10:	Yenidoğan sepsisi karakteristik özellikleri	32
Tablo 11:	Yenidoğan sepsisinde mikrobiyolojik etkenler.....	32
Tablo 12:	Tölnner skorum sistemi	34
Tablo 13:	Sık karşılaşılan Radikaller	37
Tablo 14:	Membran antioksidanları ve etkileri	43
Tablo 15:	Başlıca Ekzojen (Farmakolojik) Antioksidanlar ve özellikleri	44
Tablo 16:	SNAP-II skorum sistemi	54
Tablo 17:	PE-II skorum sistemi	54
Tablo 18:	Kordon kanı örnekleri incelenen olguların demografik özellikleri	58
Tablo 19:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan 35 prematüre bebeğin komorbid hastalıklar açısından demografik verileri	59
Tablo 20:	Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı TBARS düzeyleri arasındaki ilişki	65
Tablo 21:	Cinsiyet ile kordon kanı TBARS düzeyleri arasındaki ilişki	65
Tablo 22:	Doğum şekli ile kordon kanı TBARS düzeyleri arasındaki ilişki	65
Tablo 23:	Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasındaki ilişki	66
Tablo 24:	Cinsiyet ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasındaki ilişki.....	66
Tablo 25:	Doğum şekli ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasındaki ilişki.....	66
Tablo 26:	Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı FRAP düzeyleri arasındaki ilişki	66
Tablo 27:	Cinsiyet ile kordon kanı FRAP düzeyleri arasındaki ilişki.....	66

Tablo 28:	Doğum şekli ile kordon kanı FRAP düzeyleri arasındaki ilişki.....	66
Tablo 29:	Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı MPO düzeyleri arasındaki ilişki	67
Tablo 30:	Cinsiyet ile kordon kanı MPO düzeyleri arasındaki ilişki	67
Tablo 31:	Doğum şekli ile kordon kanı MPO düzeyleri arasındaki ilişki	67
Tablo 32:	Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı kitotriozidaz düzeyleri arasındaki ilişki	67
Tablo 33:	Cinsiyet ile kordon kanı kitotriozidaz düzeyleri arasındaki ilişki	67
Tablo 34:	Doğum şekli ile kordon kanı kitotriozidaz düzeyleri arasındaki ilişki ..	68
Tablo 35:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izlemi	68
Tablo 36:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izlemi	69
Tablo 37:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izlemi	70
Tablo 38:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izlemi.....	71
Tablo 39:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izlemi.....	72
Tablo 40:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi.....	73
Tablo 41:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi	75
Tablo 42:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde TEAC düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi	76
Tablo 43:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde FRAP düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi	77
Tablo 44:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde MPO düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi	78
Tablo 45:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi.....	79
Tablo 46:	Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi	80

Tablo 47: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi.....	81
Tablo 48: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi	82
Tablo 49: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi.....	83
Tablo 50: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi.....	84
Tablo 51: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi	85
Tablo 52: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi	86
Tablo 53: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi	88
Tablo 54: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi	89
Tablo 55: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi	90
Tablo 56: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi	91
Tablo 57: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi	92
Tablo 58: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi	94

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantajlı olarak hem yüksek konsantrasyonda oksijenle karşılaşma hem de bununla ilişkili olacak şekilde daha fazla ve abartılı reaktif oksijen/reaktif nitrojen ürünleri üretimi sonucunda oksidan strese belirgin bir artış vardır. Belki de bunlardan daha önemli olarak oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarında yetersizlik vardır. Ayrıca prematüre bebeklerin term bebeklere göre potansiyel olarak daha fazla karşılaştıkları infeksiyon ve inflamasyonlar proenflamatuvar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olur. Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklerde göre daha fazla serbest demir bulunur. Oksidan strese artış ile beraber protein oksidasyonu ve bunların ürünleri karboniller, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu ile plazma aldehidleri ve malondialdehid oluşur. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşir. Bu nedenle prematüre bebeklerde görülen prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriosus (PDA) gibi morbiditelerin ve olabilecek mortalitenin altında oksidan stres rol oynamaktadır (1).

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan bebekler anne karnında akciğer gelişimini tamamlamadan doğdukları için yenidoğan yoğun bakımı ihtiyacı göstermekte ve respiratuar distres sendromu (RDS) ve bunun sonucunda oksijen bağımlılığı ile birlikte kronik akciğer hastalığı gelişmektedir. Oksidan stresin akciğerdeki patolojik etkileri matriks metaloproteinleri aracılığı ile fibrozis ve klinik sonucu BPD'dir (1,2).

İntraselüler oksidatif savunma mekanizmasının zayıflığı, yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruziyet, infeksiyon-inflamasyon sonucu oluşan artmış oksijen radikalleri nedeni ile prematüre bebekler oksidatif strese maruz kalır. Bazı çalışmalarda hayatın ilk günlerinde peroksidasyon ürünlerinin artışının ölçümü ile kronik akciğer hastalığı gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (3). Benzer iki çalışmada yüksek oksijen maruziyeti ile kronik akciğer gelişimi arasında yakın ilişki gösterilmiştir (3,4). Ayrıca retinanın başlıca O₂ kaynağı koroidin yenidoğanlarda otoregülasyonu eksiktir; bu nedenle retinanın hiperoksijenasyonu, prematüre bebeklerde antioksidan defans mekanizmaların kısıtlı olması nedeni ile oksidatif

hasara neden olur. Hiperoksijenasyon vasoaktif isoprostanların peroksidasyonuna neden olur. Sonuçta vasokonstriksiyon ve iskemi vasoproliferatif retinopatiye neden olur (3).

Robles ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada, 10 term bebeğin kord kanı 3.saat ve 72. saat kan örnekleri ile 10 prematüre bebeğin kord kanı, yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, ve 7. gününde alınan kan örneklerinde hidroperoksitler, alfa tokoferol ve koenzim Q 10 eritrosit membranında ölçülmüş ve doğumda yenidoğanda oksidatif stresin artmış, antioksidan kapasitenin azalmış olduğu görülmüştür. Gestasyonel yaş azaldıkça oksidatif hasarla antioksidatif defans mekanizmaları arasındaki farkın arttığı saptanmıştır.

Pereone ve arkadaşlarının (6) yaptığı bir çalışmada 32 gestasyonel hafta altında 128 bebeğin kord kanından serbest oksijen radikalleri bakılmış ve ilerlemiş oksidasyon protein ürünleri ile serbest radikallerin rol oynadığı hastalıklardan olan ROP, BPD, NEK, İVK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

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, BPD gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir. Ağır gidişli RDS'si olan ve erken dönemde kaybedilen prematüre bebeklerin postmortem çalışmalarda akciğer dokularında nötrofillerde 10 kat; CD68 ve MAC-387 pozitif makrofajlarda 15 kat artış olduğu bildirilmiştir (1).

Kitotriozidaz ise, N-asetil-D-glukozaminin dallanmamış polimeri kitini parçalayabilen bir grup enzim olan memeli kitinaz ailesinin bir üyesidir. Selektif olarak aktiflenmiş makrofaj ve nötrofillerden salgılanır. Makrofaj lizozomlarında glikosfingolipid, demir, glikojen birikmesi gibi bazı patolojik durumlar, makrofajlardan aşırı kitotriozidaz yapımı ve salınımını tetikler (7).

Çalışmamızda prematüre bebeklerde oksidan ve antioksidan kapasite, makrofaj aktivasyonu ile neonatal prognozla ilişkisini göstermek amaçlanmıştır. Kitotriozidaz enziminin neonatal dönemdeki seyri ve prognoz ilişkisini ortaya koyan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmanın prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbidite ile oksidan stresin ve makrofaj aktivasyonunun ilişkisini açıklamaya katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Bu nedenle hastanemizde doğan ve yenidoğan yoğun bakıma yatışı yapılan 32 gestasyonel hafta ve altındaki bebeklerden kord kanında ve yaşamının 3., 24., 72. saatinde, 7. ve 14. gününde ve poskonsepsiyonel 36. gestasyonel haftasında lipid peroksidasyonu, total antioksidan kapasite ve kitotriozidaz düzeyleri çalışıldı. Sağlıklı term ve 33-37 gestasyonel hafta arası sağlıklı pretem kontrol grubunu oluşturan 79 bebekte sadece kordon kanında lipid peroksidasyonu, total antioksidan kapasite ve kitotriozidaz düzeyleri çalışıldı. Yenidoğan yoğun bakıma yatışı yapılan 32 gestasyonel hafta ve altındaki bebeklerin klinik durumlarının ağırlığı Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension (SNAPPE-II) skoru ile değerlendirildi. Ayrıca tüm bebekler izlemlerinde gelişen NEK, İVK, ROP, PDA, BPD açısından değerlendirilerek çalışmada değerlendirilen parametrelerle ilişkisi araştırıldı

GENEL BİLGİLER

1. Prematürite

Annenin son adet tarihinden itibaren gebelik yaşı itibariyle 259 günden daha önce veya gebeliğin 37. haftasının son gününün tamamlanmasından önce doğan bebeklere prematüre adı verilir. Doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması durumuna düşük doğum ağırlığı (DDA), 1000-1500 gram arasında olmasına çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ve 1000 gram altında olmasına ise aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) adı verilir (8,9).

Prematürite ve ÇDDA Sıklığı

Yüksek gelirli ülkelerde düşük doğum ağırlığı oranı %7.0, orta gelirli ülkelerde %16.5, düşük gelirli ülkelerde ise %18.6 olarak bildirilmektedir (10). Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) son yayınlanan istatistiklere göre 2007 yılında prematüre doğum oranı %12.7, DDA'lı doğum oranı %8.2 ve ÇDDA ile doğan bebeklerin oranı %1.4 olarak bildirilmiştir (11). 2009 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, Türkiye'de DDA bebeklerin oranı ise %11'dir (12).

Prematüre ve ÇDDA Bebeklerin Yaşam Oranları

Antenatal bakımda ve neonatal yoğun bakım koşullarında ilerlemelere bağlı olarak özellikle gelişmiş ülkelerde, 1000 gram ve altında doğan ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebekler ve 22-25 gestasyonel haftada doğan aşırı prematüre bebeklerin perinatal mortalitesi azalmıştır (13). Mortalite oranları Yunanistan'da %20; Hollanda'da 25-27 haftalık doğan bebeklerde %32, 29-31 haftalık doğan bebeklerde %11 ve ABD'de 27-32 haftalık doğan bebeklerde %14 olarak bildirilmiştir (14-16).

Düşük-orta gelirli ülkelere bakıldığında, ÇDDA bebeklerin mortalitesi Tayland'da %27; Irak'ta %29; Bangladeş'de %78'dir (17-19). Nijerya'da yapılan bir araştırmada ise mortalite oranları 32-33 hafta için %16 ve 32 hafta altında %59 olarak bildirilmektedir (20). Türk Neonatoloji Derneği verilerine göre ÇDDA bebeklerden doğum ağırlıkları 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70'dir. Doğum ağırlığında 750 gramdan sonra her 250 gramlık artışta mortalite %45, %21, %10 olarak azalmaktadır (21).

Prematüre doğum için risk faktörleri

Prematüre doğumların büyük kısmının nedeni bilinmemekle birlikte, bazı risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Tablo 1) (22).

Tablo 1: Prematüre doğumla ilişkili risk faktörleri (22).

Anne yaşının 18'den küçük, 35'den büyük olması
Irksal faktörler (siyah ırk)
Sosyoekonomik düzeyin düşük olması
Eğitim düzeyinin düşük olması
Dörtten fazla doğum yapmış olma
Genitoüriner anomaliler
Bazı infeksiyonlar (Rubella, CMV vb)
Diyabetes mellitus
Hipertansiyon
Kronik hastalıklar (böbrek hastalığı, kalp hastalığı vb)
Kötü obstetrik hikaye (tekrarlayan düşükler)
Annenin sigara kullanması
Alkol ve madde alışkanlığı
Toksik madde ile temas
Yetersiz prenatal bakım
Çoğul gebelikler
Hipertansiyon/preeklampsi/eklampsi
Kanama
Oligohidramniyos/polihidramniyos
Anemi
Fetal anomaliler
Erken membran rüptürü
Servikal yetmezlik
Plasental anomaliler
Diğer sebepler

2. Prematüre Bebeklerin Sorunları

2.1. Prematüre bebeklerin solunum problemleri

Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distres sendromu prematüre yenidoğanların en sık görülen ve en önemli hastalığıdır. Prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini RDS ve buna bağlı komplikasyonlar oluşturur (23).

Önceleri, akciğerlerin patolojik görünümüleri nedeniyle hyalen membran hastalığı olarak adlandırılan bu hastalık, daha sonra klinik özellikler göz önünde tutularak RDS adı ile tanımlanmaya başlanmıştır (23,24).

Respiratuar distres sendromu konusundaki bilgiler oldukça yenidir. Prematüre doğup da ölen bebeklerin akciğerlerindeki hiyalen membranlar ilk kez 1903'de tanımlanmış ve bu membranların aspire edilmiş amniyon sıvısı kaynaklı olduğuna inanılmıştır. 1950'lerin ortalarında Clements, akciğer sıvısı içindeki köpükte bulunan sürfaktanın akciğer fonksiyonu için önemini belirtmiştir. 1959'da Avery ve Mead prematüre bebeklerin akciğerlerinde sürfaktanın eksik olduğunu göstermiştir. 1960'larda sürfaktan yapımı ile ilgili bilgiler artmış, 1970'lerde tesadüfi olarak, antenatal steroidlerin RDS'nin gelişmesini engellediği bulunmuş ve ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiştir. Eksik olan sürfaktanın yerine konması ise 1980'de Fujiwara tarafından gerçekleştirilmiştir. Sonraki yıllarda da RDS'li vakalarda ekzojen sürfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (23,24).

Respiratuar distres sendromu klasik olarak, prematüre bebeklerde doğumdan sonra 4-6 saat içinde başlayan solunum sıkıntısı, ekspiratuvar hırıltı ve inlemelerle kendini gösterir. Bu bulgulara akciğer grafisinde her iki akciğerde yaygın atelektaziler ve tipik retikülogranüler görünüm eşlik eder (23).

İnsidans

Respiratuar distres sendromu sıklığını belirleyen en önemli faktör 32. gebelik haftasından önce meydana gelen doğumların oranıdır. İnsidansı ve ağırlığı gebelik yaşı ve bebeğin kilosu küçüldükçe artar. RDS; ABD'de yapılan bir çalışmada; 501 gr ile 1500 gr arası doğan bebeklerin % 44'ünde, 501 gr ile 750 gr arası doğan bebeklerin %71'inde , 750 gr ile 1000 gr arası doğan bebeklerin % 55'inde, 1001 gr ile 1250 gr arası doğan bebeklerin % 37'sinde ve 1250 gr ile 1500 gr arası doğan bebeklerin % 23'ünde saptanmıştır (24,25).

Patoloji

Respiratuar distres sendromu nedeniyle kaybedilen bebeklerin akciğerleri makroskopik olarak kırmızı ve karaciğer kıvamında görülür. Havalanma olmadığı için su içine atılan akciğer parçası, suyun dibine batar. Mikroskopik olarak ilk yarım saat içinde alveoler epitelyal nekroz gelişir. Epitelyal hücreler bazal membrandan ayrılırlar ve bu bölgede küçük hiyalen membranlar oluşur. Hyalen membranlar fibrin, hücresel atıklar, eritrositler, nötrofiller ve makrofajlardan oluşur ve eozinofilik, amorf bir materyal olarak görülür. Başlangıçta yer yer lokalize olan hiyalen membranlar giderek yaygınlaşır. 24 saat sonra tamir dönemi başlar ve esas olarak makrofajlardan

oluşan rezolüsyon hücreleri havayolu lümeni içinde belirmeye başlarlar. Sonraki 5-7 gün içinde hyalen membranlar kaybolmaya başlar ve hücrel artıklar makrofajlar tarafından temizlenir. Akciğer dokusu normale döner. İnflamatuar olayın değişik nedenlerle uzadığı durumlarda hastalık kronik akciğer hastalığına ilerleyebilir (23,24).

Risk faktörleri prematüre doğum, erkek cinsiyet, çoğul gebelik, sezeryan doğum, maternal diyabet, genetik predispozisyon, perinatal asfiksi şeklinde sıralanabilir (23).

Klinik bulgular

Takipne, burun kanadı solunumu, inleme, çekilme, siyanoz, taşikardi, hipotansiyon ve periferik dolaşım bozukluğudur (14,23).

Atriyel kan gazında hipoksemi, solunumsal asidoz veya miks asidoz görülebilir. Akciğer grafisinde klasik olarak buzlu cam görünümü vardır (23,24).

Tedavisinde genel destek tedavisi, vital bulguların stabilizasyonu, ekzojen faktör, oksijen, invazif ve non invazif mekanik ventilasyon kullanılır (23,24).

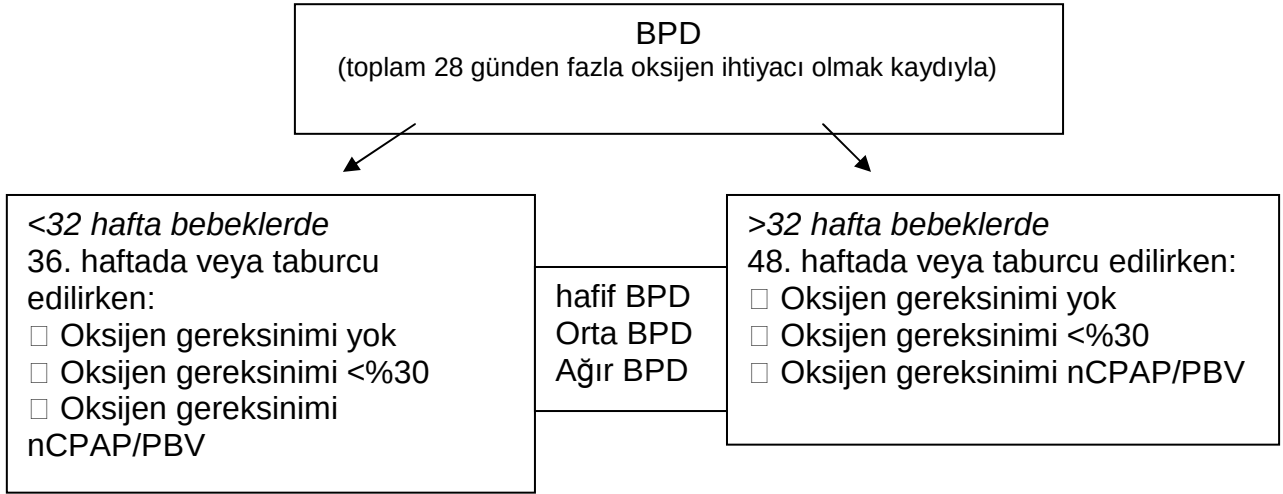
Bronkopulmoner displazi

Bronkopulmoner displazi, esasen prematüre bebeklerin bir problemi olmakla beraber tanım olarak zamanında doğan bebeklerde, büyük çocuklarda, hatta erişkinlerde akciğerlerin kronik hastalıklarını ifade etmek için kullanılabilir. Neonatolojideki tam karşılığı yenidoğan bir bebekte akciğerlerden kaynaklanan nedenlerle oksijen bağımlılığı ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesidir (1). İlk olarak Northway ve arkadaşları (26) tarafından yapılan BPD (Klasik BPD) tanımlamasında 30-37 gebelik haftasında doğmuş bebeklerin RDS nedeniyle yüksek basınç ve oksijen stratejileri ile ventile edildikleri, bu seyri takiben BPD geliştiği dikkat çekmektedir. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile sürfaktanın kullanıma girmesi ve modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli ve özelliği değişmiştir. İncelediğimizde etkilenen bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülmüştür. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktör, yani yüksek basınç ve yüksek fraksiyone oksijen (FiO₂) ve mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu

tablo “yeni BPD” olarak isimlendirilmiştir (27,28). Başlangıcı sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, sonra da akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel infeksiyon veya PDA eşlik eder. Sıklıkla hayatın 28 gününden fazla mekanik ventilasyon ve/veya oksijen tedavisine bağımlı kalmaktadırlar. Fakat ağır akciğer tutulumunu gösteren bulguları yoktur ve bu hastaların çoğu hastaneden çıkmadan önce oksijen desteğinden ayrılmaktadır (29). Shennan ve arkadaşlarını bu bulgular farklı bir düşünceye sevk etmiştir ve kronik akciğer hastalığı gelişimi için yüksek riskteki yenidoğanların tanınması amacıyla yeni bir tanımlama öne sürmüşlerdir. Yazarlar prematüre bebeklerdeki uzun dönem solunum prognozunun iyi bir göstergesi olabilecek; postkonsepsiyonel 36. haftadan daha uzun oksijen gereksinimi ile akciğer radyolojik bulgularının eşlik ettiği semptomlar ve persiste eden solunum bulguları olarak “kronik akciğer hastalığı” terimini tanımlamışlardır (30).

Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından bir “workshop” ortamında geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır (31). Buna göre kronik akciğer hastalığı terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için yenidoğanın kronik akciğer hastalığını tanımlamada “BPD” teriminin tercih edilmesi gerektiği ve tanımlamada mutlaka hafif/orta/ ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. BPD’nin ortaya çıkış yaşı da etkili olduğu için 32. gebelik haftasının altındaki ve üzerindeki bebeklerin ayrı ayrı ele alınması gerektiği, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi yanında toplam olarak 28 günden fazla oksijen bağımlılığının bulunması gerektiği vurgulanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2 : Bronkopulmoner displazi tanım ve sınıflandırması (31).



İnsidans

Bronkopulmoner displazi insidansı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Bazı term yenidoğanlarda tanımlanmış olmasına rağmen, 34 haftanın üzerindeki yenidoğanlar nadiren etkilenmektedir. Perinatal bakımdaki gelişmelerden dolayı klasik ya da ciddi BPD formunun insidansı oldukça azalmıştır. Farklı popülasyonlarda analiz edilmesi, akut akciğer hasarlanması tedavisinde standart ventilatör stratejilerinin olmaması, sıvı uygulamaları ve kritik düzeyde hasta bebek bakımında büyük değişkenlikler olması ve hastalığın tanımlanmasında farklı tanı kriterlerinin kullanılmasından dolayı vaka tanımlamaları bir merkezden diğerine büyük ölçüde değişmektedir. Sıklık tanıma göre çok değişkenlik gösterdiğinden BPD'nin gerçek insidansını belirlemek güçtür. Ayrıca sıklık; BPD'nin tüm yenidoğanlarda mı, yaşayanlarda mı, yoksa sadece mekanik ventilasyon uygulananlarda mı hesaplandığına göre de değişiklik gösterir (32-35). En sık kabul edilen iki ayrı tanımlamaya göre; postnatal 28. günde ve postkonsepsiyonel 36. haftada bile görülme sıklıkları farklı olmaktadır (Tablo 3) (33). Brezilya'da Cunha ve arkadaşları; 2000 ve 2002 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada, 28 günden daha uzun süre yaşamış, doğum ağırlığı 1500 gram altında 124 bebeği değerlendirmişler ve BPD insidansını %26.6 bulmuşlardır (36). Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasında doğum ağırlığı 500 gram ile 1500 gram arasında değişen prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre BPD sıklığı %3 ile %43 arasında bulunmuştur (37).

Tablo 3 : BPD tanı kriterleri ve doğum ağırlığına göre BPD insidansı (33)

Doğum ağırlığı	Oksijen bağımlılığı	
	Postnatal 28 günlük	Postkonsepsiyonel 36 hafta
< 750 gr	%90-100	%54
750 – 999 gr	%50-70	%33
1000 – 1249 gr	%30-60	%20
1250 – 1499 gr	%6-40	%10

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre BPD, 501 gr ile 750 gr arası doğan bebeklerin %47'sinde, 751 gr ile 1000 gr arası doğan bebeklerin %32'sinde, 1001 gr ile 1250 gr arası doğan bebeklerin %16'sında, 1250 gr ile 1500 gr arası doğan bebeklerin %6'sında saptanmıştır (25).

Risk faktörleri

Bronkopulmoner displazi gelişimi için birden fazla risk faktörü vardır ve bunlar tek başına veya birden fazlası aynı anda etkili olabilir (Tablo 4) (1).

Tablo 4 : Bronkopulmoner displazi için risk faktörleri(19).

– Prematürite/immatürite – Mekanik ventilasyon (baro/volütravma) – Hiperoksi/oksidan stres – Antenatal/postnatal inflamasyon/infeksiyon-proteolitik zedelenme – Antenatal faktörler – Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi) – Genetik etkiler	– Hava yolu reaktivitesine yatkınlık – Nutrisyonel problemler – Erken sürrenal yetmezlik – Gebelik haftası ve doğum ağırlığı – RDS'nin şiddeti – Erkek cinsiyet
---	--

Hiperoksi/oksidan stres ve BPD ilişkisi

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 önemlisi oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarda yetersizlik vardır. Ayrıca infeksiyon ve inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olur. Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan

bebeklere göre daha fazla serbest demir bulunur (31,38,39). Oksidan strese artış ile beraber protein oksidasyonu ve bunların ürünleri karboniller, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu ile plazma aldehidleri ve malondialdehid oluşur. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşir. Oksidan stresin akciğerdeki patolojik etkileri matriks metaloproteinleri aracılığı ile fibrozis gelişimi ve bunun klinik sonucu BPD'dir (39,40). Antioksidan savunma mekanizmaları hücre içi ve hücre dışı mekanizmalar olarak incelenebilir. Hücre dışı antioksidan savunma mekanizmaları C vitamini, ürik asit, bilirubin ve sülfhidril gruplarından oluşur. Zamanında ve prematüredöğün bebeklerde bu tip antioksidan mekanizma açısından doğum anında fark yoktur (41). Ancak hücre dışı antioksidan savunma mekanizmalarının önemi postnatal yaşla değişim gösterir. Doğumda ürik asit ve C vitamini toplam antioksidan kapasitenin %75'ini oluştururken, bu oran ikinci haftada %35'e düşer. Bu değişiklik doğumdan sonraki birkaç gün içinde C vitaminindeki hızlı azalmadan ve bilirubinindeki artıştan kaynaklanır (42).

Hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları fetal yaşamda önemli değişiklikler gösterir; antioksidan enzimler gebeliğin son döneminde hızla artar. Önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun fetal yaşamda karaciğerde sentezi çok sınırlıdır. Prematüre bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları yetersizdir ve zamanında doğan bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan enzimler indüklenebildiği halde prematüre bebeklerde bu uyarılma mümkün değildir (42). Prematüre bebeklerdeki antioksidan yetersizliğin gösterilmesinden sonra antioksidan tedavi yaklaşımları denenmiş ancak çoğu başarısız olmuştur. Bu durumda antioksidanların dozunun uygun ayarlanması gerekir, çünkü oksijen serbest radikalleri de büyüme ve gelişmede önemli ve hayati role sahiptir (38,43). Allopurinolün, hipoksantin/ksantin oksidaz aracılı oksijen radikali oluşumunu azaltma ve BPD'yi önleme amaçlı tedavi denemeleri başarılı olamamıştır (44). Karaciğerde sentezi yetersiz olan antioksidan glutatyonun serum düzeylerini artırmak ve BPD'yi önlemek için N-asetilsistein gibi glutatyon prekürsörlerinin uygulanması, yenidoğanda BPD veya diğer oksijen serbest radikal aracılı hastalıkların sıklığında herhangi bir azalma sağlamamıştır (45). Serbest demir şelatörü olan eritropoetinin (demiri plazmadan uzaklaştırdığı için) %100 oksijenle karşılaşmış prematüre tavşanlarda kullanımı, plazmanın lipid peroksidasyonunu önleme yeteneğini artırmıştır (46). Süperoksit radikallerinin aminosteroid infüzyonu ile ortadan kaldırılmasının lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (47). A

vitamininin BPD riskini azaltmadaki etkisi çok merkezli bir çalışmada, A vitamini uygulanan 15 prematürede bir BPD olgusunun önlenebileceği gösterilmiştir (48). E vitamini desteği, 1500 gr'ın altında doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda BPD'den koruyucu etki göstermemiştir (49). C vitamininin BPD'den koruyucu etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur, fakat C vitamininin prooksidan özellikleri olduğu göz ardı edilmemelidir. Antioksidan enzimler olan çinko/ bakır/manganez-SOD ve katalazın intratrakeal veya parenteral tedavisinin BPD'yi azaltıp azaltmadığı konusunda deneysel ve klinik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen kesin faydalı olduğu konusunda yeterli veri yoktur (39).

Patolojik bulgular

Bronkopulmoner displazinin klinik ve ortaya çıkış bulguları ile önlenebilir risk faktörlerindeki değişikliklerle beraber patolojik bulgularında da değişimler gözlemlenmiştir. Klasik (eski) BPD'deki atelektazi ve amfizematöz alanların bir arada bulunduğu ağır hava yolu ve parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal ve düz kas lezyonları ve belirgin vasküler hipertansif lezyonlar yerini daha hafif, alveolar yapıda basitleşme, akciğer gelişiminde duraklama ve daha hafif vasküler lezyonlarla karakterli "Yeni BPD"nin patolojik tablosuna bırakmıştır (Tablo 5) (50).

Tablo 5: Eski ve yeni BPD'nin patolojik farkı (50).

Eski BPD	Yeni BPD
• Değişken atelektazi ve aşırı havalanma alanları • Şiddetli hava yolu epitelyal lezyonları (hiperplazi, skuamoz metaplazi) • Hava yolu düz kas hiperplazisi • Aşırı fibroproliferasyon • Belirgin vasküler hipertansif lezyonlar • Azalmış iç yüzey alanı ve alveol sayısı	• Az, geniş, ve basit yapıda alveoller (alveolar hipoplazi, kompleks asiner yapının basitleşmesi) • Az ve dismorfik kapillerler • Değişen derecelerde interstisyel fibroproliferasyon • Daha az şiddetli arteryel/arteriolar vasküler lezyonlar • Değişen derecelerde hava yolu düz kas hiperplazisi • Hava yolu epitel lezyonları ihmal edilir düzeydedir

Tedavisinde solunum desteği (gereğinde O₂, düşük basınçlı ve az hava yolu direnci oluşturacak şekilde mekanik ventilatör desteği), sıvı yüklemeinden kaçınmak ve gereğinde diüretik, bronkospazm varlığında bronkodilatatör tedavi, inhale kortikosteroidler ve pulmoner hipertansiyonu gelişen ve oksijenasyonu bozulan bebeklerde inhale nitrik oksit kullanılır. Bu bebeklerin beslenmesi çok önemlidir ve büyümesi ve gelişmesi için yeterli ve yüksek kalorili beslenme stratejileri geliştirilmesi gerekir (51).

2.2.Prematüre bebeklerde göz sorunları:

Prematüre retinopatisi

Prematüre retinopatisi, tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen prematüre bebeklerin en önemli akut ve kronik sorunu olarak önemini korumaktadır. ROP, düşük doğum haftalı ve düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerdeki henüz damarsal oluşumunu tamamlamamış retinal damarların anormal proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır (52). İlk olarak 1942'de Terry 7 prematüre bebekte göz arkasındaki damarsal değişiklikleri retrolental fibroplazi olarak tanımlamış, daha sonra 1952'de retrolental fibroplazinin oksijenle ilgisinden bahsedilmeye başlanmıştır (53).

İnsidans

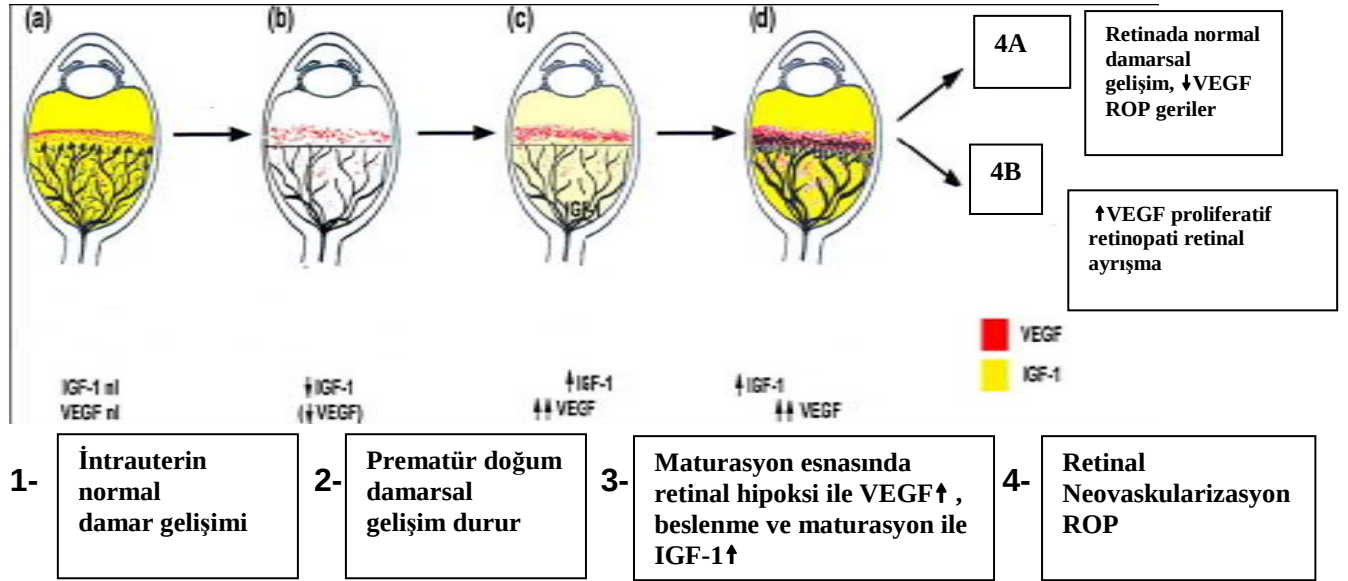
Tüm çalışmalar göstermektedir ki; prematüre bebeklerin doğum ağırlığı ve doğum haftası ne kadar küçükse ROP görölme olasılığı o kadar artmaktadır. Doğum ağırlığı 750 gr altında olan bebeklerin %90'ında ROP görölürken, doğum ağırlığı 750-1000 gr olanların %75,8'inde, doğum ağırlığı 1000-1250 gr olanların ise yaklaşık %43'ünde görölür. Gestasyonel haftaya (GH) göre ise 27 haftanın altında %89, 27-31 hafta arası %51.7, 32 haftanın üstünde ise %14.2 ROP görölüdüğu saptanmıştır (54).

Prematüre retinopatisi patogenezi

Prematüre retinopatisi prematüre bebeklerde periferel avasküler bölge ile vasküler santral bölgenin birleşimindeki anormal damarsal çoğalmadır. Normalde retinanın damarlanması embriyonel hayatta 4. haftada optik diskin etrafından başlar, periferel doğru ilerleyerek 36. haftada nazal, 40. haftada temporal retinada son bulur (55). Prematüre bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlığı ne kadar az ise doğum sırasında retinal damarların gelişmesi o kadar geri olacağından ROP insidansı artar (56,57). ROP gelişmesinde birçok faktör suçlanmışsa da yalnızca düşük doğum

haftası ve düşük doğum ağırlığı ile yüksek oksijen konsantrasyonunun etkisi ispatlanmış durumdadır (58). Embriyonel hayatta bebeklerde arteriyel oksijen basıncı yaklaşık olarak 25–30 mmHg kadardır. Doğumla birlikte aniden 60–80 mmHg'ya yükselir. Bu yükselme ile retinal damarlarda birden refleks vazokonstriksiyon ve vazooobliterasyon olur (59). Yüksek oksijene maruziyet 42–72 saat gibi uzun sürerse retinal damarlarda kalıcı tıkanıklığa neden olarak retinanın hasarlanmasına neden olur. Kanlanması bozulan retinada serbest radikaller özellikle nitrik oksit (NO) ve türevleri artmaya başlar. Ortamda artan radikaller retinal vaskülarizasyondan sorumlu mezenkimal hücrelerde araşidonik asit peroksidasyonuna neden olarak hücrelerin çoğalmasını engeller (60). Aynı zamanda yüksek oksijen ve NO retinal damarlanma için gerekli olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentezini azaltır (52,58). Faz 1 olarak kabul edilen bu aşamada damar yapısında bozulma ve damar oluşumunda duraklama yaşanır ve retinada hipoksi gelişir. Faz 2 olarak ifade edilen 2. aşamada ise damar yapısı bozulan ve hipoksik kalan retinada VEGF sentezi artar (52,58,61). Artan VEGF'nin retinal damarlarda anormal proliferasyona yol açması sonucu ROP gelişir. Bunu engellemek için bazı çalışmalarda intravitreal anti VEGF serumu verilmiş ve neovaskülarizasyonda azalma olduğu izlenmiştir (58,59). Tüm bunlar retinal damar gelişimi için VEGF'nin önemli olduğunu göstermektedir. Ancak VEGF kadar önemli diğer bir aracı kimyasal da insülin benzeri büyüme faktörü–1 (IGF–1)' dir. VEGF' nin reseptör aktivasyonu için ortamda yeteri kadar IGF–1 olması gerekir (56). Yapılan çalışmalar ortamda yeterli IGF–1 olması halinde prematüre bebeklerde retinal damar gelişiminin Faz–1 aşamasında kesintiye uğramayacağını göstermiştir (62,63).

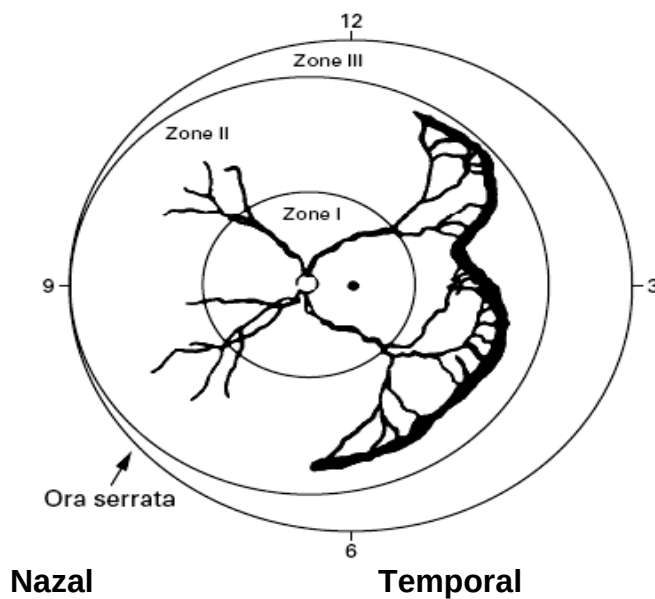
Retinanın avasküler kalması (Faz–1) sonrasında artan hipoksi nedeni ile ortamda VEGF birikir ve beslenme ile IGF–1 düzeyi artar. IGF–1 düzeyinin eşik değerini geçmesi ile birlikte VEGF etkisini gösterir ve retinada anormal bir vaskülogenezis başlar ve bu süreç ROP gelişimi ile sonuçlanır (şekil 1). VEGF ve IGF–1' in nasıl sinerjik etki gösterdiği halen araştırılmakla beraber her ikisinin birlikte olduğu zaman tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonuna neden oldukları sanılmaktadır (52,64).



Şekil 1: VGEF ve IGF-1'in ROP üzerine etkisi (52).

Prematüre retinopatisinin sınıflandırılması

İlk ROP sınıflaması 1984'de yapılmıştır ve 2005 yılında revize edilmiştir (Tablo 6) (65). ROP şiddetinin ve ciddiyetinin belirlenmesinde göz dibi optik diskten uzaklığına göre üç zona ayrılır. Zon-1 optik diske en yakın olan bölge olup damarlanmasını 28-32. gebelik haftasında tamamlar. Zon-2 36. gebelik haftasında ve nihayet Zon-3 40. haftada damarlanmasını tamamlar. Bu nedenle ROP en fazla Zon-2 ve 3'de görülür (Şekil 2) (65,66).



Şekil 2: Retinada ROP gelişen bölgeler (65)

Tablo 6: Neovaskülarizasyon derecesine göre ROP evreleri (65).

Evre 1	Demarkasyon hattı. Düz, beyazımsı, keskin kenarlı, ince hat olarak vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır.	
Evre 2	Demarkasyon hattında öne doğru kabarıklık oluşması (Demarkasyon hattı 3 boyutlu olmuştur)	
Evre 3	Demarkasyon hattından fibrovasküler proliferasyon başlaması ve vitröz boşluğa doğru uzanması.	
Evre 4	Retinada kısmi ayrılma olması	
	4A: Makulayı içermeyen retinal ayrılma	
	4B: Makulayı içeren retinal ayrılma	
Evre 5	Retinal tam ayrılma	
Plus Hastalığı	Retinanın arka kutbundaki damarlarda dilatasyon ve tortiyosite varlığıdır. Ciddi hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir.	
	Pre-Plus hastalığı: Retinal arterlerde tortiyosite ve venlerde dilatasyon normale göre fazla ancak plus hastalığı sınıflaması için yetersiz.	
	"Rush" hastalığı (Agresif Posterior ROP, AP-ROP): Damarların artmış tortiyosite ve dilatasyonu zon-1'in 4 kadranında ve bazen de zon-2'de görülen nadir, ciddi ROP formudur. Evre 1 den 3'e ilerlemez ancak hızlıca evre 4-5'e geçer.	

Tanı

Gestasyonel haftası 30 ve altında olan veya doğum ağırlığı 1500 gr altında olan bebekler ile doğum ağırlığı 1500-2000 gr arasında olan ve medikal olarak instabil seyreden bebeklerde doğumdan 4 hafta sonra veya postmenstrual yaş 31 haftalık (hangisi daha geç ise) olduğunda indirekt oftalmoskopik muayene yapılmalıdır (52,66,67).

Tedavi

1. Prematüre retinopati gelişimini önleyici tedavi: Antenatal steroid kullanımı, hipoksi-hiperoksi ataklarının azaltılması, antioksidan kullanımının yaygınlaşması (önlemese de skorunu azaltır), prematüre bebeklerde anne sütüne erken başlanması, belki de en önemlisi prematüre doğumların mümkün olduğu kadar azaltılması.

2. İlerlemeyi Durdurucu Tedavi: Avasküler retinanın kriyoterapi veya fotokoagulasyon yolu ile ablasyonudur.

Evre 4- 5'de retina dekolmanı gelişmiş bebeklerde ise vitrektomi yapılmaktadır.

Bunun amacı daha ziyade kozmetik amaçlıdır. Zira fonksiyonel düzelme sağlamamaktadır (68).

Prognoz

Prematüre retinopatisi erken aşamada tedavi edilirse genelde yüz güldürücü iken ileri aşamada ya da plus hastalığında genelde körlükle sonuçlanmaktadır. Bunun yanı sıra gerileyen ROP'lu hastalarda ileri yaşlarda miyopi, görme keskinliğinde azalma, şaşılık ve glokom daha sık görülmektedir (69).

2.3 Prematüre bebeklerde kardiyolojik sorunlar

Patent duktus arteriyozus

Duktus arteriyozus intrauterin hayatta pulmoner arterle dorsal aorta arasında bir köprü oluşturarak, sağ ventrikülden atılan kanın, vasküler rezistansı yüksek pulmoner arterden inen aortaya doğru akışını sağlamakla görevlidir (sağdan sola şant). Term bebekte; duktusun musküler tabakası oluşmuştur ve doğumdan sonra ilk gün oksijenasyona bağlı pulmoner vasküler rezistansın düşmeye başlamasıyla, vazokonstrüksiyona uğrayarak fonksiyonel olarak kapanır. İlk hafta içinde anatomik kapanış gerçekleşir ve sağ ventrikülden pulmoner artere atılan kan, duktus arteriyozustan aortaya geçmek yerine tamamen pulmoner artere yönelir. Patent duktus arteriyozus, duktusun doğum sonrası kapanmaması anlamına gelir. Bu durumda

pulmoner vasküler rezistans düşmüş, sistemik basınç yükselmiş olduğu için kan, intrauterin akış yönünün tersine, aortadan pulmoner artere doğru akmaya başlar (70).

Term bebeklerde PDA nadir görülür. Buna karşılık duktusun henüz immatür olması, hipoksik nedenlerle vazodilatörler olarak bilinen prostoglandin E₂ ve NO'nun lokal olarak sentezlenmesi yada ilk günlerde fazla intravenöz sıvı yüklenmesi sonucu, prematüre bebeklerde kapanma gecikmekte veya olmamaktadır. PDA'nın varlığı prematüre bebeklerde gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (71). Prematüre bebeklerde PDA görülme sıklığı 1750 gr altında doğan bebeklerde %45'e, 1200 gr altında doğan bebeklerde %80'lere çıkmaktadır. 30 haftanın üstünde, fonksiyonel PDA kapanmasının %8'i ilk 24 saatte, %60'ı ilk 48 saatte, %86'sı üçüncü günde gerçekleşir. 30 haftanın altında ise kapanma sıklıkla gecikmektedir (72).

Respiratuar distres sendromu, perinatal asfiksi tanısı alan ve hayatın ilk birkaç gününde fazla sıvı tedavisi verilen prematüre bebekler klinik olarak semptomatik PDA geliştirmeye eğilimlidirler. Enfeksiyon ve sitokinler duktusun spontan kapanmasını veya geç dönemde duktusun tekrar açılması etkileyen diğer önemli faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda antenatal steroid uygulananlarda RDS sıklığında azalma yanısıra semptomatik PDA sıklığında azalma ve PDA tedavisi gereksiniminde azalma saptanmıştır (73).

Klinik bulgular günler içinde belirgin hale gelir ve hastadan hastaya asemptomatikten tam bir kardiyovasküler kollapsa kadar değişebilen özellikler gösterir. En tipik bulgusu; sol üst sternum kenarında ve sol klavikula altında en belirgin olup, tüm perikardiyal alanda duyulabilen üfürümdür. Bu üfürüm önceleri sistolik vasıftadır daha sonra sistol ve diastolü dolduran devamlı üfürüm haline gelir. Pulmoner vasküler rezistans düştükçe soldan sağa akım daha fazla olacağından üfürüm daha belirginleşir. Diastolik komponent prematüre bebeklerde genellikle duyulmaz. PDA'sı büyük olan bazı prematürelerde ise üfürüm duyulmayabilir. Sıçrayıcı nabız olabilir. Nabız basıncı geniştir ve çoğu zaman 25 mmHg üzerine çıkar. Apekte prekordial atım belirgindir. Geniş PDA'sı olanlarda ilk hafta içinde pulmoner ödem bulguları ve solunum mekaniklerinde bozulma belirebilir. Takipne, karbondioksitte yükselme, mekanik ventilasyon parametrelerini yükseltme ihtiyacı ortaya çıkabilir bu durum solunum sistemi hastalığı ile karışabilir. Taşikardi ve konjestif kalp hastalığı bulguları ortaya çıkabilir. Düşük kardiyak outputa bağlı perfüzyon bozukluğu, metabolik asidoz ve oligüri bulgularına neden olur (70).

Tanı ekokardiyografi bulguları ile konur. Açıklığın çapı ölçülür, ayrıca sol atrium çapının aort kökü çapına oranının (LA/AO) ölçülmesi PDA'nın ciddiyetini ve hemodinamik anlamlı olup olmadığını gösterir. Hemodinamik anlamlı PDA ekokardiyografik bulguları çalışmalarda farklı tanımlanmaktadır. Duktus çapının 1.5 mm' den büyük olması, LA/AO oranının 1.4' den büyük olması, sol sağ şantın var olması ile tanınır. Ancak bazı çalışmalarda LA/AO oranı 1.5 veya 1.3 olarak kabul edilmektedir (74-76). .

Patent Duktus Arteriozus tanısı konulduktan sonra tedavi seçenekleri; konservatif yönetim, farmakolojik tedavi veya cerrahi ligasyondur. Tedavi seçeneğinin seçimi konusunda günümüzde halen tartışmalar devam etmektedir. Farmakolojik tedavide; siklooksijenaz inhibitörleri düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %80'inde etkilidir (75).

Tıbbi tedavide kullanılan siklooksijenaz inhibitörleri etkili ve güvenlidir. Siklooksijenaz inhibitörleri araşidonik asidin değişik prostaglandinlere dönüşmesini engelleyerek duktus arteriozus açıklığının kapanmasına neden olur. Siklooksijenaz inhibitörlerinin iki değişik izoformu vardır. İndometazin ve ibuprofen bu iki izoformu değişik derecelerde inhibe eder. İndometazinde daha fazla tip 1 inhibisyonu oluşur ve beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde daha fazla vazokonstriksiyon ortaya çıkar. İbuprofende bu vital organlardaki vazokonstriktif etkiler daha azdır. Her iki ilaç da prematüre bebeklerde PDA kapatılmasında eşit etkilidir. Her iki ilacı karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde NEK, BPD ve 18. aydaki nörolojik gelişim açısından fark saptanmamıştır (75-76).

Patent duktus arteriozus kapatılmasında, indometazin ve ibuprofenin etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen son çalışmalarda PDA kapatılmasının mortalite ve morbitide üzerinde olumlu etki yapıp yapmadığı, kapatılmanın gerekli olup olmadığı tartışılmaktadır. İbuprofen ve plasebonun karşılaştırıldığı cochrane meta analiz çalışmasında PDA kapatılmasının; NEK, ROP, BPD, İVK, periventriküler lökomalazi (PVL) ve mortalite üzerine olumlu etkisi saptanmamış, plasebo ve tedavi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (77).

2.4. Prematüre bebeklerde gastrointestinal sorunlar

Nekrotizan enterokolit

Nekrotizan enterokolit primer olarak prematüre bebekleri etkileyen barsakların akut yangısal nekrozudur. Ciddi coğrafik varyasyon göstermesine karşılık, insidans 1500 gr altında doğan infantlarda %7 ile %10 arasında değişmektedir. NEK gelişen infantlarda mortalite oranı %25 ile %30 arasındadır ve %50 olguya cerrahi işlem uygulanmaktadır. NEK sonrası sağkalan olgularda barsak striktürü ya da kısa barsak sendromu gibi komplikasyon riski ciddi oranda artar. Özellikle cerrahi geçiren olgularda anormal nörogelişimsel bulguların da arttığı gösterilmiştir (78).

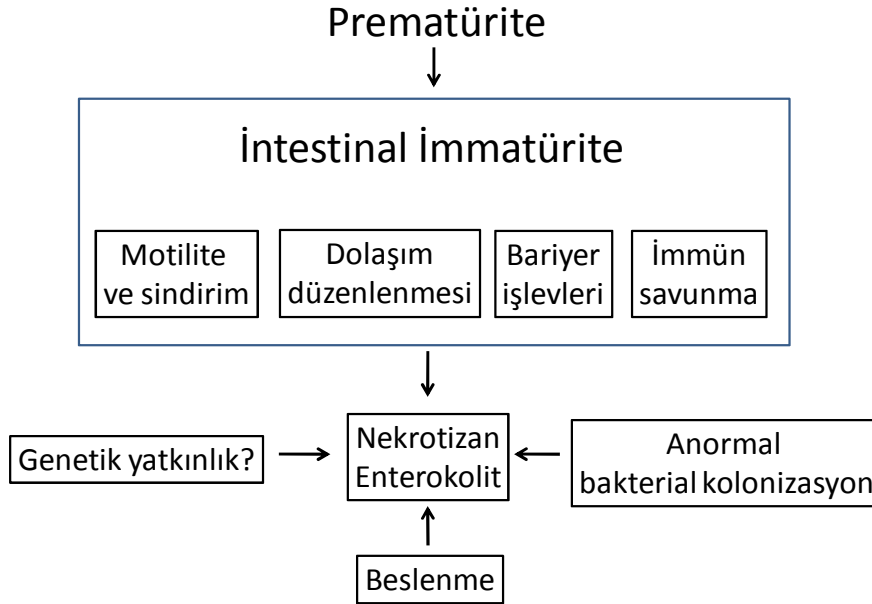
Epidemiyoloji

Nekrotizan enterokolit insidansı zamana ve coğrafi alana bağlı olarak değişmektedir. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) verilerine göre ÇDDA bebekleri kapsayan gözlemsel çalışmada sıklığın %2 ile %22 arasında değiştiği görülmüştür (79). Yine aynı grup tarafından yapılan çalışmada 1999-2001 yılları arası doğan ÇDDA'lı 11.072 bebekte %7 kanıtlı NEK (≥evre II) geliştiği bildirilmiştir (80). Hong Kong'da %28 (81), Arjantin'de %14 (82) ve 2000 gr altı bebeklerden oluşan bir kohort grupta Avusturya'da %7 (83) olarak bildirilmiştir. Vermont Oxford Network 1991 ile 1999 yılları arası NEK oranlarını %6-7.1 arasında bildirmiştir (84).

Term bebeklerde NEK (bildirilen olgularda %5-%10) daha az görülmesine karşın konjenital kalp hastalığı, doğum asfiksisi, polisitemi, kan değişimi ya da intrauterin gelişim kısıtlanması gibi durumlarla ilişkilidir (85).

Patogenez

NEK patogenezi Şekil 3 'de gösterilmiştir (78).



Şekil 3: Nekrotizan enterokolit patogenezi (78)

Nekrotizan enterokolit olguları tipik olarak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uyarıcı bir işaret olmadan sporadik olarak ortaya çıkarlar, fakat bazen spesifik patojene bağlı epidemiler ile ilişkili olabilirler. Bu epidemiler *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Clostridia*, *Koagulaz negatif stafilokok* ve rotavirüsleri içeren değişik organizmalar ile ilişkili olabilir. NEK direkt olarak enfeksiyöz ajanlar ile oluşmamaktadır ancak anormal mikrobiyal floraya ek olarak; barsak iskemisi, mukozal savunma mekanizmalarının tam gelişmemesi ve enteral beslenme hastalığın başlamasına ve patogeneze yangısal yanıtın aktivasyonu ile katkıda bulunmaktadır (78,86).

a-Barsak İskemisi

Fetusta bazal barsak damar direnci artmıştır ve doğumdan hemen sonra ciddi olarak azalarak güçlü barsak ve somatik büyüme için gerekli olan hızlı barsak kan akımına izin verir (87). İstirahat damar direncindeki bu değişiklik dilatör (NO gibi) ve konstriktör (endotelin) medyatörler arasındaki dengeye ve myojenik yanıtı bağlıdır. İnsan NEK olgularında bu vazoaaktif medyatörlerdeki değişiklikler gösterilmiştir (88). Barsak vazomotor tonusunu etkileyen birçok kimyasal medyatör (NO, endotelin,

substans P, norepinefrin ve anjiotensin) vardır ve stres altındaki yenidoğanda, bunların anormal düzenlenmesi; bozulmuş dolaşım otheregölasyonuna, barsak iskemisi artışına ve doku nekrozuna yol açabilir (89).

Barsak kan akımında değışiklik ile ilişkili olan klinik faktörler NEK riskini etkileyebilir. Umbilikal arter kateterleri kullanımı ile NEK riski arttığına dair kesin veri olmasa da bu kateterlerin kullanımı tehdit oluşturabilmektedir (89). PDA varlığı ve soldan-sağa şant; diyastolde barsaklarda kan akımının bozulmasına yol açar. Rastgele dağılımlı, kontrollü bir çalışmada 1000 gr altı bebeklerde cerrahi ligasyon ile profilaktik duktus arteriozus kapatılması sonucu NEK riski %8 iken kontrol grubunda %30 saptanmıştır (90). Diğer çalışmalarda PDA'dan çok, PDA kapatılmasında kullanılan indometazinın barsak dolaşımına olan etkisinden dolayı NEK riskini artırdığı belirtilmiştir (91). Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ve NEK riski arasında ilişki bulunmuş ve bu durum ciddi aneminin hızlı düzeltilmesinin barsak vasküler otheregölasyonunu etkilemesine bağlanmıştır (92).

b-Konak Savunma Faktörleri

Prematüre bebeklerde gastrointestinal traktusta konak savunması belirgin olarak bozulmuştur. Patojenlerin mukozal tabakayı geçip invazif infeksiyon oluşturmasını önleyen barsak savunma mekanizması çok karmaşıktır ve şunları içerir:

1. Deri, müköz membranlar, barsak epiteli, mikrovilluslar, epitelyal hücre sıkı bağlantıları ve musin gibi fiziksel bariyerler
2. Polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, eosinofiller, lenfositler gibi immun hücreler
3. Çok sayıda biyokimyasal faktörler.

Barsak geçirgenliği yenidoğanda, özellikle prematüre bebeklerde bozulmuştur ve immunglobulinler, proteinler ve karbonhidratların sistemik dolaşıma geçmesine izin verir (78). İntestinal mukus; su, elektrolitler, müsin, glikoprotein, immunglobulinler ve glikolipidlerden oluşan kompleks bir jeldir. İntestinal mukusun bakteriyel ve toksin invazyonuna karşı koruyucu etkisi vardır. İntestinal mukus gelişmekte olan hayvanlarda ve belki de prematürelere anormaldir (93). Bunlara ek olarak epitelden; invazyon yapan organizmaların işlevlerini bağlanarak inaktive eden önemli bakteriostatik proteinler salgılanır. 'Human defensin' ve 'İntestinal trefoil faktör'

gelişimsel süreçte düzenlenen ve NEK gelişiminde rol oynayabilecek olan proteinlerdir (94).

Birçok kimyasal faktör barsak sağlığı ve bütünlüğünün sağlanmasına katkıda bulunmaktadır ve prematürelerde birçoğu baskılanmıştır. Mukozal homeostazda etkili kritik faktörler şunlardır (78):

1. Laktoferrin
2. Glutamin
3. Epidermal büyüme faktörü
4. Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü
5. Transforme edici büyüme faktörü
6. İnsulin-benzeri büyüme faktörü
7. Eritropoetin
8. Gastrik asit
9. Poliansatüre yağ asitleri

Tüm bu faktörler barsak maturasyonuna ve yangısal kaskadın düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu karmaşık sistem yenidoğanda değişiklik göstermektedir (78).

c-Bakteriyel Kolonizasyon ve Proinflamatuvar Yanıt

Distal barsak traktuslarında miktar ve çeşitlilik olarak zengin bakteri kolonizasyonu içeren term bebeklerle karşılaştırıldığında, prematüre bebeklerde daha az bakteri miktarı ve çeşitliliği bulunmaktadır (90). Prematüre bebeklerde *Bifidobacteria spp* ve *Lactobacillus spp* içeren bu organizmalar florada sık görülmemektedir (78,95). Sadece ÇDDA'lı bebeklerde görülen bu bakteriyel flora özelliklerinin mama ile beslenme, barsak iskemik stresi ve yetersiz konak mukozal immun yanıt durumlarında proinflamatuvar sinyalleri başlattığı düşünülmektedir (78).

Bakteri ve diğer patojenler 'human toll-like receptor (TLR)' adı verilen özgül kalıp tanıyan reseptörleri aktive ederek kompleks sinyalizasyon kaskadını başlatabilmektedir (78,96). *Escherichia coli* gibi gram-negatif enterik bakteriler hücre duvarı lipopolisakkaridi (LPS) yangısal ve immun hücreler üzerindeki özgül TLR4 reseptörünü aktive etmekte ve bir seri sinyal iletimi olayı sonucu Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) nükleer translokasyonu oluşmakta ve interlökin (IL)-1, IL-8, tümör nekrozis faktör, indüklenabilen NO sentaz ve fosfolipaz A2 gibi proinflamatuvar

genlerin transkripsiyonu oluşmaktadır. Bu medyatörlerin prematüre bebeklerde arttığı gösterilmiştir ve sonuçta belirgin yangısal yanıt oluşturmaktadırlar (78,97). Normal koşullarda proinflamatuvar aktivasyon mukozal çevrede bakteriyel invazyona karşı koruyucudur. Antiinflamatuvar sinyalizasyonun yetersiz olduğu durumlarda gereğinden fazla yangısal yanıt barsak inflamasyonuna ve nekrozuna yol açabilir (78).

Prematüre bebeklerde bakteriye ait TLR aktivasyonu sonrası dengeli antiinflamatuvar yanıt olmadan proinflamatuvar sinyalizasyona daha yatkın olduğu ve bu durumun NEK patogenezinde katkıda bulunduğu teorik olarak düşünülmektedir. İnflamatuvar yanıtı baskılanması yetersiz olduğunda barsak mukozasında aşağıdaki patolojik değişiklikler oluşmaktadır (78).

1. Epitelyal hücrelerde artmış apoptoz
2. 'Tight junction' protein ve komplekslerinin bozulması
3. Artmış mukozal geçirgenlik
4. Bakteriyel translokasyon
5. Vasküler tonus ve mikrosirkülasyondaki değişiklikler
6. İntestinal nekroza yol açan nötrofil infiltrasyonu ve birikimi

Aynı zamanda yenidoğan antiinflamatuvar yanıtında da spesifik değişiklikler tanımlanmıştır (78):

1. Bakteriyel strese yanıt olarak IL-8 sentezleme eğilimi
2. Platelet aktive edici faktör (PAF)-asetilhidroksilaz aktivitesinde eksiklik. PAF-asetilhidroksilaz enzimi etkili bir fosfolipid medyatör olan PAF'ın yıkılmasını sağlamaktadır. PAF mukozal hasarı başlatabilmektedir.
3. İnhibitör protein I κ B inhibisyonuna bağlı barsak NF- κ B aktivitesinde artış

Epitelyal hücreler normalde mukozal yüzeyde TLR4'ü eksprese etmez iken stres altındaki yenidoğan hayvanlarda ve NEK olan prematürelerde epitelyal hücrelerin apikal yüzeylerinde TLR4'ün ekspresyonu artmaktadır (98). Bu bulgu NEK gelişen yenidoğanlarda gözlenen güçlü ve normalin dışındaki proinflamatuvar yanıtı açıklamaktadır.

Klinik prezentasyon

Nekrotizan enterokolitin klinik bulgu ve yakınmaları değişkendir. Karın distansiyonu, kusma, artmış mide rezidüsü, enteral besleme tüpünden safra drenajı, hematokezya ve bazı olgularda hassasiyet ve renk değişikliğini içerir. Sıklıkla nonspesifik olan, sıcaklık instabilitesi, apne, letarji, kötü perfüzyon ya da hipotansiyon

gibi sistemik bulgular bulunur. Güçlü yangısal yanıt gösteren septik şoktaki hastalara benzer anormal lökosit sayısı, trombositopeni, kapiller kaçak, intravasküler sıvı azalması, metabolik asidoz, akut tübüler nekroz, solunum yetmezliği, hipotansif şok ve ölüm ortaya çıkabilir (78).

Nekrotizan enterokolitin tanı kriterleri ilk olarak Bell ve arkadaşları (99) tarafından belirlenmiştir. Walsh ve Kliegman tarafından (100) değiştirilen kriterler günümüzde kullanılmaktadır. Modifiye Bell sistemi Tablo 7’de gösterilmiştir

Tablo 7: Nekrotizan enterokolit için modifiye Bell evrelemesi (100)

Evre	Sistemik Bulgular	Barsak Bulguları	Radyolojik Bulgular	Tedavi
I. Şüpheli				
A	Sıcaklık instabilitesi, apne, bradikardi	Artmış pregavaj rezidü, hafif karın distansiyonu, gaytada gizli kan	Normal ya da hafif ileus	Npo 3 gün antibiyotik
B	IA ile aynı	IA ile aynı, ek olarak gaytada makroskopik kan	IA ile aynı	IA ile aynı
II.Kesin				
A.Hafif hasta	IA ile aynı	I ile aynı ek olarak barsak sesleri yokluğu, karın hassasiyeti	İleus, intestinal pnömatozis	Npo 7-10 gün antibiyotik
B.Orta hasta	IA ile aynı ek olarak hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	I ile aynı ek olarak barsak sesleri yokluğu, abdominal selülit, sağ alt kadranda kitle	IIA ile aynı ek olarak portal vende gaz, asit ile birlikte ya da değil	Npo 14 gün antibiyotik
III.İlerlemiş				
A.Ciddi hasta, barsak salim	IIIB ile aynı ek olarak hipotansiyon, bradikardi, solunumsal asidoz, metabolik asidoz, disemine intravasküler koagülasyon, nötrope	I ve II ile aynı ek olarak jeneralize peritonit bulguları, belirgin hassasiyet ve karın distansiyonu	IIIB ile aynı ek olarak kesin asit varlığı	Npo 14 gün antibiyotik, sıvı resüsitasyonu, inotropik destek, ventilatör terapisi, parasentez
B.Ciddi hasta, barsak perfore	IIIA ile aynı	IIIA ile aynı	IIIB ile aynı ek olarak pnömoperitoneum	IIA ile aynı ek olarak cerrahi girişim

NPO: Non-peroral beslenme

Tedavi

Nekrotizan Enterokolitin medikal tedavisinde agresif destek bakıma odaklanılır çünkü hiçbir spesifik girişimin hastalık ilerlemesini sınırladığı gösterilememiştir. Başlangıç tedavileri enteral beslenmenin kesilmesi, barsak içeriğinin nazogastrik drenaj ile dekompresyonu ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisidir. Antibiyotik tedavisi tipik bakım yeri enterik florasını içermelidir ve ampisilin/aminoglikosit, ampisilin-sefalosporin ya da sık stafilokokal kolonizasyonda vankomisin-aminoglikozit içerir. NEK olgularının sadece %20-30'unda pozitif kan kültürü saptanmasına karşılık tedaviye steril kan kültürleri olsa bile 7-10 gün devam edilir. Ancak, bu yaklaşımın yararı tam olarak çalışılmamıştır. Ayrıca hastalara antibiyoterapi dışında gerekli destek tedaviler uygulanmalıdır (78).

Cerrahi için en sık endikasyon pnömoperitoneum varlığıdır. Hiçbiri kesin olmamakla birlikte diğer cerrahi endikasyonlar şunlardır (78):

1. Agresif medikal tedaviye karşın klinik kötüleşme
2. Seri radyografilerde sabit genişlemiş barsak ansı varlığı
3. Parasentez ile peritonit ve gangrenöz barsak saptanması

Cerrahinin amaçları nekrotik barsakların rezeke edilmesi, barsakların ve serbest intraperitoneal havanın dekomprese edilmesi ve barsak uzunluğunun mümkün olduğunca korunmasıdır (78).

2.5. Prematüre bebeklerde nörolojik sorunlar

İntraventriküler kanama

Yenidoğan döneminde germinal matriks-intraventriküler kanama intrakraniyal kanamanın sık rastlanan türüdür. Genellikle prematüre bebeklerde görülür. Prematüre bebeklerde belirgin beyin hasarının çoğu İVK ile oluşur (101).

İnsidansı

Ultrasonografinin (USG) ve bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesi ile yapılan bir çalışmada insidans 1500 gr altındaki bebeklerde 1978 ve 1983 yılları arasında sırası ile %40 ve %50 olarak bildirilmiştir. 1990 yıllarından sonra birçok çalışmada İVK insidansı %20'ler civarında olarak bildirilmektedir (102,103).

İntraventriküler kanamanın başladığı yer ve yayılımı

İntraventriküler kanama karakteristik olarak supepandimal germinal matriksten başlar. Bu bölge gebeliğin 10-20. haftaları arasında nöroblast ve glioblastların yeridir. Üçüncü trimestırda bu hücreler oligodendrogliaları ve astrositleri oluşturur. Matriksteki ince duvarlı damarların çoğu kanamaya hazır bir kaynaktır. Gebeliğin ilerlemesiyle matriks giderek küçülür. 23-24. hafta arasında kalınlığı 2.5 mm iken 36. haftada hemen hemen kaybolur. Gebeliğin 28-32. haftalarında matriks kaudat nukleusun başı seviyesinde talamus triat yarık içinde çok belirgindir. Germinal matriks kanamalarının çoğu bu bölgede oluşur. Gebeliğin 28. haftasından önce kaudat nukleusun gövdesi üzerinde de ayrıca matriks kanamaları görülebilir. Koroid pleksustan oluşan kanamaların yaklaşık %50'sinde germinal matriks kanaması ve İVK birliktedir. Daha matür bebeklerde İVK tamamen bu bölgede oluşur (101).

Germinal matriks kanamalarının yaklaşık %50'sinde kan lateral ventrikülden girip ventriküler sistem boyunca yayılır. Kan Magendi ve Luschka delikleri boyunca posterior fossada basiller sisternalarda toplanma eğilimi gösterir. Daha sonraki günlerde kan obliteratif araknoidit yaparak beyin omurilik sıvısının (BOS) akımını engeller. Silvius kanalında ve araknoit villuslarda oluşan kan pıhtıları BOS dinamiğini bozar (101).

Patogenez

a- Prenatal faktörler: Amniyotik sıvıda infeksiyon varlığı ve akut inflamatuvar plasental lezyonlarda artmış serum IL-6, IL-8 ve IL-1B düzeyleri ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ciddi İVK ilişkili bulunmuştur (104).

b-Natal faktörler: Doğum odasındaki olayların İVK'daki rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Bazı çalışmalarda 27. GH altında vajinal yolla doğan bebeklerde sezeryan doğumlara göre daha fazla İVK görüldüğü belirtilmiş ancak multivariate analizlerde böyle bir risk saptanmamıştır (105).

Sistemik bir derlemede kordun geç klempenmesinin bebek ölümlerini azaltmadığı fakat İVK insidansında anlamlı azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (106).

c-Postnatal nedenler: RDS nedeni ile mekanik ventilatörde ventile edilen prematüre bebeklerde artmış İVK riski bulunmaktadır. Ayrıca mekanik ventilatördeki bu bebeklerde görülen hiperkarbi, hipokarbi, pnömotoraks, asidoz, kan basıncındaki dalgalanmalar İVK oluşmasına neden olabilir (101,102).

d-Kardiyovasküler nedenler: Kan basıncındaki dalgalanmalar, sistemik hipertansiyon, sistemik hipotansiyon İVK riskini artırmaktadır (101,102).

e-Genetik faktörler: Faktör V Leiden mutasyonu, Aktive protein C rezistansı, Protrombin G20210A mutasyonu saptanan bebekler atılmış İVK riski taşımaktadır (107). Yapılan bir çalışmada İVK gelişen DDA bebeklerde IL-6 CC genotipi ciddi İVK gelişme açısından artmış risk faktörü olarak bulunmuştur (108).

Klinik Bulgular

Etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'sinde hayatın ilk günlerinde kanama görülürken %90'ında ilk 72 saatte lezyon tanımlanabilir. İVK'lı bebeklerde 3 klinik sendrom tanımlanmıştır (101,102).

- a- Katastrofik bozulma
- b- Sıçrayıcı bozulma
- c- Klinik olarak sessiz sendrom

Bunların en az görülen ve dramatik olanı katastrofik bozulmadır. Ağır kanaması olan bebeklerin çoğunda meydana gelir. En sık görülen ise klinik olarak sessiz sendromdur (101,102).

a- Katastrofik bozulma: Ortaya çıkışı dramatiktir. Bebekteki bozulma dakikalardan saatlere göre değişir. Derin stupor ve koma hali vardır. Hemotokrit seviyesinde düşme, ön fontanelde bombeleşme, hipotansiyon, bradikardi, ısı değişikliği, metabolik asidoz, glukoz ve su homeostazında bozukluklar ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı görülür (101,102).

b- Sıçrayıcı sendrom: Ortaya çıkışı daha belirsizdir. Bazı hastalarda solunum fonksiyonlarında bozulma görülür (101,102).

c- Klinik olarak sessiz sendrom: Sıçrayıcı sendromdan daha hafif bulguları vardır. En değerli bulgu hemotokritte açıklanamayan düşme veya kan transfüzyonundan sonra hemotokritin yükselmemesidir (101,102).

Tanı

İntraventriküler kanamanın tanısında 2 basamak vardır. Birincisi klinik durumunun tanımlanması ve uygun tarama fonksiyonunun yapılmasıdır. Kanama insidansının yüksek olduğu gebelik yaşında her prematüre bebeğin risk altında olduğu düşünülmelidir. Bu bebekler uygun tarama testleri için aday olmalıdır. Kranial

USG uygun bir tarama yöntemidir. İVK'da USG bulgularına göre Papille sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 8) (101,109).

Tablo 8: İVK'da Papille sınıflaması (109).

Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	İntraventriküler kanama, ventriküler dilatasyon yok
Evre 3	İntraventriküler kanama ve ventriküler dilatasyon >%50
Evre 4	İntraparankimal kanama

Genel olarak hayatın ilk gününde tarama amaçlı kranial USG yapıldıktan sonra 4. günde tekrar edilen USG ile kanamaların %90'ı tanınabilir. Lezyon en fazla 3.-5. günlerde yayılır (101).

Prognoz

Erken dönemde mortalite oranı ve progresif ventriküler dilatasyon kısa dönem, nörolojik sekeller ise geç dönem sonuçları olarak düşünülmelidir (101,102).

a- Erken dönem prognoz: Mortalite oranı ve ilerleyici ventriküler dilatasyon kanamanın ağırlığı ile yakından ilişkilidir. Örneğin ventriküllerin içinin kanla dolu olduğu ağır lezyonlarda mortalite oranı %20'lerde iken, yaşayanların yarısından fazlasında ventriküler dilatasyon gelişir. Orta dereceli lezyonlarda mortalite oranı daha az olup %25'inde ventriküler dilatasyon gelişir (101,102).

b- Uzun dönem prognoz: İVK'lı bebeklerdeki prognoz parankimal hasarın derecesine bağlıdır. İVK'nın miktarı ile nörolojik sekeller arasında ilişki vardır. Spastik motor defisit, algı eksiklikleri gibi majör nörolojik sekellerin insidansı ağır kanaması olan bebeklerde %30-40'lara varmaktadır (101,102).

Tedavi

a- Korunma: Prenatal yaklaşım olarak prematüre doğumun önlenmesi, prematüre doğum yapacak riskli gebeler saptanarak perinatal merkezlere gönderilmesi ve antenatal steroid uygulamasını içerir (101).

Antenatal steroid uygulamasının RDS şiddetini azaltarak İVK insidansını 2-3 kat azalttığı gösterilmiştir (101).

Postnatal yaklaşımda yenidoğan resüsitasyonunun uygun şekilde yapılması ve bebeğin hemodinamik bozukluklardan korunması gelmektedir (101).

b- Akut tedavi: Serebral perfüzyonun devamı için arteriyel kan basıncı yeterli seviyede tutulmalı, intrakraniyal basıncın yüksek seviyede olmasına izin verilmemelidir. Bu amaçla intrakraniyal basınç ölçümü yapılmalı, basınç yüksek ise lomber ponksiyon (LP) veya ventriküler drenaj uygulanmalıdır. Serebral hemodinamik durumlardan korunma için arteriyel kan basıncındaki dalgalanmalardan, hiperkarbi, hipoksemi, asidoz, hiperosmolar solüsyonlar, hızlı volüm ekspansiyonu ve pnömotorakstan kaçınılmalıdır (101).

c-Ventriküloperitoneal şant uygulaması: Posthemorajik ventiküler dilatasyon gelişen olgular ventriküloperitoneal şant açısından değerlendirilmelidir (95).

Periventriküler lökomalazi

Periventriküler lökomalazi lateral ventriküle bitişik beyaz cevherin iskemik enfarktı sonucu gelişir. Doğum ağırlığı 1500 gr altında olan bebeklerin % 2-22'sinde PVL bildirilmiştir (110).

Periventriküler lökomalazi nedenleri

a- Prenatal-natal faktörler: Hipoksi-iskemi, glutamat, oksidatif stres, inflamatuvar yanıt [sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) deşarjı], toksinler, maternal stres malnutrisyon, genetik faktörler suçlanmıştır (101).

b- Postnatal faktörler: Oksidatif stres, inflamatuvar yanıt [sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) deşarjı], ilaçlar, ağrı, genetik faktörler ile prematüre bebeklerde beyinde beyaz cevher hasarı meydana gelmektedir (101).

Patogenez

Bir çok kanıt patogenezde üç ana mekanizmayı suçlamıştır: arteriyel uç zonun beyaz cevherde sonlanması, serebrovasküler oto-regülasyonda maturasyon-bağımlı bozukluğa nedeni ile serebral kan akımında bozulma ve prematür oligodendrositlerin serbest radikallere duyarlı olmasıdır (101,111).

Beyin dokusu yüksek çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) konsantrasyonuna ve düşük süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) düzeylerine sahiptir. Bundan dolayı prematüre beyin özellikle serbest radikal hasar için yüksek risk altındadır. İskemi-reperfüzyon hasarında prematürelerin beyin dokusunda yüksek

oranda serbest demir düzeyi tespit edilmiştir (112). Reperfüzyonun erken safhasında süperoksit ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür. Bunlar serbest demir varlığında hidroksil radikallerine dönüşürler ve hidroksil radikalleri lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Bu durum beyin dokusunda oligodendrosit kaybıyla sonuçlanır. İmmatür oligodendrositlerin matür olanlara göre serbest radikal hasarına daha az dayanıklı oldukları görülmüştür (113). Bu PVL'nin prematürelde daha fazla görülmesinin nedenini açıklayabilir.

Tanısında transfontanel USG ve kraniyal Manyetik Rezonans (MR) kullanılmaktadır (101,114). Periventriküler lökomalazinin kraniyal USG evrelemesi Tablo 9'da verilmiştir (114).

Tablo 9: Periventriküler lökomalazi kraniyal USG evrelemesi (114)

Evre 1	Geçici periventriküler ekojenik dansiteler (<7gün)
Evre 2	Lokalize frontoparietal kistik lezyonlara dönüşen periventriküler ekojenik dansiteler
Evre 3	Yaygın periventriküler kistik lezyonlara dönüşen periventriküler ekojenik dansiteler
Evre 4	Yaygın periventriküler ve subkortikal kistlere dönüşen ekojenik dansiteler

Prognoz

Bu bebeklerin uzun dönem izlemlerinde değişik derecelerde serebral palsy, özellikle alt ekstremitelerde ağır motor defisit, nörosensöriyel bozukluklar, ciddi kognitif bozukluklar, nörogelişimsel bozukluklar görülmektedir (101,114)

2.6. Neonatal Sepsis

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk ayında meydana gelen bakteriyemi ile birlikte sistemik infeksiyon bulgularıyla karakterize bir hastalıktır. Erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı sepsis olmak üzere üçe ayrılır. Karakteristik özellikleri tablo 10'da verilmiştir (115).

Tablo 10: Yenidoğan sepsisi karakteristik özellikleri (115).

	Erken başlangıç	Geç başlangıç	Çok geç başlangıç
Başlama yaşı	<7 gün	7 gün-3ay	>3 ay
Maternal obstetrik komplikasyon	Sık	Nadir	Değişir
Prematürite	Sık	Değişir	Sık, özellikle <1000 gr
Organizmanın kökeni	Annenin genital florası	Annenin genital florası ya da çevre	Çevre
Klinik prezentasyon	Pnömoni, multisistem	Multisistem ya da fokal	Multisistem ya da fokal
Mortalite	%5-20	%5	Düşük

Erken başlangıçlı sepsis için risk faktörleri: Anneye ait faktörler; erken membran rüptürü, maternal ateşin 38⁰C'den fazla olması, maternal koryoamniyonit, maternal Grup B Streptokok (GBS) kolonizasyonu, önceki bebekte invazif GBS hastalığı, doğum esnasında annede idrar yolu infeksiyonu, çoğul gebeliktir. Bebeğe ait faktörler; prematürite, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, 5.dakika APGAR skorunun 6'nın altında olması şeklinde sıralanabilir (115,116).

Geç ve çok geç başlangıçlı sepsis için risk faktörleri: Prematürite, kateter kullanımı, parenteral beslenme (*Koagülaz Negatif Stafilokok* ve mantar), entübasyon, ilaçlar (deksametazon,H2 bloker kullanımı), hastanede yatış süresinin uzaması ve personel azlığı, hijyen ve asepsi-antisepsi kurallarına uyulmaması şeklinde sıralanabilir (115,116).

İnsidans

Yenidoğan sepsis insidansı ortalama her 1000 canlı doğumda 1-5 arasında bildirilmiştir (115). Dünya genelinde yılda yaklaşık 4 milyon yenidoğanın öldüğü ve bu ölümlerin 1,5-2 milyonunun infeksiyonlar nedeniyle gerçekleştiği tahmin edilmektedir (117). Mikrobiyolojik etkenler tablo 11'da verilmiştir (115).

Tablo 11: Yenidoğan sepsisinde mikrobiyolojik etkenler (115).

Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı	Çok geç başlangıçlı
<i>Grup B streptokok</i>	<i>Koagülaz-negatif Staphylococcus</i>	<i>Koagülaz-negatif Staphylococcus</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida türleri</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	
<i>Gram negatif enterik basiller</i>	<i>Candida spp</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>		

Klinik bulgular

Yenidoğan sepsisinin klinik bulguları oldukça değişkendir. Genel durumu iyi olan bir bebekte anormal saptanan her bulgu sepsisin bir belirtisi olabilir. Bazen sadece bir sistemle ilgili klinik bulgular izlenirken çoğunlukla multisistemik tutulumla karşımıza çıkmaktadır. Sepsiste vaka atlanmaması ve erken tanı konulması hem bebeğin yaşatılması hem de sekellerin önlenmesi açısından gereklidir (118). Klinik bulgu spektrumu çok geniştir. Bebeğin vücut ısı regülasyonunda bozulma (hipotermi, hipertermi), beslenme intoleransı, kusma, batın distansiyonu, solunum sıkıntısı, apne, taşikardi, hepatomegali, periferik dolaşım bozukluğu, sarılık, hipoglisemi, hiperglisemi, konvülsiyon, iritabilite şeklinde bir çok sistemi tutan bulgular ve belirtiler olabilir (115,118).

Tanı yöntemleri

Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan yenidoğan sepsisinin erken tanısı ve tedavisi büyük önem taşır. Günümüzde sepsis tanısı için bir çok yöntem geliştirilmesine rağmen hala mikroorganizmanın vücut sıvılarından izolasyonu standart ve en spesifik yöntemdir (118,119). Alınan kültürlerde üreme en erken 24 saat içinde sonuçlandığı için yapılan çalışmalar sepsisin kesin tanısını birkaç saat içinde koyduracak sensitivite ve spesivitesi yüksek bir test bulmaya yöneliktir. Ancak hala günümüzde bu şekilde bir test bulunmadığı için birçok değişik testin bir arada kullanılarak en kısa sürede tanıya gidilmesi hedeflenmektedir (118,119). Sepsisten şüphelenilen bir bebekte bir yandan kültürler (tüm steril sıvılardan) alınırken bir yandan da tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tahlili, LP yapılması (özellikle geç sepsis) ve akciğer grafisi çekilmesi gerekmektedir (118).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Komitesi tarafından kültür negatif ya da kan kültürü olmayan ancak klinik olarak sepsis düşünülen yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (120). Tanısı şüpheli olan olguların belirlenmesinde bazı skrolama yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi Töllner skrolama sistemidir (Tablo 12) (121). Şüpheli sepsis olgularına klinik bir yaklaşım sağlayan bu skrolama yönteminde toplam skrolama değerinin 4’ün altında olması sepsisi dışlarken, 5-10 arası olması şüpheli sepsisi, 10’un üzerinde olması ise olası sepsisi gösterir.

Tablo 12: Töllner skorumlama sistemi (121).

Puan	0	1	2	3
Deri rengine değişiklik	Yok		Orta	Belirgin**
Periferik dolaşıım bozukluğu	Yok		Belirgin	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Bozuk	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Yok	>7,2	<7,2	

** 4 puan verilir.

Tanıda ayrıca akut faz reaktanları (C reaktif protein, serum amiloid A, Prokalsitonin), periferik yaymada immatür/total nötrofil yüzdesi kullanılır (115,118,122). İnflamatuvar sitokinlerde (İL-1 β , İL-6, İL-8, TNF α) artış saptanabilir (122).

Tedavi

Etkene yönelik amprik antibiyotik tedavisi seçilir. Erken başlangıçlı sepsiste başlangıç tedavisi olarak penisilin+aminoglikozit kombinasyonu, geç başlangıçlı sepsiste penisilin+aminoglikozit, menenjit varsa 3. kuşak sefolosporin, *koagülaz negatif S. aureus* saptanırsa teikoplanin veya vankomisin, mantar infeksiyon şüphesinde flukanazol, Amfoterisin B, nasokomiyal infeksiyonlarda ise karbapenemler kullanılır (115).

Antibiyoterapi yanında destek tedavisi (sıvı resüsitasyonu, solunum desteği) yapılır.

Pentoksifilin antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (123). Yenidoğan sepsisinde sık kullanılan intravenöz immunglobulinin süpheli ya da kanıtlanmış yenidoğan sepsisinde etkisi olmadığı saptanmıştır (124).

3. Oksidan Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

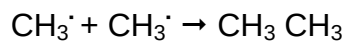
Atomlar kararlı hallerinde iken stabildirler ve serbest enerjileri yoktur. Bir atom en dış yörüngesinde orbital denilen ekseninde birbirine zıt yönde hareket eden, birbirini tamamlayan çift elektronlar içeriyorsa kararlı halde kabul edilir. En dış yörüngesinde en az bir çiftleşmemiş elektrona sahip bağımsız hareket edebilme kabiliyeti olan

herhangi bir atom ya da molekül serbest radikal olarak adlandırılır (125). Ana iskeletinde oksijen içeren radikallere "**serbest oksijen radikalleri**" denir. Serbest radikaller insan metabolizmasının bir parçası olarak fizyolojik miktarlarda oluşabilmektedir. Oluşan serbest radikallerin etkileri "**antioksidan**" adı verilen maddeler tarafından nötralize edilir. Fizyolojik koşullar altında reaktif oksidan, oksijen türlerinin oluşumu ile bunların etkilerini ortadan kaldıran endojen antioksidanlar arasında hemostatik bir denge vardır (126). Bu denge "**oksidatif denge**" olarak adlandırılmaktadır Oksidatif stres serbest radikal oluşumu ile bu radikallerin inaktivasyonda görev alan antioksidanlar arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak oluşur (127).

Serbest Radikaller

En dış yörüngesinde çifleşmemiş elektrona sahip ve bağımsız hareket edebilme kabiliyetleri olan atom ya da moleküllere serbest radikal adı verilir. Oksijen metabolizması ara ürünleri olan oksijen türleri, halojen atomlar, Na, K gibi alkali metal atomları, bir orbitalinde tek elektron bulunduran nitrit (NO₂), nitrat (NO₃) gibi bileşikler, Cl veya Br gibi tek atomlu yapılar serbest radikaller olarak sınıflandırılmaktadır. Serbest radikaller; pozitif, negatif ya da nötr olabilirler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller; elektron konfüğürasyonları, lokal kinetik reaktiviteleri ve termodinamik yapıları göz önünde bulundurularak değerlendirir (127,128).

Serbest radikalde bulunan eşlenmemiş elektron, kimyasal bağ içinde bir başka elektronla spin paylaşmadığından, ekstra elektronları başka atomlara lokalize oluncaya ya da elektron alıncaya dek oldukça reaktiftir. Aşırı reaktif bu maddeler, diğer atom ve moleküllerin kimyasal yapılarını birkaç farklı mekanizma yoluyla değiştirerek, onları kararsız formda yapılar haline getirirler (128).

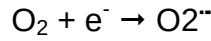


Radikallerle, diğer nötral atom ya da moleküllerin reaksiyonlarında görülen en yaygın yol, bir atomun alınması ya da eklenmesidir (127,128). Dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunan serbest radikaller, elektron konfüğürasyonlarını pozitif yükü dengelemek eğiliminde olduklarından oldukça kararsız yapıdadır (127, 128).

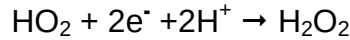
Vücutta bulunan serbest radikaller ve oksijen türevleri

Aeorobik canlılardaki oksidasyon reaksiyonları, besin kaynağı konumundaki maddelerde temel element olması, solunumda rol alması, canlı organizmaları oluşturan moleküllerin yapısına girmesi, oksijenin yapısal ve fonksiyonel açıdan önemli yapmaktadır. Serbest radikal reaksiyonlarında, oksijenin moleküler formu, hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil radikali önemli yapılardır (127,128).

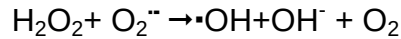
Süperoksit: Süperoksit serbest radikal anyonu, oksijenin en dış yörüngesine elektron transfer edildiğinde oluşur. Süperoksit radikali, solunum zincirinde Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH)'a bağlı dehidrogenazdan, oksijen taşınması sırasında hemoglobinden ve mitokondrilerde bulunan elektron transfer zincirinden kaynaklanan elektron sızıntılarından rutin olarak oluşmaktadır (128).



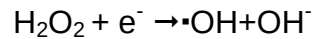
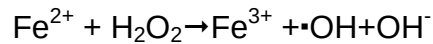
Hidrojen peroksit: Hidrojen peroksit, oksijenin iki elektron ile indirgenmesinden oluşur. H₂O₂ bir serbest radikal değildir ancak reaktif oksijen türü grubuna dahil edilir ve zararlı oksijen radikallerine dönüşebilmesi nedeni ile önemlidir (128,129).



Hidroksil radikali: Süperoksit ile hidrojen peroksitin Haber-Weiss reaksiyonu adı verilen tepkime ile etkileşime girdiğinde hidroksil radikali oluşur (128).



Reaksiyon katalizörsüz olarak oldukça yavaş ilerlemesine karşın, Fenton tepkimesinde (demirle katalizlendiğinde) ortalama 4000 kat hızlanmaktadır (129).



Tekli oksijen : Radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür ve güçlü oksidan aktivitesi nedeniyle serbest oksijen radikalleriyle ilişkilidir. Serbest radikal reaksiyonları esnasında, oksijen elektronlarından birinin, kendi spinine zıt spinli olarak bir başka orbitale yerleşmesi ile oluşur (129).

Bilinen başlıca radikal türleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Sık karşılaşılan Radikaller (129)

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H [•]	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O ₂ ^{•-}	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH [•]	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Siglet oksijen	O ₂ ⁻	Yarılma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikali	HO ₂ [•]	Lipidlerde hızlı çözünerek lipit peroksidasyonunu artırır.
Peroksil radikali	ROO ⁻	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipitlere lokalize olur
Triklorometil	CCL ₃	CCL ₄ metabolizması ürünü, karaciğerde üretilen bir radikal
Tiyonil radikali	RS [•]	Sülfürlü ve çiftleşmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO [•]	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrik oksit	NO	L-arjinin aminoasitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO ₂	NO'nun oksijen ile reaksiyonundan üretilir

Serbest radikal oluşumu ve radikallerin kaynakları

Serbest radikaller başlıca moleküler oksijenin, normal metabolizma basamaklarında indirgenmesi ile açığa çıkmaktadır (128). Bu radikaller kopma ve yapışma reaksiyonları ile yeni radikallerin üretilmesine yol açarlar. Yeni radikallerin açığa çıkarıldığı reaksiyon basamakları "**serbest radikal zincir reaksiyonları**" olarak adlandırılır (128).

Normal metabolizma dışında iyonize edici radyasyon, fotokimyasal hava kirleri, iskemi, hipoksi, intoksikasyon, inflamasyon, ısı, yoğun egzersiz, travma gibi durumlar radikal oluşumunu tetikleyen faktörler olarak bildirilmektedir (127).

Endojen kaynaklar

Oksidatif fosforilasyon

Oksidatif fosforilasyon; mitokondride Adenozin Trifosfat (ATP) oluştururken, su moleküler oksijenin tetravalan reaksiyonu ile oluşmaktadır. Oksijenin yaklaşık %1-5 kısmı sitokromla katalizlenen yoldan dışarı sızarak suya indirgenir ve nonkatalitik

univalan indirgenmeye uğrar. Ara ürün olarak süperoksit radikali , H_2O_2 ve hidroksil radikali salınır. Bu reaktif oksijen metabolitlerinin, oluşturacağı doku hasarını önlemek için endojen koruyucu mekanizmalarla detoksifiye edilmesi gerekir (130).

Solunum patlaması

Bu terim, fagositik hücrelerin fagositoz esnasında fazla miktarda oksijen tüketimini ifade etmektedir. Kullanılan oksijenin % 70 ile % 90'ı süperoksite dönüşmektedir (131). Bu fagositik hücreler yapılarında membrana bağlı flavoprotein sitokrom b-245 NADPH oksidaz sistemini barındırırlar. NADPH oksidaz hücre membran enzimleri inaktif formda bulunurlar. İmmunglobülin kaplı bakteriler, immun kompleksler, kompleman 5a, ya da lökotrienler ile maruziyet NADPH oksidaz enziminin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu aktivasyon sonucu hücre membranında solunum patlaması olarak adlandırılan durum meydana gelir, bol miktarda süperoksit radikali oluşur. Süperoksit dismutasyonla H_2O_2 'ye dönüşür. Cl iyonlarıyla birleşen H_2O_2 nötrofillerdeki primer granüllerde bol miktarda bulunan myeloperoksidaz (MPO) enzimi ile hipoklorik asit ve hidroksil radikali gibi güçlü radikallere dönüşür (132).

Hipoklorik asit ve bu asidin endojen aminlerle oluşan reaksiyon ürünleri kuvvetli oksidan maddelerdir ve nötrofil toksitesinin çoğundan sorumludur. Bu reaksiyonlar hücre membranında oluşur. Süperoksit radikali, fagositik öldürmenin yanında nötrofil kemotaksisine de yardımcı olur(132).

Araşidonik asit yolu

Oksijen radikali kaynağından biri olan arşidonik asit yolunda, ara peroksi bileşikleri ve hidroksi radikalleri meydana gelir. Bu lipid peroksidasyonunun ilk ürünleri olan hidro ve endo peroksitler ve daha sonra yeni zincirleme reaksiyonları başlatabilecek radikal ürünler meydana getirebilir (130).

Pürinlerin iki basamaklı katalizlenmesi

Hipoksantinden, ksantin yolu ile ürat oluşurken dehidrogenaz enziminin O formu olan oksidaz kullanıldığında süperoksit radikali oluşur (133).

Eksojen ajanlar

Gama ışınları, X ışınları gibi iyonize radyasyona maruz kalan hücrelerde su moleküllerinin direkt homolitik füzyonu ile hidroksil radikali oluşur (133). Hava kirliliği, kimyasallar, sigara dumanı ve iyonize edici radyasyon gibi çevresel etkilere karşı karşıya kalma sonucunda hücrelerde radikallerin çoğaldığı bildirilmiştir (128).

Serbest radikallerin hücresel yapılara etkileri

Serbest radikaller hücrelerden lipid, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklere etki ederler. Süperoksit radikali ve H_2O_2 sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran geçirgenliği artar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfidril grupları ve diğer aminoasit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur (128).

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/ bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, preeklampsi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur (128).

Serbest radikallerin lipidlere etkisi

Lipidler serbest radikallerin etkilerine en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar (127).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında Lipid serbest Radikalleri ($L^{\cdot}$) ve Lipid peroksit radikallerinin ($LOO^{\cdot}$) oluşması, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının önemli bir bulgusu olduğu kabul edilmektedir (127).

Membran fosfolipidlerin peroksidasyonu, membran geçirgenliğinde ve akışkanlığında değişikliğe yol açmaktadır. Geçirgenlik özelliklerinin değişmesi anormal kalsiyum girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve

oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açmaktadır. Peroksi radikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehitler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedir. Bu aldehitlerin en iyi bilinenleri Malondialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenaldır (127).

Malondialdehit (MDA) (TBARS)

Linolenik asit (18:3) ve araşidonik asit (20:4) gibi üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin oksidatif bozulması sonucu oluşan, tiyobarbitürik asit ile ölçülebilen bir üründür. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Bu yöntem, lipid peroksit seviyelerinin ölçümünde sıklıkla kullanılır (130). Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.

Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Proteinler, serbest radikallere karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassastır. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur (129).

Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan İmmunglobulin G ve albumin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobin veya H_2O_2 reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (129).

Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA'ya etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliğe yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan

H₂O₂ membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (129).

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriasis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir (128).

Antioksidanlar

Hücre ve dokular, radikal ürünleri ve reaksiyonları inhibe eden bir sisteme sahiptir. Radikallerle hızla reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelere antioksidanlar denir (127).

Antioksidan maddeler, organizmanın oksidan-antioksidan dengesini korumada rol oynayan mekanizmaların en az biri üzerinden etkilidir. Bu mekanizmalar lipid protein ve DNA moleküllerinde oluşan hasarın onarılması, oluşan serbest radikallerin temizlenmesi, hücresel kinaz kayıpların önlenmesi, serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonların durdurulması ya da reaksiyon hızının baskılanması, organizmada süperoksid dismutaz (SOD) gibi endojen antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezinin arttırılması şeklinde sıralanabilir (127).

Antioksidanların sınıflandırılması:

Antioksidanlar farklı kriterlere göre sınıflandırılır (134)

A-Yapılarına göre:

1. Enzimatik
2. Nonenzimatik

B-Kaynaklara göre:

1. Organizmaya ait olanlar (Endojen) (SOD, Katalaz, alfa tokoferol)
2. Dışarıdan alınanlar (Ekzojen) (Adenozin, Allopürinol, Glutatyon)

C-Çözünürlüklerine göre: 1.Suda eriyenler: Glutasyon, C vitamini, Ürik asit, Glukoz, Sistein

2.Lipidlerde çözünenler: E vitamini, beta karoten, bilirubin, flavonoidler

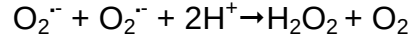
D-Yerleşimlerine göre: 1.İntraselüler: SOD, Katalaz, Glutasyon peroksidaz

2.Ekstraselüler: Askorbik asit, Transferrin, Albumin

İntraselüler antioksidan enzimler:

Süperoksit dismutaz:

İki molekül süperoksit anyonunun iki molekül proton ile reaksiyonunu katalizleyerek; onları H_2O_2 'ye moleküler oksijene dismute eden bir metalloenzimdir.



SOD gerçekte detoksifiye edici bir enzim değildir. Çünkü H_2O_2 toksik bir ajandır. Ancak bu reaksiyon reaktif oksijen radikallerinin detoksifikasyonuna giden yolun ilk basamağıdır. İkinci basamak katalaz ve glutasyon peroksidaz enzimleri tarafından H_2O_2 'nin suya dönüşmesini katalizler (134).

Memelilerde üç çeşit SOD bulunmaktadır (134).

Sitozolik SOD: Genellikle sitozolde ve lizozomların fraksiyonlarında yer alır ve bakır ve çinko bu enzimin kofaktörüdür. Enzimin aktivitesinden bakır, stabilitesinden çinko sorumludur.

Mitokondriyal SOD: Mitokondride bulunur, tetrameriktir ve kofaktörü mangandır. Kalp, karaciğer ve böbrekte en yüksek konsantrasyondadır.

Ekstraselüler SOD: Tetramerik yapıdadır ve ekstraselüler bölümlere salgılanır. Kofaktörleri bakır ve çinkodur.

Glutasyon peroksidaz:

Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz sitozolde bulunur, dört selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan E vitamini yetersiz olduğunda membranı peroksidasyona karşı korur. Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler (126).

Katalaz:

Katalaz, H_2O_2 'nin su ve oksijene dönüştürülmesini katalizleyen ve böylece H_2O_2 'nin hücrel bileşiklere zarar vermesini engelleyen koruyucu bir enzimdir (134).

Ekstraselüler antioksidanlar:

İnsan vücudunda ekstraselüler antioksidanlar olarak transferin, serüloplazmin, bilirubin, ürik asit, haptoglobulin, laktoferrin bulunmaktadır (135,136).

Mebran antioksidanları

Membranların hidrofilik lipid yüzeyinde, intraselüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücrel enzimlerle yok edilemeyen radikaller üretilir. Başta alfa tokoferol (E vitamini) olmak üzere, ubiquinol bileşikler, beta karoten ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır (128). Membran antioksidanları ve etkileri tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: Membran antioksidanları ve etkileri (128).

Antioksidan	Etkileri
Vitamin E	Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar
Koenzim Q	Mitokondriyal enerji metabolizmasında antioksidan olarak görev alır
Beta karoten	Radikal türleri toplar, ayrıca single oksijen oluşumunu inhibe eder

Eksojen antioksidanlar:

Akut fiziksel aktiviteler ve gebelik gibi fizyolojik durumlar ile pek çok patolojide lokal ve genel antioksidan kapasite aşılabilmekte ve antioksidan savunma sistemi yetersiz kalmaktadır. Bu gelişmeler karşısında antioksidan kapasitenin güçlendirilmesi amacıyla, birçoğu Tablo 15'te gösterilen eksojen antioksidan maddelerin kullanımı gündeme gelmiştir (129).

Tablo 15: Başlıca Ekzojen (Farmakolojik) Antioksidanlar ve özellikleri (129).

Antioksidan sınıfı	Spesifik tipi	İşlevi
Ksantin oksidaz inhibitörleri	Allopürinol	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder
	Oksipürinol	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder
	Pterin aldehit	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder
	Tungsten	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder
Proteaz inhibitörleri	Soya tripsin inhibitörü	Ksantin dehidrogenazdan oksidaz oluşumunu bloke eder
	Serin proteaz inhibitörleri	Ksantin dehidrogenazdan oksidaz oluşumunu bloke eder
	Fenilmetilsülfonil (PMSF)	Ksantin dehidrogenazdan oksidaz oluşumunu bloke eder
NADPH oksidaz inhibitörleri	Adenozin	Makrofajlarda NADPH oksidaz ile süperoksit oluşumunu önler
	Lokal anestetikler	Makrofajlarda NADPH oksidaz ile süperoksit oluşumunu önler
	Kalsiyum kanal blokerleri	Makrofajlarda NADPH oksidaz ile süperoksit oluşumunu önler
	Nonsteroid antiinflamatuvarlar	Makrofajlarda NADPH oksidaz ile süperoksit oluşumunu önler
	Cetiedil	Makrofajlarda NADPH oksidaz ile süperoksit oluşumunu önler
Süperoksit dismutaz	Doğal SOD	Süperoksitten hidrojenperoksit dismutasyonunu katalizler
	IgA bağımlı SOD	Süperoksitten hidrojenperoksit dismutasyonunu katalizler
	Polietilen glikol SOD	Süperoksitten hidrojenperoksit dismutasyonunu katalizler
	Ginko Bilpba (egb761)	Süperoksitten hidrojenperoksit dismutasyonunu katalizler
Katalazlar	Doğal katalaz	H ₂ O ₂ 'nin oksijen ve suya indirgenmesi ve nötralizasyonu
	PEG-katalaz	H ₂ O ₂ 'nin oksijen ve suya indirgenmesi ve nötralizasyonu
	Lipozomal kapsüllü katalaz	H ₂ O ₂ 'nin oksijen ve suya indirgenmesi ve nötralizasyonu
Non enzimatik toplayıcılar	Mannitol	Hidroksil radikal giderici
	Albümin	Geniş çaplı oksidan toplayıcı
	Dimetil sülfoksit	Fe, süperoksit, hidroksil toplayıcı
	17-aminosteroid lazeroidler	H ₂ O ₂ ve hidroksil giderici
	Glutasyon	Superoksit giderici
	Ürik asit	Superoksit ve hidroksil giderici
	Spin tuzakları	Tüm radikalleri toplar
	Bilirubin	Peroksidasyon zincirini bozar
Demir redoks zinciri inhibitörleri	Deferoksamin	Serbest Fe ⁺³ atomlarını bağlayarak radikal reaksiyonlarını önler
	Apotransferrin	Serbest Fe ⁺³ atomlarını bağlayarak radikal reaksiyonlarını önler
	Serüloplazmin	Serbest Fe ⁺³ atomlarını bağlayarak radikal reaksiyonlarını önler
Endojen savunmayı artıran ajanlar	Antinötrofil serumu	Hücresele glutasyon peroksit enzim aktivitesini artırır.
	Monoklonal antitadiler	Nötrofillerin endotele adezyonunu inhibe eder
	Platelet aktive edici faktör	Nötrofillerin endotele adezyonunu inhibe eder

Total antioksidan kapasite

İnsan sağlığı açısından önemi olan antioksidanların biyolojik sıvı, bitki, gıda ve saf bileşiklerde antioksidan kapasitelerini ölçmek amacıyla birçok yöntem geliştirilmiştir. Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite olarak ifade edilen TEAC/ABTS yöntemi, ilk olarak Miller ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir(137). Bu yöntem; 2,2 – azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonat) (ABTS) kromojen radikal katyonunun absorbansının, antioksidanlar tarafından inhibisyonunu temel alır. Antioksidanlar varlığında ABTS⁺ radikal katyonunun absorbansında belirli bir süre içinde azalmadan yararlanarak toplam antioksidan kapasitesi troloks cinsinden bulunur. Bu nedenle bu yöntemle “**troloks eşdeğeri antioksidan kapasite yöntemi**” (ABTS/TEAC) adı da verilir (137).

Benzie ve Strain tarafından geliştirilen Demir 3 İyonu İndirgeyici Antioksidan Gücü/Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) yönteminde demir 3'ün indirgenme kapasitesi yoluyla antioksidanların toplam miktar tayini yapılmaktadır. Düşük pH'larda oluşan Fe(III)'ün, kısa adı TPTZ olan tripridiltiazin ile reaksiyonu sonucu oluşan [Fe(III)-TPTZ] kompleksi antioksidanların etkisi ile Fe (II)-tripridiltiazin [Fe(II)-TPTZ] kompleksine indirgenmektedir. Meydana gelen Fe(II)-TPTZ kompleksinin rengi koyu mavidir ve 593 nm de maksimum absorbans vermektedir (138).

Myeloperoksidaz enzimi :

Myeloperoksidaz canlılarda nötrofillerin granüllerinde yer alan bir enzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol almaktadır. Antioksidan özelliğini; Cl iyonlarıyla birleşen H₂O₂'nin hipoklorik asit ve hidroksil radikaleline dönüştürerek gösterir (133).

4. Yenidoğan ve Prematürede Oksidatif Stres:

Gebelikte oksidatif stres:

Gebelik yüksek metabolik ihtiyaç ve doku oksijeni için artmış gereksinimlerin eşlik ettiği fizyolojik bir durumdur (139). Bu artmış oksijen ihtiyacı beraberinde serbest radikal oluşumundaki artışı getirmektedir (140). Normal gebe kadınlarda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gebe olmayan kadınlara göre artmıştır. Lipid peroksidasyonu önemlidir. Çünkü kontrolsüz oluşumları ilave bir oksidatif stres ile sonuçlanır ki bu hücre yapısında hasara yol açar ve maternal ve fetal morbiditeye yol

açar (141). Yapılan iki çalışmada gebe kadınların kanlarında SOD ve GPx düzeyleri düşük bulunmuştur (141,142). Plasenta major serbest radikal kaynağıdır. Ancak gebeliğin ilerleyişi ile beraber SOD, katalaz, GPx, GSH gibi antioksidanlar da artmaktadır ve böylece serbest radikaller kontrol altına alınabilmektedir (143).

Prematürite ve oksidatif stres:

Yenidoğanlar, özellikle prematüre doğan bebekler daha fazla oksidatif strese maruz kalırlar. Hipoksik bir ortamdan (intrauterin hayattan) dış dünyaya gelişlerinde rölatif olarak hiperoksik ortamla karşılaşma, yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalma, infeksiyon ve inflamasyonlarla sık karşılaşma yanısıra antioksidan defans sistemlerinin zayıf olmaları, prematüre bebekleri serbest radikal hasarıyla karşı karşıya getirmektedir. BPD, ROP, İVK, PVL, NEK gibi prematüre bebeklerde sık görülen hastalıklar serbest radikal hasar ile ilişkilendirilen hastalıklardır (134,144,145).

5. Kitotriozidaz:

Kitin yapısı ve kitinazlar:

Kitin, (b-1,4 bağlı N-asetilglukozamin polimeri) dünyada selülozdan sonra en fazla bulunan polisakkariddir. Kitin, birçok canlı türünün kabuğunda (birçok fungusun hücre duvarında, parazitik nematodların mikrofilarial kabuğunda), birçok böceğin sindirim kanalının duvarında yapısal eleman olarak bulunur (146,147).

Bu patojenler kitini konakçı oldukları hücrede kendilerini zor şartlardan korumak için kullanırlar. Bu şartlar altında, kitin yokluğu patojenin ölümüne neden olabilir. Kitin depolanması; biyosentez ve yıkımı ile düzenlenir (146). Birçok organizmada (bakteri, fungus, böcekler, bitkiler, virüsler ve protozoan parazitlerde) kitindeki β -1,4 bağlarını hidroliz eden kitinaz enzimleri [EC 3.2.1.14] bulunmaktadır (147). Bu enzimler daha çok düşük canlı türlerinde incelenmiştir. Bu türlerde kitinaz enzimleri, kitin içeren organizmalar ile oluşan infeksiyonlara karşı geliştirilen savunma sırasında çok miktarda üretilirler. Bu olay, kitin içeren patojenlere karşı gelişen doğal immun cevabın bir parçası olarak düşünülebilir. Ayrıca, kitin içeren mantar ve parazitlerde, kitinaz üretimi, hayat döngülerinin bir parçası olarak rol alır ve konak hücredeki yaşam sikluslarını tamamlamak için kullanılır. Sonuç olarak, patojenlerden korunmada kitinin önemi ve birçok patojenin yaşam siklusunda uygun miktarlarda

kitinaz üretiminin öneminden dolayı, kitin sentez inhibitörleri ve kitinaz inhibitörleri, böcekleri, fungal patojenleri ve helmintik parazitleri ortadan kaldırmak için mikrobiyal biyokontrol ajanların ve yeni biyopestisitlerin geliştirilmesi için farmakolojik çalışmalarda yoğun ilgi odağı olmuştur (146).

Kitinazlar, yapısal ve reaksiyon mekanizmalarındaki farklılığa bağlı olarak 18 ve 19 glikozid hidrolazlar olarak 2 gruba ayrılırlar (148). Ayrıca, endokitinaz ve ekzokitinaz olarak da sınıflandırılabilirler. Endokitinazlar, kitin polimerinin iç kısmındaki beta glikozidik bağları gelişigüzel hidrolize ederek, baslıca düşük molekül ağırlıklı kitopolimerleri (örneğin kitotrioz, kitotetraoz gibi) oluştururlar. Ekzokitinazlar ise, N-asparajin bağlı glikoproteinlerin yıkımı ve kitin polimerinin indirgen ucundan kitobioz koparabilen kitobiyazlardır. Ayrıca, glikozid hidrolaz 18 (GH18) protein ailesine dahil olmayan, kitinin indirgen olmayan ucundan N-asetil β -D-glukozamin koparan β -hekzominidaz enzimleri de kitinaz grubu enzimlerdir (149).

İnsan vücudunda yapısal eleman olarak kitin bulunmaz (150) ve kitini sentez veya metabolize ettiğine dair herhangi bir bilğimiz yoktur (149). Doğal olarak kitinaz enziminin de bulunmaması beklenirse de ilginç olarak insan genomunda kitinaz ve benzeri proteinleri kodlayan GH18 ailesine ait 8 adet gen bulunmuştur (149). İlk kez, 1994'de Hollak ve arkadaşları (151); semptomatik Gaucher hastalarının plazmalarında aşırı artmış (100-1000 kat) kitinaz aktivitesi saptamışlar ve bu kitinaza, sentetik substrat kitotrioz'a da etki etmesi nedeniyle "**kitotriozidaz**" adını vermişlerdir.

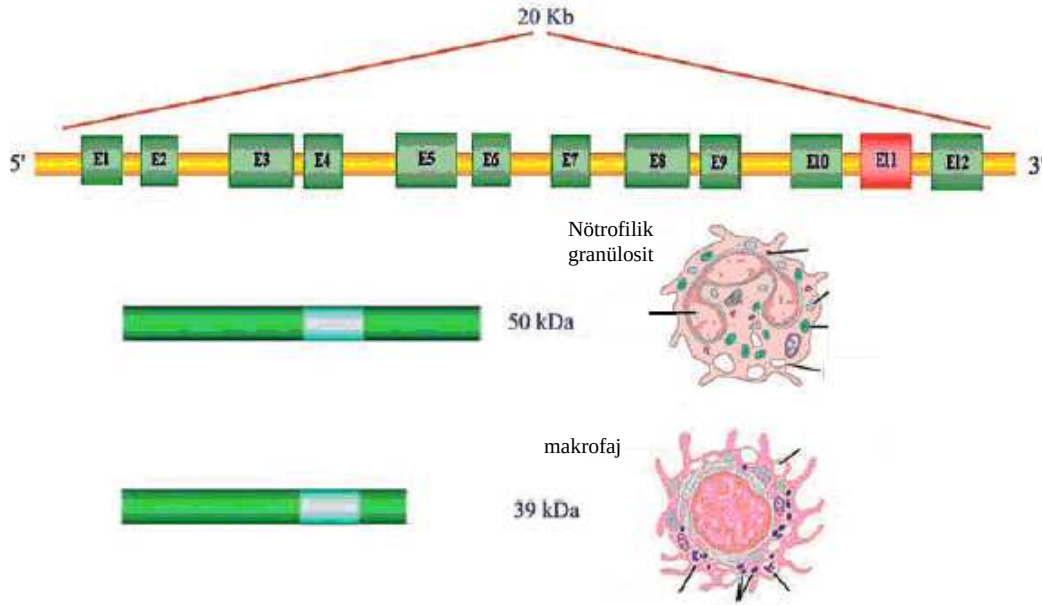
Deneyisel veriler, kitotriozidazın hangi sınıf kitinaz (endo veya ekzokitinaz) olduğuna dair açık bir bulgu göstermemekle beraber, X-ray kristal çalışmasına dayanarak, bu enzimin endokitinaz olduğu ileri sürülmüştür (145). Kitotriozidaz, doğal substratı kitin yanında, yapay substratları 4-metilumbeliferil (4-MU) kitotrioz ve 4-MU kitobiozu da hidroliz edebilir. 4-MU kitotriozda bulunan 4-MU-(N-asetil glukozamin) arasındaki β -glikozidik bağı spesifik olarak hidroliz ederek 4-MU açığa çıkarır (150).

İnsanlardaki GH18 ailesindeki 8 proteinden 3 tanesinin enzim aktivitesi (kitinaz) vardır. Bunlar a-) aktiflenmiş makrofajlarda depolanan ve sekrete edilen ve fungostatik etkisi olduğu belirlenen kitotriozidaz, b-) daha çok gastrointestinal kanal ve akciğerlerde eksprese olan ve doğal immünite ve besinlerin sindiriminde rol aldığı ileri sürülen asidik memeli kitinaz (AMCase) c-) kitin yanında asparajinle bağlanmış glikoproteinlerin lizozomal yıkımında rol alan di-N-asetilkitobiaz (18). Kitotriozidaz

özellikleri ilk tanımlanan memeli kitinazdır. Daha sonra asidik memeli kitinaz tanımlanmıştır (149).

Kitotriozidazın gen yapısı:

İnsan kitotriozidaz (OMIM 600031) cDNA'sı 1995'de Boot ve arkadaşları (152) tarafından klonlanmış ve aminoasit dizisi belirlenmiştir. İnsan kitotriozidaz geni 1q31-q32 de bulunur ve 12 ekzondan oluşan 20 kb'lık dizi içerir (Sekil 4) (153,154).



Şekil 4: Kitotriozidaz gen yapısı (154)

İnsanlarda kitinaz protein ailesinin (GH 18 gen ailesi) bilinen diğer tüm üyelerinin genleri de kitotriozidaz geni gibi 1. kromozomda bulunmaktadır (154). İlginç olarak, major histocompatibility complex (MHC) genleri de 1. kromozomda yer alırlar (149). İnsan kitotriozidaz gen dizisi, asit memeli kitinaz geni ile %57 oranında benzerlik gösterir (155). Tabiatta bulunan diğer kitinazlarla (bitki, bakteri, nematod, fungus, böcek vb) da önemli oranda benzerlik gösterir. Kitotriozidaz'a yapısal olarak çok benzeyen bitki kitinazı, bitkileri kitin içeren funguslara karşı korur (anti-fungal etki) ve patojen atağını takiben sentezlenebilen proteinlerdir (153). Kitotriozidaz enziminin isoelektrik noktası (pI) 5,0-7,2 arasındadır. Bilinen en potent kitinaz inhibitörü, psödotrisakkarid olan allosamindir. Nanomolar ile mikromolar arasındaki değerlerinde tüm GH18 kitinaz enzimlerini inhibe eder (150).

Kitotriozidazın Doku İfadesi:

Kitotriozidaz aktivitesi karaciğer, böbrekler, dalak, akciğerler ve kemik iliğinde saptanmışsa da baslıca makrofajlar tarafından çeşitli uyaranlara (prolaktin, TNF- α , gama-interferon, lipopolisakkarit gibi) cevaben aşırı kitotriozidaz sentez ve salınımı olmaktadır (156,157).

Kitotriozidaz monositlerde yoktur fakat matür insan makrofajlarında eksprese olur. Hücre kültürlerinde, kitotriozidaz mRNA sadece monositlerin aktive makrofajlara dönüşümünün son aşamasında eksprese olur. Kitotriozidaz, matür insan makrofajlarından 50 kDa'luk aktif enzim halinde sekrete edilirken, bir kısım enzim makrofajın lizozomlarında proteolitik işleme uğrar ve sonuçta kitinaz aktivitesine sahip 39 kDa'luk forma dönüşerek depolanır (150,158). Sağlıklı bireylerin kanında kitotriozidaz'ın ana kaynağı, lenfositler ve monositler değil, insan polimorf nüveli nötrofil (PMN)'leridir (150,158). Enzim, bu hücrelerde 50 kDa'luk Kitotriozidaz formu halinde sentezlenir ve özel granüllerde depolanır. İn vitro şartlarda, granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün (GM-CSF) insan PMN'lerinden kitotriozidaz salınımını arttırdığı saptanmıştır. Bu, daha sonra GM-CSF tatbik edilen sağlıklı bireylerin seri plazma örneklerinin analizi ile de doğrulanmıştır. GM-CSF makrofajlarda da, kitotriozidaz ekspresyonunu artırır (158). Bir kitolektin olan human cartilage glikoprotein 39 (YKL-40) da insan nötrofillerinin spesifik granüllerinde tespit edilmiştir ve kitotriozidaz gibi, YKL- 40 da makrofajlardan sekrete edilir ve dahası GH18 protein ailesinin her iki üyesi de, aterosklerotik plakta bulunan makrofajlardan çok miktarda salınırlar (158).

Kitotriozidazın işlevleri:

Kitotriozidaz enziminin özellikleri detaylı olarak saptanmış olsa da fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamıştır. Funguslara karşı defansta rolü olabileceğine dair kanıtlar vardır. Fungal ajanlara karşı primer defansda rolü olan makrofajlar, kitotriozidazın ana kaynağıdır (158). Kitotriozidaz, fungal patojenin hücre duvarındaki kitin ve kolloidal kitini yıkarak *Cryptococcus neoformans*'ın büyümesini inhibe eder, *Mucor rouxii*'nin hifal tip lizisine neden olur ve *Candida albicans*'da hifal dallanma oluşumunu engeller (159). *Aspergillus fumigatus* ile enfekte Afrika tavuğunun plazma ve dokularında da artmış kitotriozidaz aktivitesi bildirilmiştir (158). Fungal ve bakteriyel infeksiyonlu yenidoğanların plazma ve idrarlarında yapılan

çalışmada da artmış kitotriozidaz aktivitesi saptanmıştır (155). Kitotriozidaz aktivite artışı funguslara spesifik bir cevap değildir, ama seri ölçümler neonatal fungal infeksiyonun durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir (160).

Kitotriozidaz aktivitesi eksik insanlarda nematod infeksiyonlarının daha sık görüldüğüne dair bir çalışma da kitotriozidazın fungal infeksiyonlara karşı defansta rolü olabileceğini desteklemektedir (161). Parazitik nematodlar, hayat döngülerinin çeşitli aşamalarında kitin sentez ederler ve insan kitotriozidazı bu oluşumu interfere edebilir. Genel metabolizma açısından kitotriozidaz esansiyel olmamasına rağmen, patojen-defans protein olarak bir kilit rolü olabilir (150). Sistemik kandidiazis ve sistemik aspergillozisli nötropenik fare modellerinde, rekombinan human kitotriozidaz sağkalımda artış sağlamıştır (153). Rekombinan kitotriozidazın hayatı tehdit eden fungal infeksiyonların tedavisinde bir rolü olabileceği düşünülmektedir (153). Kitotriozidaz yapısal bir enzim değildir. Makrofajlar özel koşullar altında bu enzimi büyük miktarlarda (bazı koşullarda sekrete edilen proteinin yaklaşık %1'ini oluşturur) üretebilmektedir (157). Makrofajlar genellikle birçok organda doğal dirençte rol alan önemli elemanlar olarak düşünülmektedir. Makrofajların interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) ve lipopolisakkarid (LPS) ile uyarılması sonucunda kitotriozidaz aktivitesi ve kitotriozidaz 1 mRNA düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Bu da kitotriozidazın çeşitli lizozomal ve hematolojik hastalıklarda makrofaj aktivasyonunun biyokimyasal belirteci olmasının yanı sıra immunolojik cevabın bir bileşeni de olabileceğini düşündürmektedir (157). Kitotriozidaz enzimi inflamatuvar bir protein olarak düşünülebilir zira aktive makrofajlardan sekrete edilir. Fakat üretimi, hücre kültüründe uyarımdan en az 1 hafta sonra olur ve zamanla artar. Bu nedenle, bir akut reaktif proteinden çok kronik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilebilir (162). Ratlara, makrofaj uyarıcıları olan b-1,3-D-karboksi metil glukon (CMG) (kimyasal olarak değiştirilmiş yeast polisakkaridi), triton WR-1339, zymosan verilmesinden 24, 48 ve 72 saat sonra serumlarında kitotriozidaz aktivite artışı gözlenmiştir. Makrofaj uyarımının morfolojik belirtileri olan non parankimal karaciğer hücrelerinin ve sekonder lizozomların sayısında da artış olmuştur (163). GM-CSF ile uyarılan kültüre makrofajlarda artmış kitotriozidaz ekspresyonu gösterilmiştir (164). İmmunolojik cevapta kitotriozidazın mediatör olarak davrandığını doğrulayan bir çalışma da, IL-12 enjekte edilen şempanzelerde görülen yüksek kitotriozidaz aktivitesidir. Çünkü IL-12 birçok infeksiyon hastalığında güçlü bir immun düzenleyici sitokindir. IL-12 seviyesinin artması, makrofaj aktivitesini düzenler. Bu düşünce,

malaryada, IL-12'yi içeren olaylar dizisi ile immünitenin düzenlendiğini gösteren çalışmalar ile desteklenmektedir (165).

Kitotriozidaz ile ilgili klinik durumlar:

Serum/plazma kitotriozidaz aktivitesi ölçümü, günümüzde lizozomal depo hastalıklarının tanı ve tedavi takibi, sarkoidoz tanı ve tedavisinin izlenmesi gibi klinik uygulamalarının yanı sıra, çeşitli araştırma çalışmalarında (başta paraziter infeksiyonlar ve bağışıklık mekanizması ile ilgili araştırmalar olmak üzere, ateroskleroz, bazı hematolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar gibi) yaygın olarak kullanılmaktadır.

Lizozomal depo hastalıkları:

Serum kitotriozidaz aktivite ölçümünün en yaygın kullanım alanı, Gaucher hastalığının tanısı ve tedavisinin takibinde biyokimyasal gösterge olarak kullanılmasıdır. Hollak ve arkadaşları (151) ilk kez 1994'de Gaucher hastalarının serumlarında normal değerlere göre 100 ile 1000 kat arasında değişen bir yükseklik göstermişler ve tanıda dolaylı belirteç olarak kullanılmasını önermişlerdir. Günümüzde metabolizma merkezlerinde serum kitotriozidaz ölçümü bu amaçla rutin olarak kullanılmaktadır.

Plazma kitotriozidaz seviyesinde daha ılımlı yükseklikler diğer lizozomal depo hastalıklarından Niemann-Pick, GM1-gangliosidozis ve Krabbe hastalığında gösterilmiştir (153,166). Bu da bazı araştırmacılar tarafından bu testin lizozomal depo hastalıklarında tarama testi olarak laboratuarlarda kullanılmasına olanak sağlamıştır (166).

Fukozidozis, galaktosialidoz, glikojen depo hastalığı IV, Alagille sendromu, ve konjenital herpes virus infeksiyonuna bağlı hidrops fetalisde de yükselmiş kitotriozidaz aktivitesi bulunmuştur. Fukozidozis ve Alagille Sendromunda ılımlı yükseklikler (sırasıyla 332 ve 460 ünite) tespit edilmiştir. Herpes virus infeksiyonlu yenidoğanlarda (970 ünite) ve glikojen depo hastalığı IV (1700 ünite) de daha yüksek değerler bulunmuştur (166).

Mukopolisakkaridozların az bir kısmında belirgin yüksek plazma kitotriozidaz aktivitesi görülmüş. Diğer lizozomal depo hastalıklarının çoğunda (ki birçoğunda intrasellüler lipid depolanması yoktur) yüksek plazma kitotriozidaz aktivitesi görülmemiştir (167).

Beta talasemi:

β -talasemi majorlu 70 hastada yapılan çalışmada 13'ünde plazma kitotriozidaz aktivitesi yüksek bulunmuştur. β -talasemi intermediada ise bu oran 25 hastada 3 olarak tespit edilmiştir. β -talasemi majorlu hastaların 7'sinde Gaucher hastalığı kadar yüksek enzim aktivitesi görülmüştür. Bu 7 hastanın yoğun transfüzyon tedavisi aldığı ve aşırı demir yüklenmesi olduğu, serum ferritin değerlerinin >3000ng/ml, SGPT değerlerinin ve idrar demir atılım oranlarının çok yüksek olduğu belirtilmiştir (168).

Ateroskleroz:

Son zamanlarda Boot ve arkadaşları (169) aterosklerotik dokuda kitotriozidaz aktivitesinin 55 kat arttığını göstermişlerdir. Ayrıca; insan aterosklerotik damar duvarı içindeki lipid yüklü makrofajlar ile kitotriozidaz ekspresyonu arasında açık bir bağlantı saptanmıştır. Artieda ve arkadaşları (162) da aterosklerotik hastaların serumlarında kitotriozidaz aktivitesini ölçmüşler ve anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aterosklerotik lezyonun şiddetiyle de bağlantılı olması ateroskleroz boyutunun belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Artieda ve arkadaşları bir başka çalışmada (170) 4 yıllık gözlem sonucunda, serum kitotriozidaz aktivitesinin, yeni kardiyovasküler olayların riskini tahmin ettiğini savunmuşlardır.

Sarkoidoz ve tüberküloz:

Grosso ve arkadaşları (171) yaptıkları çalışmada kronik sarkoidozlu hastalarda serum kitotriozidaz ve ACE aktivitesini normal gruba göre, aktif fazdaki sarkoidoz hastalarının serum kitotriozidaz ve ACE aktivitesini ise inaktif fazdakilere göre yüksek tespit etmişlerdir. Brunner ve arkadaşları (172) da yaptıkları çalışma ile sarkoidozda, serum kitotriozidaz seviyelerinin, hastalığın aktivitesi için bir belirteç olabileceği hipotezini ortaya koymuşlardır.

Kitotriozidaz başlıca monosit kaynaklı makrofajlardan sekrete edilir ve makrofaj aktivasyonunun iyi bir belirteci olarak kabul edilmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* karşı defansın ilk aşamasında makrofajlar mevcuttur. Bu nedenle başka bir çalışmada, plevral efüzyonlarda kitotriozidaz aktivitesi çalışılmış, tüberkülozlu grupta non- tüberküloz lenfositik plevral efüzyonlu gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (173).

Nörolojik hastalıklar:

Multiple skleroz: Santral sinir sisteminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Patofizyolojisinde makrofajların rol aldığı bilinmektedir. Multiple sklerozlu hastalarda yapılan çalışmada; kitotriozidaz hastaların plazma ve serebrospinal sıvılarında, sağlıklı gruba ve diğer nörolojik hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (174).

Alzheimer hastalığı: Kognitif fonksiyonların kaybı ile sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. Alzheimer hastalığında kitotriozidaz aktivitesi ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. İlginç olarak, iskemiye bağlı inme hastalarında, inme şiddeti ile direk korele olarak, serum kitotriozidaz aktivitesinde artış gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar da, Alzheimer hastalığının birçok klinik aşamasında kitotriozidaz aktivitesinin kontrollere göre istatistiksel olarak belirgin fark göstermediğini tespit etmişlerdir. Bu çelişkili veri, hastalığın değişik aşamalarının sonucu olabilir (153).

Malarya

Akut *plasmodium falciparum* malaryalı çocuklarda yapılan çalışmada kitotriozidaz aktivitesi sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca yaş olarak birbiri ile uyumlu Afrika'lı çocuklarda kitotriozidaz seviyeleri beyaz ırktan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (175).

Preeklampsi

Madazli ve arkadaşları (7); pre-eklamptik gebelerde, kitotriozidaz aktivitesini maternal ve kord serumunda, normallere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

6. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) and Perinatal Extension) skoru

Neonatoloji alanındaki teknolojik gelişme ve bilgi birikiminin artmasına paralel olarak neonatal mortalite belirgin azaltılmış olmasına rağmen; tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemiz için de hala önemli bir sorundur (176,177). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite riskinin ve buna yol açabilecek hastalıkların ağırlık derecesinin önceden belirlenmesi hem ailenin sorularına yanıt verme hem de izlemde erken mortalite gibi karşılaşılabilecek ağır durumlara hazır olma açısından son derece önemlidir (177,178). Bu nedenle skora için daha önceleri doğum ağırlığı ve haftası yaygın olarak kullanılmaktayken; benzer ırk, cinsiyet, doğum ağırlık ve haftasına sahip yenidoğanlar için bu kriterlerin yetersiz kaldığı düşüncesiyle son on

yılda geliştirilmiş olan çeşitli skorum sistemi kullanılmaya başlanmıştır (179,180). Özellikle, mortalite açısından çok büyük risk altında bulunan doğum haftası 32 hafta altı ve doğum ağırlığı 1500 gr'ın altındaki yenidoğanlar için Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension (SNAPPE) (181) skorum sisteminin daha geliştirilmiş formu olan SNAPPE-II dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. SNAPPE-II skorum sistemi tablo 16, tablo 17'de verilmiştir (182).

Tablo 16: SNAP-II skorum sistemi (181)

Prematüre	Bulgu	Puan
Ortalama kan basıncı (mmHg)	≥30	0
	29-20	9
	<20	19
En düşük ısı (°C)	>35,6	0
	35,6-35	8
	<35	15
PO ₂ /FiO ₂ oranı	>2,49	0
	1,00-2,49	5
	0,30-0,99	16
	<0,30	28
Serum pH	≥7.20	0
	7,10-7,19	7
	<7,10	16
Çok sayıda konvülsiyon	Yok	0
	Var	19
Diürez (ml/kg/saat)	≥1	0
	0,1-0,9	5
	<0,1	18

Tablo 17: PE-II skorum sistemi (182)

Prematüre	Bulgu	Puan
Doğum ağırlığı	≤750 gram	17
	750-999 gr	10
	≥1000 gram	0
APGAR skoru 5.dakika	<7	18
	≥7	0
Doğum ağırlığı	SGA var	12
	SGA yok	0

GEREÇ VE YÖNTEM:

Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 32 gestasyonel hafta ve altında doğup yenidoğan yoğun bakıma yatan ve ailesi tarafından katılım onayı verilen 35 bebek çalışmaya alındı. Ayrıca 79 sağlıklı term ve 33-37 gestasyonel hafta arası doğan prematüre kontrol grubu bebekten kordon kanı örnekleri çalışmaya alındı. Etik kurul onayı (Karar no:11-9/16, Tarih:30.09.2011) alınan çalışmada, hastalardan kan örnekleri alınmadan önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD da doğum yapan anneler sorumlu hekim tarafından araştırma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmaya istekli annelerden bilgilendirilmiş onam formuna imza alındıktan sonra yoğun bakıma yatırılma endikasyonu olan bu bebeklerden kord kanından, yaşamının 3., 24., 72. Saatlerinde, 7.gün, 14.gün ve poskonsepsiyonel 36. gestasyonel haftasında vital fonksiyonlarının kontrolleri için alınması zorunlu olan rutin kan alımları sonrası artan kanlar kullanıldı. Artan hemogram kanından Guthrie kağıdına 60 mikrolitre kan örneği damlatılarak +4 derecede saklandı, geri kalan hemogram kanı santrifüj edilerek ayrılan plazma -20° C'de saklandı. Ayrıca 79 sağlıklı term ve prematüre kontrol grubu bebekten kordon kanı örnekleri 2 cc hemogram tüpüne alınarak Guthrie kağıdına 60 mikrolitre kan örneği damlatılarak +4 derecede saklandı, geri kalan hemogram kanı santrifüj edilerek ayrılan plazma -20° C'de saklandı. Yeterli kan örneği toplandıktan sonra tüm örneklerden biyokimya laboratuvarında lipid peroksidasyonu göstergesi olarak TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) antioksidan sistemleri değerlendirmek için TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity), FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), MPO enzim aktivitesi ve kitotriozidaz düzeyleri çalışıldı. Neonatal mortalite ve morbiditeler açısından bebekler prospektif olarak postkonsepsiyonel 36. gestasyonel haftaya kadar izlendi ve çalışılan parametreler ile aralarındaki ilişki araştırıldı.

Yoğun bakıma yatan tüm bebeklerin klinik durumları SNAPPE-II skoru ile noninvaziv olarak değerlendirildi. Değerlendirme kriterleri tablo 16 ve tablo 17 de verilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Yenidoğan döneminde prognozu etkileyebilecek konjenital malformasyonu olan bebekler ve anneleri çalışma dışında tutuldu. Ailesi onam vermeyen bebekler çalışmaya alınmadı.

Neonatal morbiditelerin değerlendirilmesi:

Bebeklerin klinik izlemleri sırasında yoğun bakımda kullanılan protokole göre morbidite değerlendirildi.

NEK : Modifiye Bell sınıflamasına göre; şüpheli NEK (evre 1A, 1B), kanıtlanmış NEK (evre 2A, 2B), ileri NEK (evre 3A barsak intakt, evre 3B barsak perfore şeklinde sınıflandırıldı (99,100).

İVK: 4. gün çekilen kranial USG ye göre Evre1: Germinal matriks kanaması, Evre 2: Parasagittal görüntüde ventrikül içi %10-%50 kanama, Evre 3: Parasagittal görüntüde ventrikül içi %50 den fazal kanama ve hidrosefali, Evre 4: İntraparankimal kanama şeklinde sınıflandırıldı (101,109).

ROP: Postnatal 4. haftada göz hekimi tarafından yapılan rutin değerlendirmede retinanın vasküler proliferasyonuna göre evrelendirme (Evre1,2,3,4A,4B) Yerleşim alanına (Zon 1,2,3) ve artı hastalık varlığına göre sınıflandırıldı (65).

PVL :Rutin çekilen 3.hafta kranial USG'ye göre PVL: var, PVL: yok olarak kaydedildi (101,114).

BPD: Bebeğin gestasyonel haftası ve oksijen ihtiyacı göz önüne alınarak uluslararası tanı kriterlerine göre hafif, orta, ağır olarak değerlendirildi (31).

PDA: Rutin çekilen ekokardiyografi sonucuna göre PDA var ve hemodinamik anlamlı (PDA çapı >1,5mm ve veya LA/Ao >1,4) PDA var hemodinamik anlamsız , PDA yok şeklinde değerlendirildi (74,75).

YÖNTEM

Serum oksidasyonu; TBARS

0.4 mL serum içine 0.4 mL %8.1 sodyum dodesil sülfat ve 3 mL %20 asetik asid eklendi. Üzerine 3 mL 0.67 tiobarbitürat solüsyonu eklendi. Tüpler 1 saat kaynar suda bekletildi. Soğuduktan sonra 1.800 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve 0.5 mL sıvının üst kısmı spektrofotometride 532 nm dalgaboyunda distile su baz alınarak ölçüldü. Sonuçlar nmol/ml olarak verildi (183).

TEAC

ABTS (2,2'-azinobis(3-ethylbenzthiazolinesulfonate) (7mmol/L) ve potasyum persülfat (4.95mmol/L) eşit oranda karıştırılıp 12 saat oda sıcaklığında bekletildi. Çalışma reaktifi çalışılacağı gün fosfat tampon ile absorbansı 734 nm dalga boyunda 1.0-1.5 arasında olacak şekilde dilüe edildi. 5 mikrolitre örnek 995 mikrolitre çalışma

reaktifi ile karıştırılarak 15 dakika bekletildi ve 734 nm dalga boyunda okuma yapıldı. Kontrol için fosfat tampon ve standart için Trolox kullanıldı Sonuçlar milimol/L olarak verildi (184).

FRAP

Asetat tampon (10 mM, pH=3.6), TPTZ (2,4,6 tripyridyl-s- triazine) (10mM) ve FeCl₃ (20mM) karıştırılarak (10:1:1) hazırlanan çözeltiden 194 mikrolitre üzerine 6 mikrolitre örnek eklenerek 30 dakika sonra 620 nm dalga boyunda mikropalak okuyucuda okundu. Kontrol için su, standart için taze hazırlanmış FeSO₄ (1mM) ve trolox kullanıldı. Sonuçlar milimol/L olarak verildi (185).

Myeloperoksidaz Enzim Aktivitesi Ölçümü:

Hasta serumu 1/20 oranında fosfat tampon ile dilue edildi.

1. 40.000 g'de 10 dk -4°C'de santrifüj edildi.Süper natant ayrıldı
2. 50 mL'si analiz için ayrılırken, kalan süpernatantdan protein analizi yapıldı.

Analiz: 50 mikrolitre serum homojenatin üzerine, 450 mikrolitre hexodecil trimetil amonyum bromid (HETAB) ilave edilerek 3 kez -80 °C'de dondurulup çözüldü. Ardından o-dianisidin ilave edilerek 460 nm'de 10 dakika boyunca absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar U/ml olarak verildi (186).

Kitotriozidaz enzim aktivitesi ölçüm yöntemi:

Hasta serumu sodyum Asetat tampon ve 4-Metilumbelliferilkitotriozid içeren substratla 37°C de yaklaşık 3 saat inkübe edildikten sonra üzerine etilendiamin çözeltisi eklenmesiyle oluşan fluoresans, fluorometrik olarak eksitasyon:360nm, emisyon:445nm olacak şekilde okundu Sonuçlar nmol/ml/h olarak verildi (151,187).

İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel değerlendirme "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 for Windows" programı kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılımı olanlarda, istatistiksel analizler gruplar arası tek yönlü ANNOVA ve grup içi student t testi ile parametrik olarak değerlendirilirken, normal dağılım göstermeyen parametreler için non parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için nonparametrik testlerden Mann Whitney ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi yapıldı. p<0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirildi.

BULGULAR

A-Demografik Özellikler

a-Kordon kanı analizi yapılan bebeklerin demografik özellikleri

Bu araştırma kapsamında; 53 term, 33-37 gestasyonel hafta arası 26 prematüre ve 32 gestasyonel hafta ve altında 35 prematüre; toplam 114 bebeğin kordon kan örnekleri toplanarak TBARS, TEAC, FRAP, MPO ve kitotriozidaz analizleri yapılmıştır. Kordon kanı örnekleri incelenen olguların demografik özellikleri Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Kordon kanı örnekleri incelenen olguların demografik özellikleri

Klinik özellik	Grup 1 (Gestasyonel hafta ≥37 hafta) n=53		Grup 2 (Gestasyonel hafta =33-37 hafta) n=26		Grup 3 (Gestasyonel hafta ≤32 hafta) n=35	
	n (%)	Ortalama (±SD)	n (%)	Ortalama (±SD)	n (%)	Ortalama (±SD)
Gestasyonel hafta		38.86 (0.68)		35.19 (1.02)		28.85 (2.13)
Doğum ağırlığı (gr)		3389.62 (486.21)		2539.23 (489.12)		1175.54 (389.53)
Erkek cinsiyet (%)	27(50.9)		10 (38.5)		17 (48.6)	
Sezaryen doğum (%)	44 (83.0)		20 (76.9)		25 (71.4)	

SD: standart deviasyon.

b- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan ve yoğun bakımda izlemi yapılan bebeklerin demografik verileri.

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan ve yenidoğan yoğun bakımda izlenen 35 prematüre bebeğin ortalama gestasyonel yaşı 28.85±2.13 hafta, ortalama kilo 1175.54±389.53, erkek cinsiyet %48.6, sezaryan doğum oranı %71.4 şeklinde saptandı.

Bu bebeklerin 10 tanesinin (%28.6) annesinde preeklamsi, 14 tanesinin (%40) annesinde erken membran rüptürü (EMR) mevcuttu.

Bu 35 prematüre bebeğin 8 (%22) tanesi kaybedildi. Ölen bebeklerin ortalama gestasyonel haftası 26.75±2.39 hafta, ortalama kilosu 771.75±196.61gr ortalama yatış süresi 10.38±11.42 gün olarak saptandı.

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan 35 prematüre bebeğin komorbid hastalıklar açısından demografik verileri:

İntraventriküler kanama açısından tetkik edilebilen 35 bebeğin, 10'unda (%21.3) İVK saptandı. Bunlardan 4 bebek (%12.1) evre 1 İVK, 2 bebek (%6.1) evre 2 İVK, 2 bebek (%6.1), evre 3 İVK, 2 bebek (%6.1) evre 4 İVK tanısı aldı.

Nekrotizan enterokolit açısından izlemi yapılan 35 bebeğin 17'sinde (%48.6) NEK saptandı. Bunlardan 4 bebek (%11.4) evre 1 NEK, 7 bebek (%20) evre 2 NEK, 6 bebek (%17.1) evre 3 NEK tanısı aldı.

Patent duktus arteriosus açısından tetkik edilen 35 bebeğin 8'inde (%22) hemodinamik anlamlı PDA saptandı.

Ölen 8 bebeğin dışında kalan ve BPD açısından izlemi yapılan 27 bebeğin, 10'nunda (%37) BPD saptandı. Bunlardan 8 bebek (%29.6) hafif, 1 bebek (%3.7) orta, 1 bebek (%3.7) ağır BPD olarak izlendi.

Ölen 8 bebeğin dışında kalan ve ROP açısından izlemi yapılan 27 bebeğin 10'unda (%37) ROP saptandı. Bunlardan 5 bebekte (%18.5) Evre 1-2 ROP saptandı ve cerrahi tedavi gerekmedi, 5 bebekte (%18.5) Evre 3 ve üzeri ROP saptandı ve cerrahi tedavisi yapıldı.

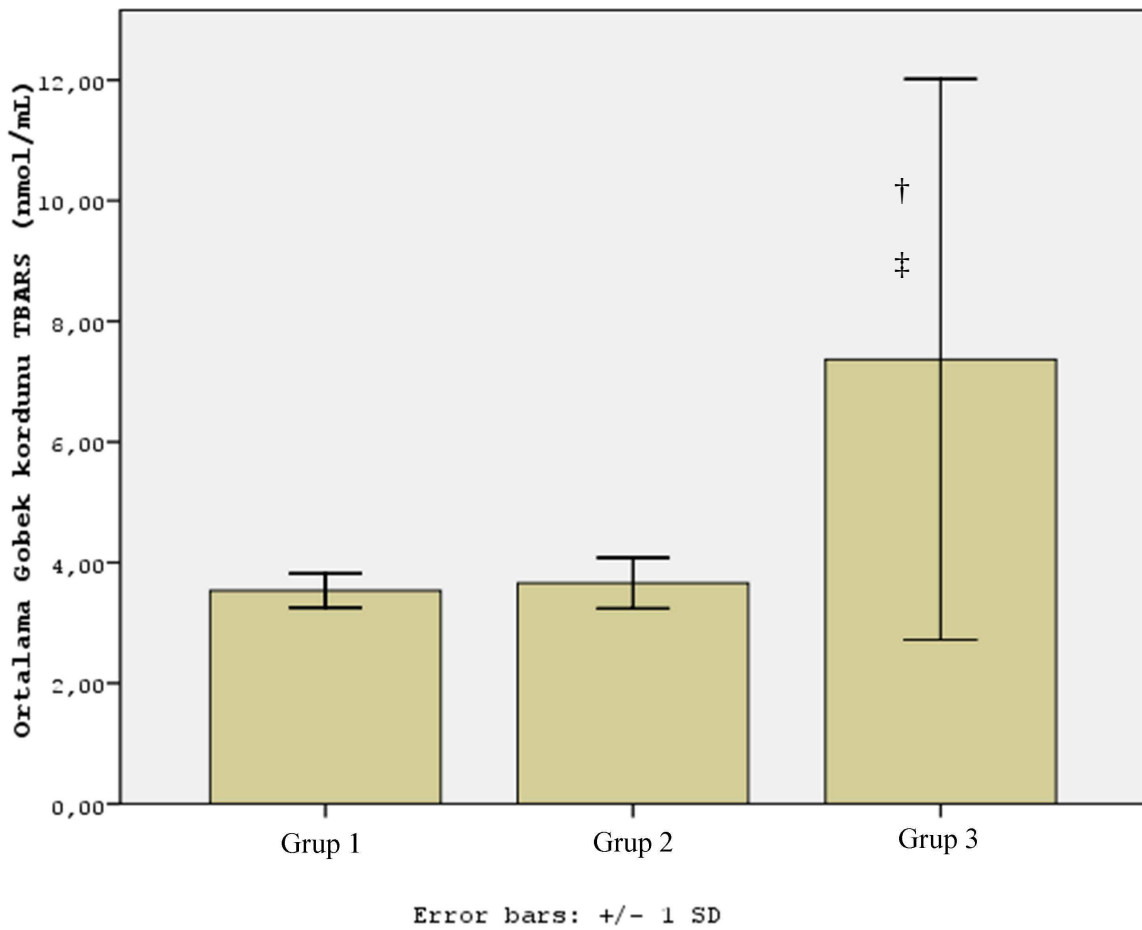
Tablo 19: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan 35 prematüre bebeğin komorbid hastalıklar açısından demografik verileri

Koborbid hastalıklar	Evre , hasta sayısı(n), yüzde(%)
İVK (n=10/35)	Evre 1: 4 (%12.1) Evre 2: 2 (%6.1) Evre 3: 2 (%6.1) Evre 4: 2 (%6.1)
NEK (n=17/35)	Evre 1: 4 (%11.4) Evre 2: 7 (%20) Evre 3: 6 (%17.1)
BPD (n=10/35)	Hafif: 8 (%29.6) Orta: 1 (%3.7) Ağır: 1 (%3.7)
ROP (n=10/35)	Evre 1-2: 5 (%18.5) Evre 3 ve üzeri: 5(%18.5)
PDA (n=8/35)	Hemodinamik anlamlı PDA: 8 (%22)

B-Kordon Kanı TBARS, TEAC, FRAP, MPO, Kitotriozidaz Analizleri

a-Gruplara göre kordon kanı TBARS analizleri

Ortalama $\pm$ SD TBARS değerleri Grup 1'de 3.53 ± 0.28 nmol/ml, Grup 2'de 4.72 ± 0.37 nmol/ml ve Grup 3'de 7.36 ± 4.64 nmol/ml olarak ölçüldü. Gruplar arasında ortalama TBARS değerlerinin dağılımı anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.001$). Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p = 0.46$); Grup 3'de TBARS değerleri her iki gruptan da anlamlı olarak yüksek bulundu (p her iki grup karşılaştırması için < 0.001) (Şekil 5).



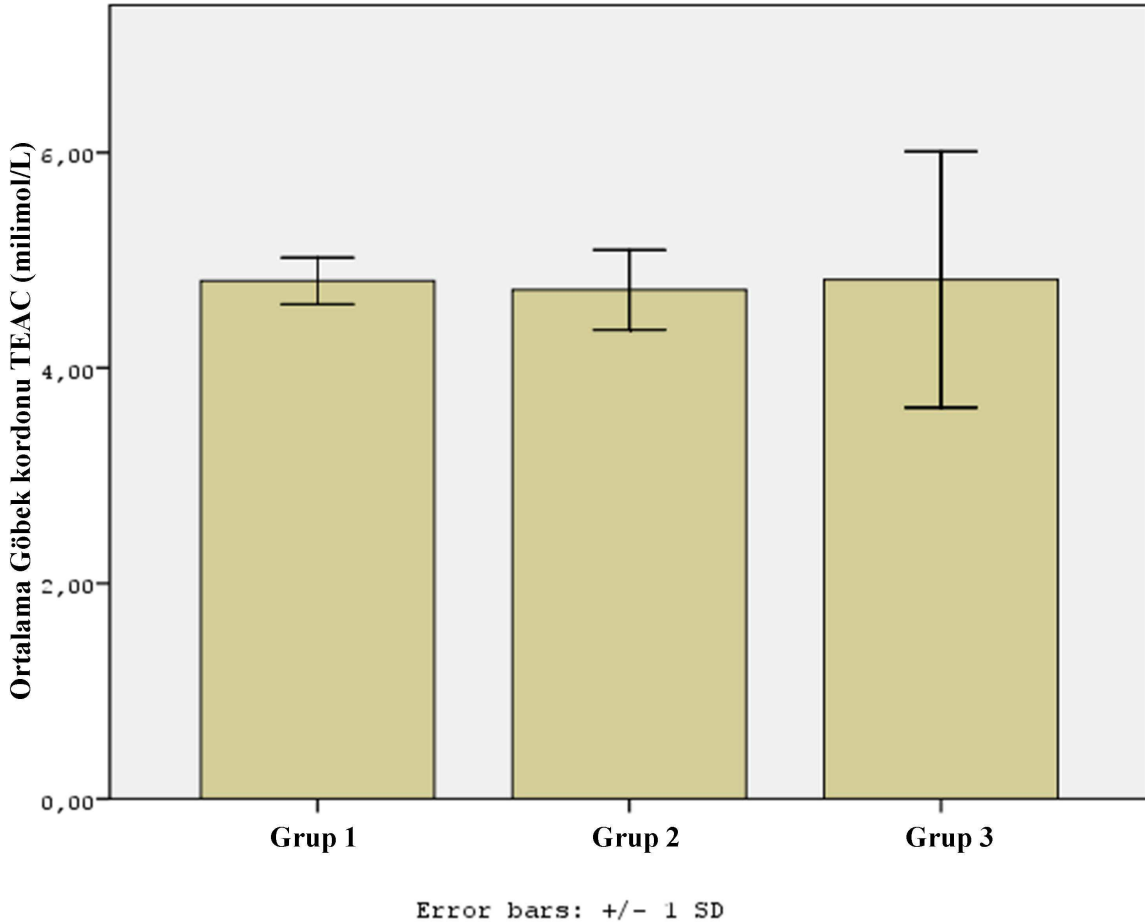
Şekil 5: Gruplara göre kordon kanı TBARS ölçümleri

†: Grup 3 TBARS değerleri Grup 2 'den anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.001$).

‡: Grup 3 TBARS değerleri Grup 1'den anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.001$).

b- Gruplara göre kordon kanı TEAC analizleri

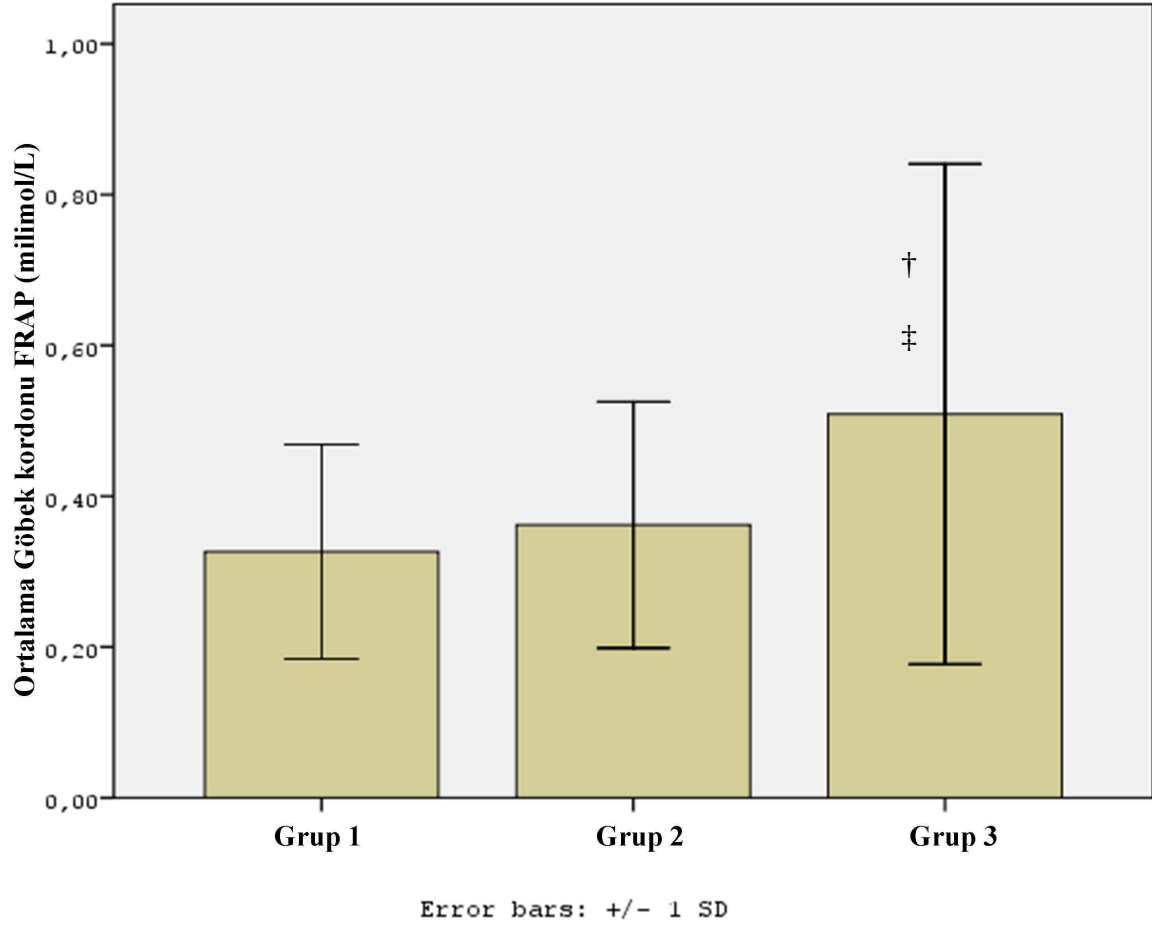
Ortalama $\pm$ SD TEAC değerleri Grup 1'de 4.80 $\pm$ 0.21 milimol/L, Grup 2'de 4.72 $\pm$ 0.37 milimol/L ve Grup 3'de 4.82 $\pm$ 1.18 milimol/L olarak saptandı. Ortalama TEAC değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı (p=0.85) (Şekil 6).



Şekil 6: Gruplara göre kordon kanı TEAC ölçümleri

c- Gruplara göre kordon kanı FRAP analizleri

Ortalama $\pm$ SD FRAP değerleri Grup 1'de 0.32 $\pm$ 0.14milimol/L, Grup 2'de 0.36 $\pm$ 0.16 milimol/L ve Grup 3'de 0.50 $\pm$ 0.33 milimol/L olarak ölçüldü. Gruplar arasında ortalama FRAP değerleri anlamlı farklılık gösteriyordu (p=0.01). Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı (p=0.724); Grup 3 ortalama FRAP değerleri hem Grup 1'den hem de Grup 2'den anlamlı olarak yüksekti (p değerleri her iki grup karşılaştırmaları için = 0.011) (Şekil 7).



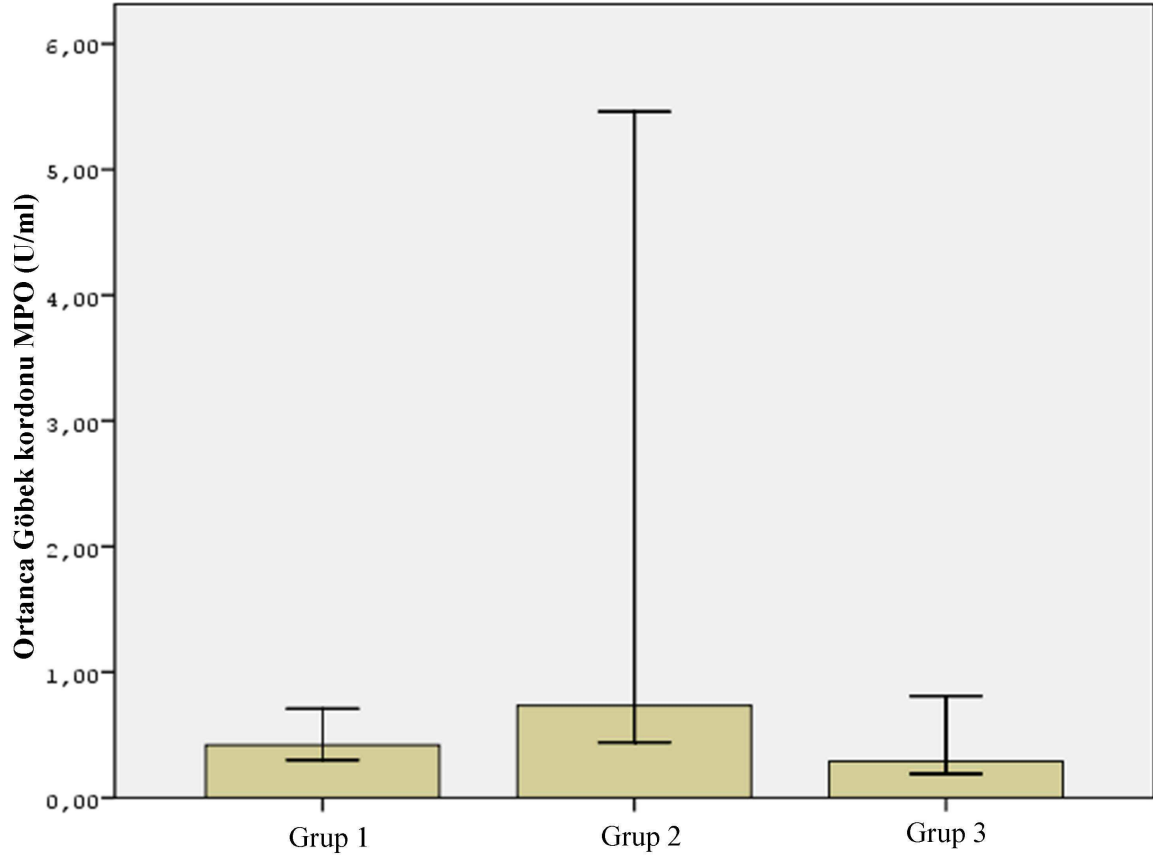
Şekil 7: Gruplara göre kordon kanı FRAP ölçümleri

†: Grup 3 FRAP değerleri Grup 2'den anlamlı olarak yüksektir (p=0.011).

‡: Grup 3 FRAP değerleri Grup 1'den anlamlı olarak yüksektir (p=0.011).

d- Gruplara göre kordon kanı MPO analizleri

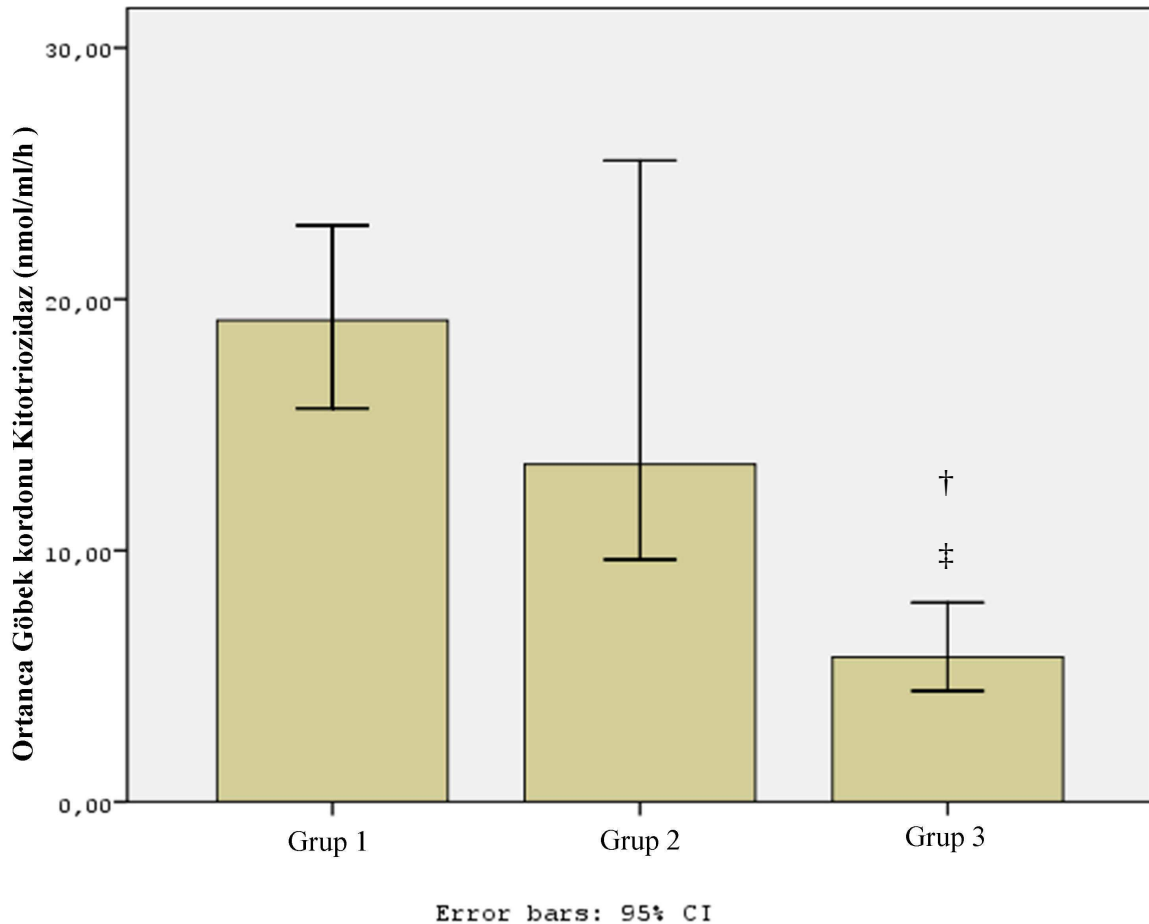
Ortanca (IR, min-max) MPO değerleri Grup 1'de 0.42 U/ml (1.05, 0.00-15.17), Grup 2'de 0.73 U/ml (6.51, 0.10-15.77) ve Grup 3 'de 0.29 U/ml (2.09, 0.00-18.45) olarak ölçüldü. Kordon kanı MPO değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı (p=0.132) (Şekil 8).



Şekil 8: Gruplara göre kordon kanı MPO ölçümleri

e- Gruplara göre kordon kanı kitotriozidaz analizleri

Ortanca (IR, min-max) kitotriozidaz değerleri Grup 1'de 19.16 nmol/ml/h (14.21, 0.00-189.65), Grup 2'de 13.43 nmol/ml/h (21.14, 0.51-213.77) ve Grup 3'de 5.76 nmol/ml/h (7.12, 0.00-54.32) olarak ölçüldü. Gruplar arasında ortanca kitotriozidaz değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p=0.120$); Grup 3 ortalama kitotriozidaz değerleri hem Grup 1'den hem de Grup 2'den anlamlı olarak düşüktü (p değerleri sırasıyla; 0.001 ve <0.001) (Şekil 9).



Şekil 9: Gruplara göre kordon kanı kitotriozidaz ölçümleri

†: Grup 3 kitotriozidaz değerleri Grup 2'den anlamlı olarak düşüktür ($p=0.001$).

‡: Grup 3 kitotriozidaz değerleri Grup 1'den anlamlı olarak düşüktür ($p<0.001$).

C-Kordon Kanı TBARS, TEAC, FRAP, MPO, Kitotriozidaz Düzeylerine Etki Edebilecek Faktörlerin Analizi

a-Kordon kanı TBARS düzeylerine etki edebilecek faktörlerin analizi

Gestasyonel yaş ile kordon kanı TBARS değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Gestasyonel yaş azaldıkça kordon kanı TBARS değerinin arttığı görüldü ($p<0.001$), Doğum ağırlığı ile kordon kanı TBARS değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Doğum kilosu azaldıkça kordon kanı TBARS değerinin arttığı görüldü ($p<0.001$). Doğum şekli ve cinsiyet ile kordon kanı TBARS değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 20, Tablo 21, Tablo 22).

Tablo 20: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı TBARS düzeyleri arasındaki ilişki

Faktör	R*	p
Gestasyonel yaş	-0.555	<0.001*
Doğum ağırlığı	-0.537	<0.001*

*Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 21: Cinsiyet ile kordon kanı TBARS düzeyleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	TBARS (ort±SD)	p
Erkek (n=54)	4.67 (3.42)	0.827
Kız (n=60)	4.80 (2.74)	

Tablo 22: Doğum şekli ile kordon kanı TBARS düzeyleri arasındaki ilişki

Doğum şekli	TBARS (ort±SD)	p
NSD (n=25)	4.79 (2.78)	0.923
C/S (n=89)	4.72 (3.20)	

b-Kordon kanı TEAC düzeylerine etki edebilecek faktörlerin analizi:

Gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Ancak; doğum ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasında C/S ile doğanların lehine pozitif korelasyon saptandı (Tablo 23, Tablo 24, Tablo 25).

Tablo 23: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasındaki ilişki

Faktör	R*	p
Gestasyonel yaş	0.59	0.531
Doğum ağırlığı	0.60	0.525

*Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 24: Cinsiyet ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	TEAC(ort±SD)	p
Erkek (n=54)	4.82 (0.36)	0.684
Kız (n=60)	4.76 (0.89)	

Tablo 25: Doğum şekli ile kordon kanı TEAC düzeyleri arasındaki ilişki

Doğum şekli	TEAC(ort±SD)	p
NSD (n=25)	4.43 (1.32)	0.003*
C/S (n=89)	4.89 (0.29)	

c-Kordon kanı FRAP düzeylerine etki edebilecek faktörlerin analizi

Gestasyonel hafta ile kordon kanı FRAP değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Gestasyonel yaş azaldıkça kordon kanı FRAP değerinin artışı görüldü ($p<0.002$). Doğum ağırlığı ile kordon kanı FRAP değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Doğum kilosu azaldıkça kordon kanı FRAP değerinin artışı görüldü ($p<0.001$) (Tablo 26). Doğum şekli ve cinsiyet ile kordon kanı FRAP değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 27, Tablo 28).

Tablo 26: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı FRAP düzeyleri arasındaki ilişki

Faktör	R*	p
Gestasyonel yaş	-0.288	0.002*
Doğum ağırlığı	-0.318	0.001*

*Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 27: Cinsiyet ile kordon kanı FRAP düzeyleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	FRAP(ort±SD)	p
Erkek (n=54)	0.39 (0.25)	0.755
Kız (n=60)	0.38 (0.21)	

Tablo 28: Doğum şekli ile kordon kanı FRAP düzeyleri arasındaki ilişki

Doğum şekli	FRAP(ort±SD)	p
NSD (n=25)	0.33 (0.18)	0.144
C/S (n=89)	0.40 (0.24)	

d-Kordon kanı MPO düzeylerine etki edebilecek faktörlerin analizi

Gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli ile kordon kanı MPO düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 29, Tablo 30, Tablo 31).

Tablo 29: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı MPO düzeyleri arasındaki ilişki

Faktör	R*	p
Gestasyonel yaş	0.50	0.453
Doğum ağırlığı	0.48	0.614

*Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 30: Cinsiyet ile kordon kanı MPO düzeyleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	MPO (ort±SEM)	p
Erkek (n=54)	2.19 (0.52)	0.319
Kız (n=60)	3.01 (0.61)	

Tablo 31: Doğum şekli ile kordon kanı MPO düzeyleri arasındaki ilişki

Doğum şekli	MPO (ort±SEM)	p
NSD (n=25)	2.32 (0.76)	0.694
C/S (n=89)	2.71 (0.47)	

e-Kordon kanı kitotriozidaz düzeylerine etki edebilecek faktörlerin analizi

Gestasyonel hafta ile kordon kanı kitotriozidaz değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Gestasyonel yaş azaldıkça kordon kanı kitotriozidaz değerinin azaldığı görüldü ($p<0.006$). Doğum ağırlığı ile kordon kanı kitotriozidaz değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Doğum kilosu azaldıkça kordon kanı kitotriozidaz değeri azaldığı görüldü ($p<0.001$)(Tablo 32). Doğum şekli ve cinsiyet ile kordon kanı kitotriozidaz değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 33, Tablo 34).

Tablo 32: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile kordon kanı kitotriozidaz düzeyleri arasındaki ilişki

Faktör	R*	p
Gestasyonel yaş	0.258	0.006*
Doğum ağırlığı	0.322	<0.001*

*Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 33: Cinsiyet ile kordon kanı kitotriozidaz düzeyleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	kitotriozidaz (ort±SEM)	p
Erkek (n=54)	17.95 (2.65)	0.233
Kız (n=60)	24.93 (4.98)	

Tablo 34: Doğum şekli ile kordon kanı kitotriozidaz düzeyleri arasındaki ilişki

Doğum şekli	kitotriozidaz (ort±SD)	p
NSD (n=25)	20.87 (3.52)	0.893
C/S (n=89)	21.83 (3.60)	

D-Gestasyonel Haftası 32 ve altında doğan Prematüre Bebeklerin TBARS, TEAC, FRAP, MPO, Kitotriozidaz Düzeyleri ile SNAPPE-II Skorlarının Ardışık İzlemi

Toplam 35 bebeğin ardışık izlemi yapılabilirdi. Yaşamının 72.saatinde 3 bebek, yaşamın 7.gününde 4 bebek, yaşamının 14. gününde 1 bebek yaşamını yitirmiştir. Toplam 27 bebeğin postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar takibi yapılabilmektedir.

a-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izlem

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kordon kanı, yaşamının 3.saat, 24.saat, 72.saat, 7.gün, 14.gün, postkonsepsiyonel 36.hafta TBARS düzeylerinin ardışık izlemi Tablo 34'te ve Şekil 10'da verilmiştir.

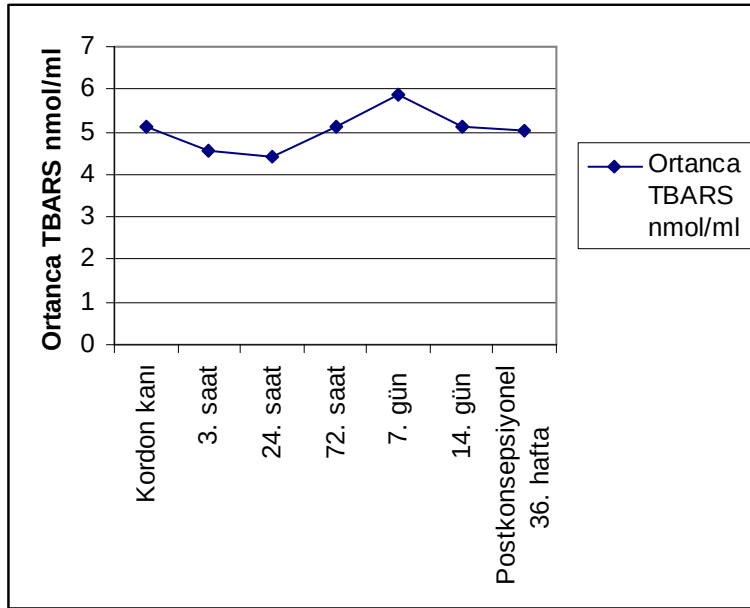
Tablo 35: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izlemi

	Ortalama nmol/ml	SD	Ortanca nmol/ml	IR	Minimum - maksimum
Kordon kanı	7.36	4.64	5.10	5.10	3.69-22.68
3. saat	5.63	3.34	4.56	2.62	2.89-20.13
24. saat	5.96	3.21	4.43	3.83	2.68-17.20
72. saat	6.64	4.46	5.10	4.09	3.29-21.61
7. gün †	6.79	3.59	5.87	4.66	2.68-16.00
14. gün ††	5.13	1.52	5.10	2.28	2.82-7.85
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	6.55	3.50	5.03	4.29	3.29-16.17

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden toplam 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.



Şekil 10: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izlemi

b-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izlemi

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kordon kanı, yaşamının 3.saat, 24.saat, 72.saat, 7.gün, 14.gün, postkonsepsiyonel 36.hafta TEAC düzeylerinin değerlerinin ardışık izlemi Tablo 36'da ve Şekil 11'de verilmiştir.

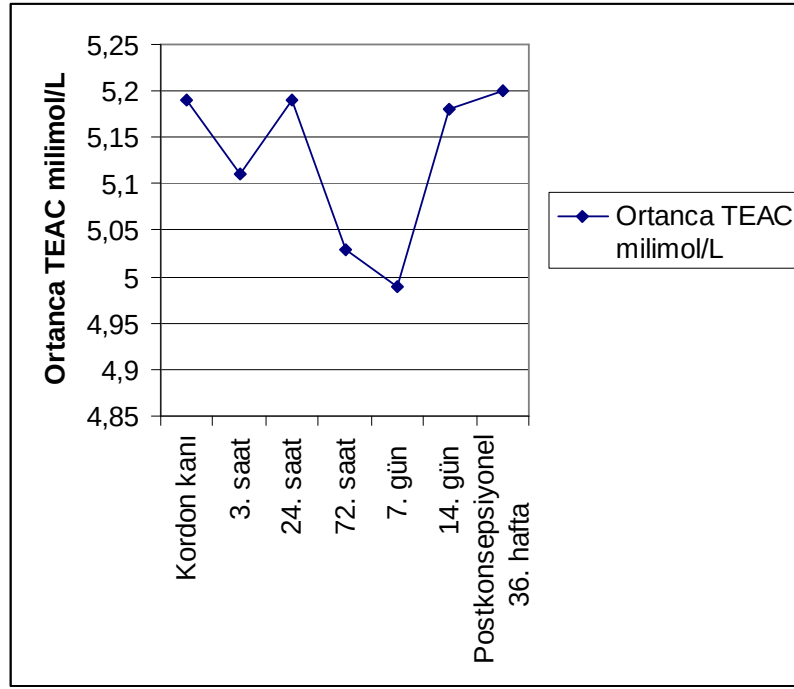
Tablo 36: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izlemi

	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	Minimum - maksimum
Kordon kanı	4.82	1.18	5.19	0.40	0.11-5.50
3. saat	4.74	1.22	5.11	0.55	0.22- 5.48
24. saat	4.86	1.11	5.19	0.40	0.11-5.54
72. saat	4.64	1.31	5.03	0.49	0.13-5.46
7. gün †	4.71	1.00	4.99	0.66	0.16-5.90
14. gün ††	5.07	0.43	5.18	0.30	3.22-5.46
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	5.19	0.19	5.20	0.22	4.69-5.48

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden toplam 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.



Şekil 11: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izlemi

c-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izlemi

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kordon kanı, yaşamının 3.saat, 24.saat, 72.saat, 7.gün, 14.gün, postkonsepsiyonel 36.hafta FRAP düzeylerinin ardışık izlemi Tablo 37’de ve Şekil 12’de verilmiştir.

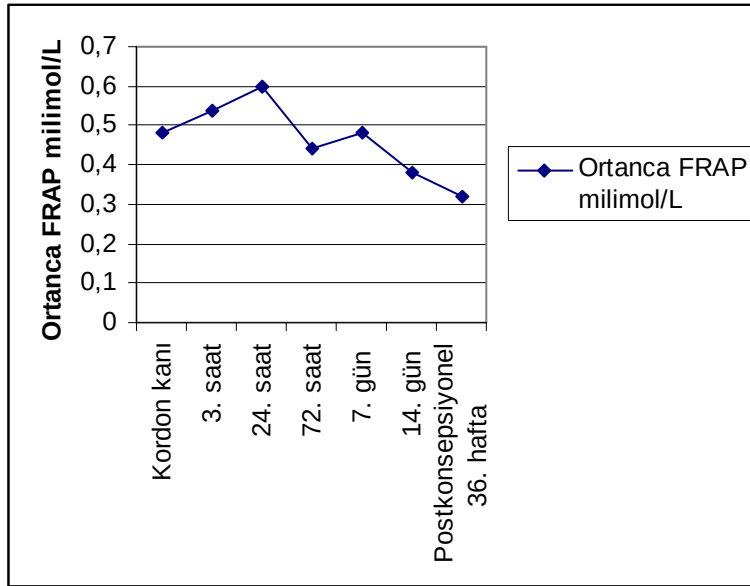
Tablo 37: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izlemi

	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	Minimum - maksimum
Kordon kanı	0.50	0.33	0.48	0.45	0.03-1.24
3. saat	0.48	0.23	0.54	0.31	0.10-1.14
24. saat	0.53	0.28	0.60	0.51	0.03-1.02
72. saat	0.45	0.26	0.44	0.25	0.00-1.11
7. gün †	0.47	0.22	0.48	0.26	0.03-1.02
14. gün ††	0.40	0.23	0.38	0.24	0.00-1.27
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	0.30	0.11	0.32	0.13	0.00-0.44

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden toplam 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.



Şekil 12: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izlemi

d-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izlemi

Gestasyonel hafta 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kordon kanı, yaşamının 3.saat, 24.saat,72.saat, 7.gün,14.gün, postkonsepsiyonel 36.hafta MPO düzeylerinin ardışık izlemi Tablo 38’de ve Şekil 13’te verilmiştir.

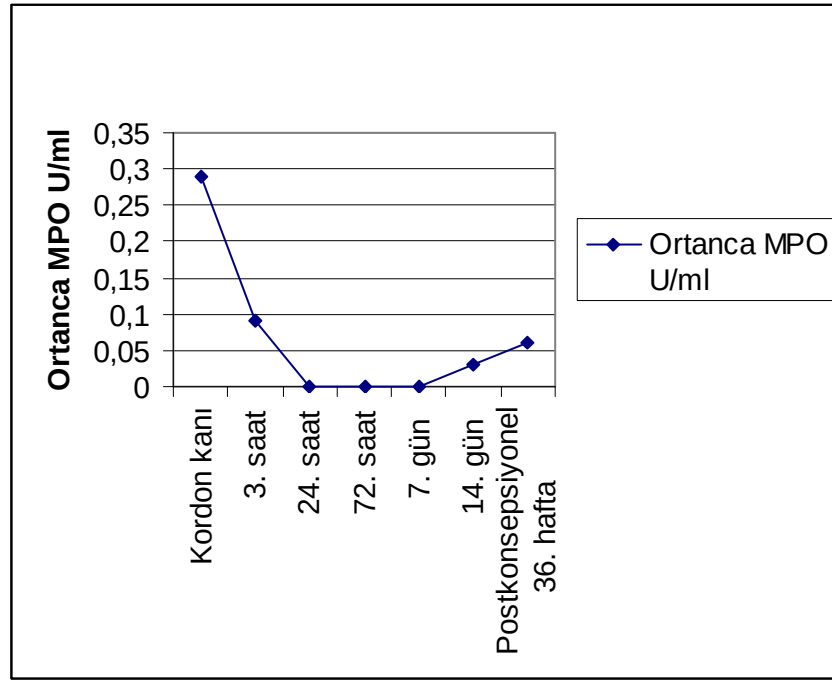
Tablo 38: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izlemi

	Ortalama U/ml	SD	Ortanca U/ml	IR	Minimum - maksimum
Kordon kanı	2.46	4.54	0.29	2.09	0.00-18.45
3. saat	2.50	9.34	0.09	0.28	0.00-54.39
24. saat	1.61	5.31	0.00	0.06	0.00-22.17
72. saat	0.26	1.23	0.00	0.00	0.00-7.31
7. gün †	0.62	2.15	0.00	0.12	0.00-11.62
14. gün ††	0.46	2.06	0.03	0.14	0.00-11.00
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	1.17	3.14	0.06	0.34	0.00-14.12

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden toplam 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.



Şekil 13: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izlemi

e-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izlemi

Gestasyonel yaşı 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kordon kanı, yaşamının 3.saat, 24.saat, 72.saat, 7.gün, 14.gün, postkonsepsiyonel 36.hafta kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izlemi Tablo 39'da ve Şekil 14'te verilmiştir.

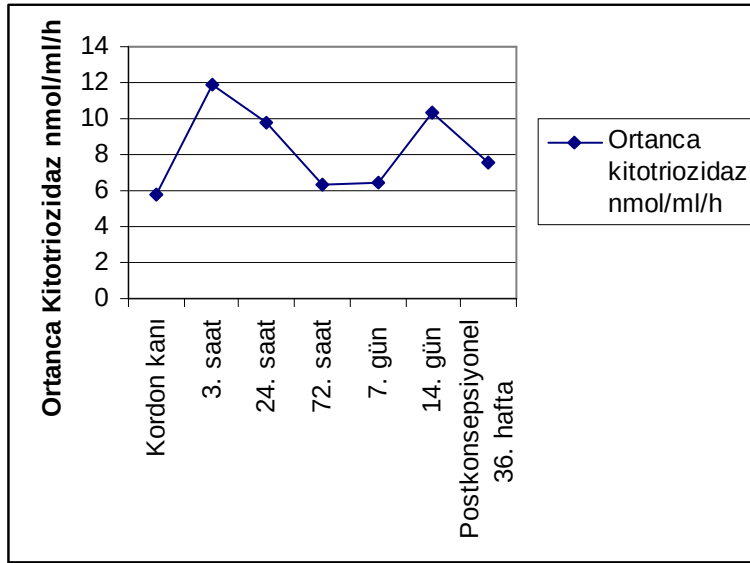
Tablo 39: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izlemi

	Ortalama nmol/ml/h	SD	Ortanca nmol/ml/h	IR	Minimum - maksimum
Kordon kanı	8.64	10.62	5.76	7.12	0.00-54.32
3. saat	13.44	12.83	11.94	12.52	0.00-64.21
24. saat	11.28	9.60	9.77	7.28	0.00-43.67
72. saat	8.50	7.36	6.30	8.73	0.00-35.42
7. gün †	10.41	10.57	6.50	12.12	0.00-37.17
14. gün ††	11.33	8.53	10.28	9.60	0.00-36.45
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	9.05	6.28	7.52	6.58	0.01-28.40

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden toplam 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.



Şekil 14: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izlemi

f-Gestasyonel yaşı 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin, yaşamının 3.saat, 24.saat, 72.saat, 7.gün, 14.gün, postkonsepsiyonel 36.hafta SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi Tablo 40'da ve Şekil 15'te verilmiştir.

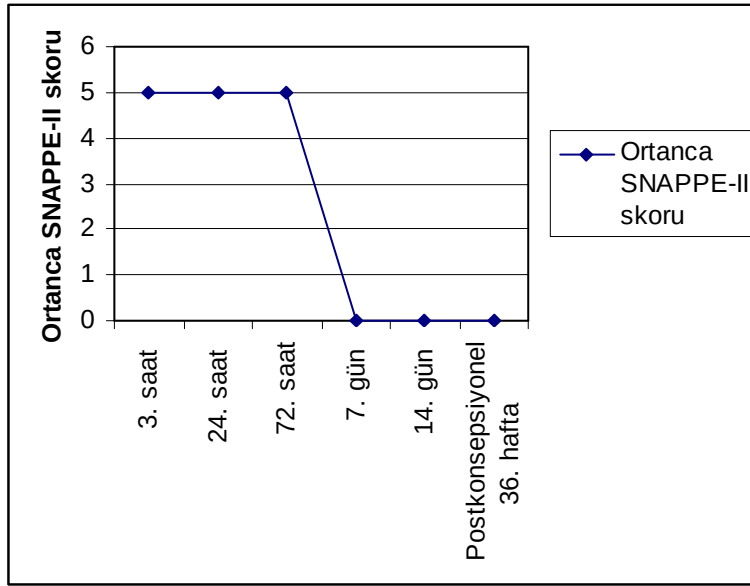
Tablo 40: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi

	Ortalama (mean)	SD	Ortanca değer (median)	IR	Minimum - maksimum
3. saat	11.42	15.57	5.00	15.00	0.00-50.00
24. saat	10.02	15.55	5.00	12.00	0.00-63.00
72. saat	12.08	18.37	5.00	21.00	0.00-75.00
7. gün †	7.71	13.03	0.00	10.00	0.00-43.00
14. gün ††	4.14	8.75	0.00	3.75	0.00-33.00
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	2.40	4.67	0.00	0.00	0.00-15.00

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden toplam 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.



Şekil 15: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi

E- Gestasyonel Haftası 32 ve Altında doğan Prematüre Bebeklerin TBARS, TEAC, FRAP, MPO, Kitotriozidaz Düzeyleri ile SNAPPE-II Skorlarının Ardışık İzleminin Mortalite İle İlişkisi

Gestasyonel yaşı 32 ve altında doğan; ölen ve yaşayan prematüre bebeklerin kordon kanı, 3.saat, 24.saat, 72.saat, 7.gün, 14.gün, postkonsepsiyonel 36. hafta TBARS, TEAC, FRAP, MPO, kitotriozidaz düzeyleri ile 3.saat, 24.saat, 72.saat, 7.gün, 14.gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemleri tablolarda (Tablo 41, Tablo 42, Tablo 43, Tablo 44, Tablo 45, Tablo 46) ve şekillerde (Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18, Şekil 19, Şekil 20, Şekil 21) verilmiştir. 35 prematüre bebekten toplam 8 (yaşamının 72. saatinde 3 bebek, yaşamın 7. gününde 4 bebek, yaşamının 14. gününde 1 bebek) bebek kaybedilmiştir.

a-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi:

Ölen bebeklerin kord kanı ortalanca (IR) TBARS değeri 9.92 nmol/ml (10.04) yaşayan bebeklerin ortalanca (IR) kord kanı TBARS değeri 4.52 nmol/ml (4.36) ölçüldü. Ölen bebeklerde ortalanca kord kanı TBARS düzeyi anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,024$). Kaybedilen bebeklerin 72. saat ortalanca (IR) TBARS değeri 6.27nmol/ml (11.25) yaşayan bebeklerin 72. saat ortalanca (IR) TBARS değerine 4.43nmol/ml (2.75) göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.024$) (Tablo 41) (Şekil 16).

Tablo 41: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

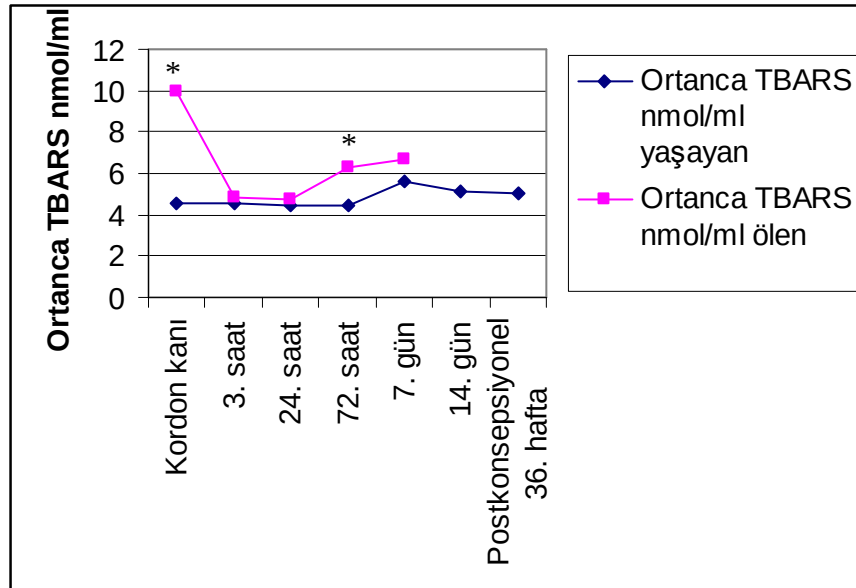
	Yaşayan (n=27)				Ölen (n=8)				p
	Ortalama nmol/ml	SD	Ortanca nmol/ml	IR	Ortalama nmol/ml	SD	Ortanca nmol/ml	IR	
Kordon kanı *	6.34	3.54	4.52	4.36	10.80	6.38	9.92	10.04	0.024
3. saat	5.79	3.60	4.53	3.08	5.11	2.38	4.80	2.50	0.984
24. saat	5.79	3.09	4.43	3.62	6.56	3.74	4.79	5.67	0.753
72. saat	5.70	3.17	4.43	2.75	9.79	6.69	6.27	11.25	0.039
7. gün † *	6.77	3.82	5.64	4.63	6.91	2.23	6.64	4.30	0.516
14. gün ††	5.18	1.53	5.10	1.94					
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	6.55	3.50	5.03	4.29					

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcut (yaşayan 27 bebek, ölen 5 bebek)

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca TBARS değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca TBARS değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

* Ölen bebeklerin kord kanı ve 72.saat ortanca TBARS değerleri yaşayan bebeklere göre anlamlı şekilde yüksekti (p=0.024,p=0.039).



Şekil 16: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

*Ölen bebeklerin kord kanı ve 72.saat ortanca TBARS değerleri yaşayan bebeklere göre anlamlı şekilde yüksekti (p=0.024,p=0.039).

b- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi:

Ölen bebeklerin 24.saat ortanca (IR) TEAC değeri 5.10 milimol/L (3.38) iken, yaşayan bebeklerin 24. saat ortanca (IR) TEAC değeri 5.22 milimol/L (0.44) olarak saptandı. Ölen bebeklerin 7. gün ortanca (IR) TEAC değeri 4.13 milimol/L (2.40) iken,

yaşayan bebeklerin 7. gün ortanca (IR) TEAC değeri 5.01milimol/L (0.49) olarak saptandı. Ölen bebeklerin 24. saat ve 7. gün bakılan ortanca TEAC düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde yaşayanlara göre düşüktü ($p=0.041$, $p=0.002$) (Tablo 42) (Şekil 17).

Tablo 42: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde TEAC düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

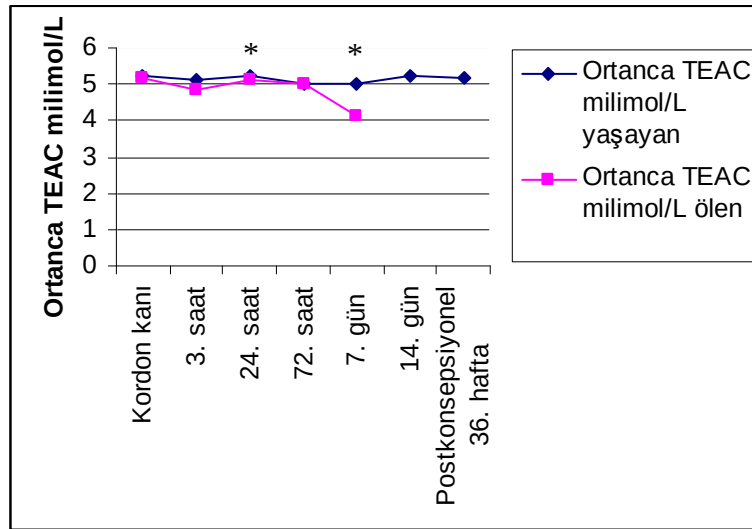
	Yaşayan (n=27)				Ölen (n=8)				p
	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	
Kordon kanı	5.06	0.36	5.24	0.39	4.00	2.32	5.17	3.83	0.891
3. saat	5.07	0.30	5.11	0.45	3.61	2.24	4.86	4.40	0.182
24. saat *	5.16	0.27	5.22	0.44	3.84	2.06	5.10	3.38	0.041
72. saat	4.98	0.31	5.03	0.43	3.48	2.45	4.99	4.79	0.814
7. gün † *	4.95	0.54	5.01	0.49	3.42	1.83	4.13	2.40	0.002
14. gün ††	5.06	0.44	5.21	0.31					
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	5.19	0.19	5.20	0.22					

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur.(yaşayan 27 bebek, ölen 5 bebek)

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca TEAC değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca TEAC değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

* Ölen bebeklerin 24.saat ve 7. gün bakılan ortanca TEAC düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde yaşayanlara göre düşüktü ($p=0.041$, $p=0.002$).



Şekil 17: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde TEAC düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

* Ölen bebeklerin 24.saat ve 7. gün bakılan ortanca TEAC düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde yaşayanlara göre düşüktü ($p=0.041$, $p=0.002$).

c- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi:

Ölen bebeklerin kordon kanı, 3. saat, 24. saat, 7.gün FRAP düzeyleri ile yaşayan bebeklerin FRAP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 43) (Şekil 18).

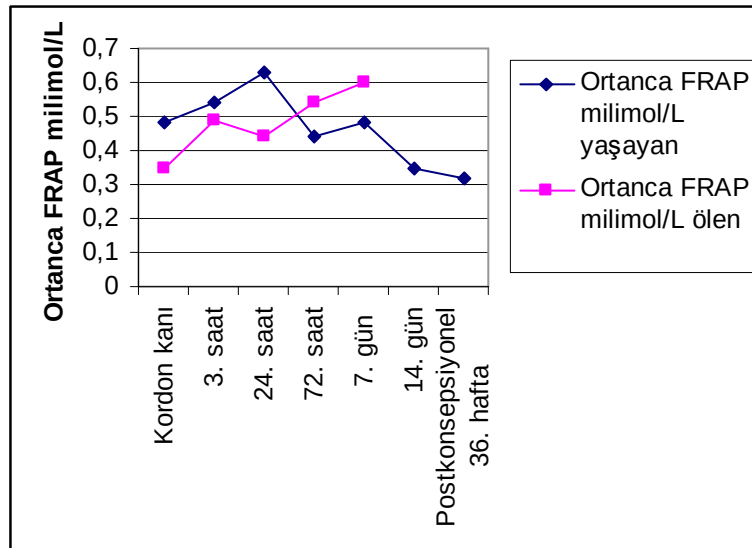
Tablo 43: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde FRAP düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

	Yaşayan (n=27)				Ölen (n=8)				p
	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	
Kordon kanı	0.50	0.28	0.48	0.41	0.53	0.48	0.35	1.00	0.694
3. saat	0.51	0.24	0.54	0.28	0.40	0.21	0.49	0.40	0.355
24. saat	0.54	0.28	0.63	0.46	0.48	0.28	0.44	0.44	0.491
72. saat	0.41	0.24	0.44	0.19	0.56	0.31	0.54	0.58	0.278
7. gün †	0.44	0.21	0.48	0.25	0.64	0.26	0.60	0.46	0.112
14. gün ††	0.40	0.24	0.35	0.25					
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	0.30	0.11	0.32	0.13					

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (yaşayan 27 bebek , ölen 5 bebek)

†† Yaşamının 7.gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca FRAP değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

††† Yaşamının 14.gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca FRAP değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.



Şekil 18: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde FRAP düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

d- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi:

Ölen bebeklerin 24. saat ortalanca (IR) MPO değeri 0.05 U/L (0.24) saptandı, yaşayan bebeklerin yaşamının 24. saat ortalanca (IR) MPO değeri 0.00 U/L (0.00) saptadı. Ölen bebeklerin 24. saat MPO değeri yaşayan bebeklere göre anlamlı şekilde yükseldi ($p=0.011$) (Tablo 44) (Şekil 19).

Tablo 44: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde MPO düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

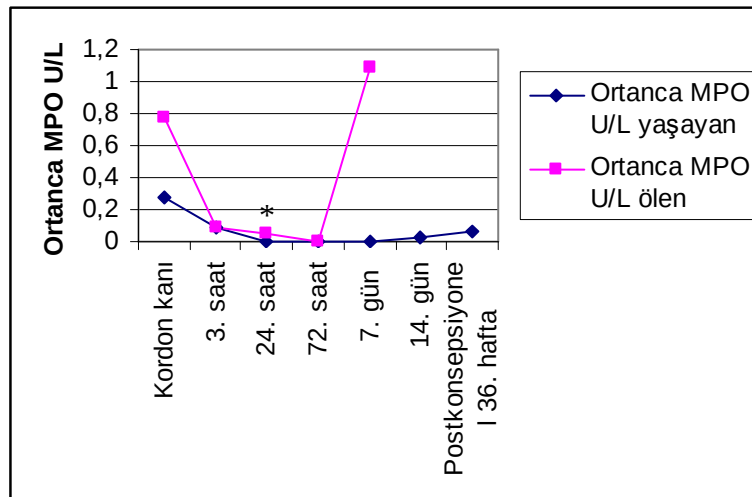
	Yaşayan (n=27)				Ölen (n=8)				p
	Ortalama U/ml	SD	Ortanca U/ml	IR	Ortalama U/ml	SD	Ortanca U/ml	IR	
Kordon kanı	2.67	4.89	0.27	2.46	1.75	3.25	0.78	0.89	0.398
3. saat	3.20	10.58	0.09	0.93	0.13	0.16	0.09	0.24	0.490
24. saat *	1.25	4.46	0.00	0.00	2.83	7.81	0.05	0.24	0.011
72. saat	0.32	1.40	0.00	0.00	0.03	0.07	0.00	0.04	0.408
7. gün †	0.20	0.78	0.00	0.09	2.91	4.92	1.09	6.75	0.096
14. gün ††	0.47	2.10	0.03	0.14					
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	1.17	3.14	0.06	0.34					

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (yaşayan 27 bebek , ölen 5 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortalanca MPO değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortalanca MPO değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

* Ölen bebeklerin 24 saat ortalanca MPO değeri yaşayan bebeklere göre anlamlı şekilde yükseldi ($p=0.011$).



Şekil 19: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde MPO düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

* Ölen bebeklerin 24. saat ortalanca MPO değeri yaşayan bebeklere göre anlamlı şekilde yükseldi ($p=0.011$).

e- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi:

Ölen bebeklerin kordon kanı, 3. saat, 24. saat, 7. gün kitotriozidaz düzeyleri ile yaşayan bebeklerin kitotriozidaz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 45) (Şekil 20).

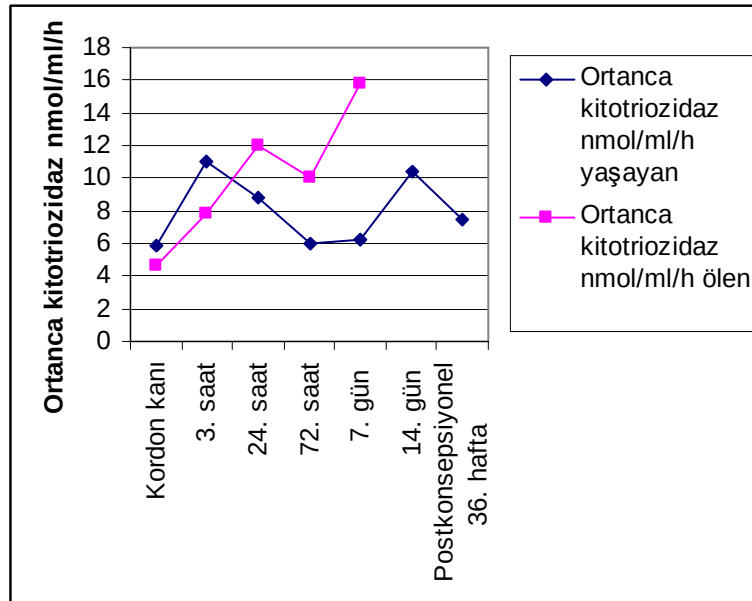
Tablo 45: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

	Yaşayan (n=27)				Ölen (n=8)				p
	Ortalama nmol/ml/h	SD	Ortanca nmol/ml/h	IR	Ortalama nmol/ml/h	SD	Ortanca nmol/ml/h	IR	
Kordon kanı	9.65	11.65	5.92	6.61	5.26	5.19	4.64	8.88	0.246
3. saat	15.03	13.98	11.00	14.28	8.07	5.57	7.83	11.26	0.182
24. saat	11.75	10.46	8.78	7.20	9.71	6.15	11.97	11.07	0.783
72. saat	8.02	7.34	5.96	5.38	10.12	7.70	10.03	14.69	0.387
7. gün †	9.44	9.37	6.25	9.27	15.68	15.94	15.79	30.67	0.551
14. gün ††	11.75	8.39	10.35	9.33					
Postkonsepsiyon el 36. hafta †††	9.05	6.28	7.52	6.58					

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (yaşayan 27 bebek , ölen 5 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca kitotriozidaz değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortanca kitotriozidaz değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.



Şekil 20: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde Kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

f- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi:

Ölen bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün ortalanca SNAPPE-II değerleri, yaşayan bebeklerin ortalanca SNAPPE-II değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0.00, p=0.00, p=0.00, p=0.05).

Tablo 46: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

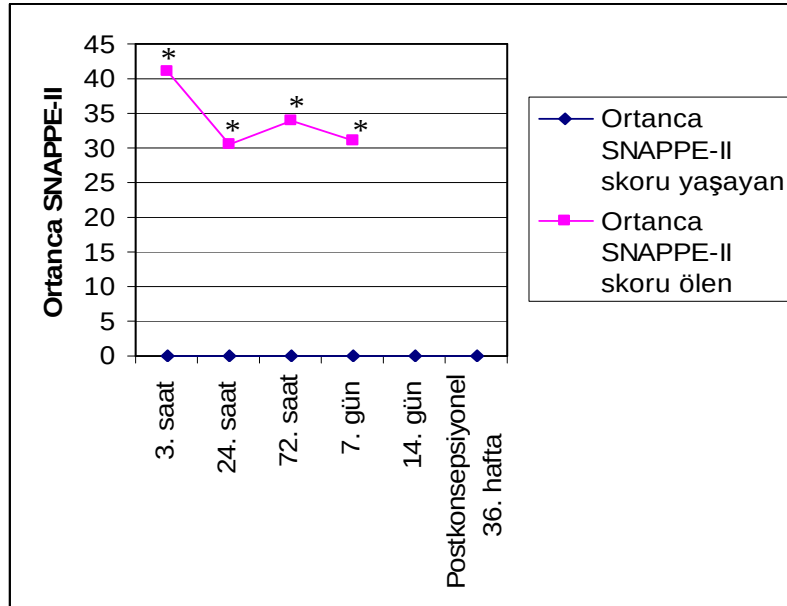
	Yaşayan (n=27)				Ölen (n=8)				p
	Ortalama	SD	Ortanca	IR	Ortalama	SD	Ortanca	IR	
3. saat *	4.55	6.41	0.00	10.00	34.62	15.10	41.00	21.00	0.000
24. saat *	3.59	4.88	0.00	10.00	31.75	19.68	30.50	33.75	0.000
72. saat *	4.25	6.79	0.00	10.00	38.50	20.87	34.00	25.50	0.000
7. gün † *	4.11	8.71	0.00	10.00	27.20	16.13	31.00	23.50	0.005
14. gün ††	4.29	8.87	0.00	5.00					
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	2.40	4.67	0.00	0.00					

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (yaşayan 27 bebek , ölen 5 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortalanca SNAPPE-II değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden sadece yaşayan bebeklerin ortalanca SNAPPE-II değeri verilmiştir. İstatistiksel analiz yapılamamıştır.

*Ölen bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7.gün ortalanca SNAPPE-II değerleri, yaşayan bebeklerin ortalanca SNAPPE-II değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0.00, p=0.00, p=0.00, p=0.05).



Şekil 21: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerde SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin mortalite ile ilişkisi

*Ölenlerin, yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat 7.gün ortalanca SNAPPE-II değerleri ile yaşayanların değerlerine göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0.05).

F-Gestasyonel Haftası 32 ve Altında olan Prematüre Bebeklerin TBARS, TEAC, FRAP, MPO, Kitotiriozidaz Düzeyleri ile SNAPPE-II Skorlarının Ardışık İzleminin Bir veya Birden Fazla Komorbid Hastalık İle İlişkisi

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan; bir veya birden fazla komorbid hastalığı (BPD, ROP, NEK, İVK, PDA) olan ve komorbid hastalığı olmayan prematüre bebeklerin kordon kanı, 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta TBARS, TEAC, FRAP, MPO, kitotiriozidaz düzeyleri ile 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi tablolarında (Tablo 47, Tablo 48, Tablo 49, Tablo 50, Tablo 51, Tablo 52) ve şekillerde (Şekil 22, Şekil 23, Şekil 24, Şekil 25, Şekil 26, Şekil 27) verilmiştir. Çalışmaya alınan 35 prematüre bebeğin 12'sinde komorbid hastalık gelişmemiş, 23'ünde gelişmiştir. Yaşayan 27 bebeğin postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar bir veya birden fazla komorbid hastalık (BPD, ROP, NEK, İVK, PDA) açısından takibi yapılabilmektedir.

a-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi:

Komorbid hastalığı olan ve olmayan bebeklerin kordon kanı, 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta TBARS değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 47) (Şekil 22).

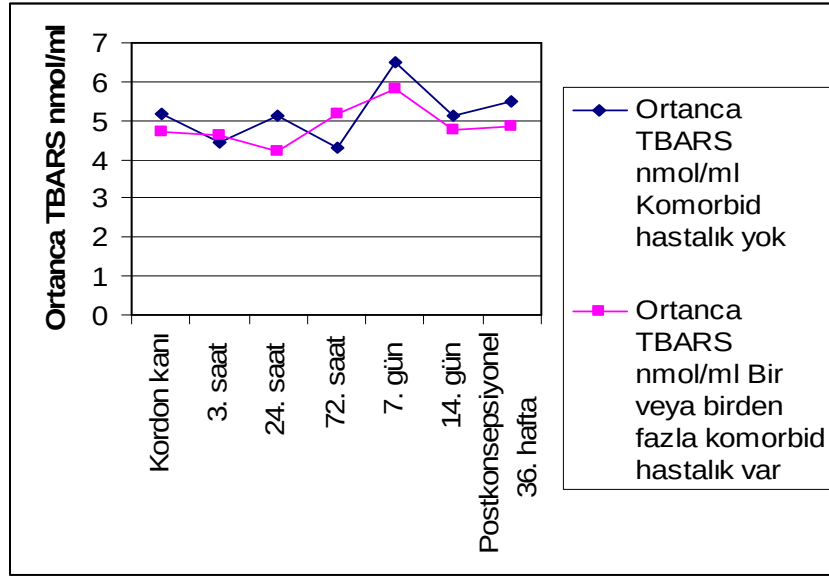
Tablo 47: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

	Bir veya birden fazla komorbid hastalık var (n=23)				Komorbid hastalık yok (n=12)				p
	Ortalama nmol/ml	SD	Ortanca nmol/ml	IR	Ortalama nmol/ml	SD	Ortanca nmol/ml	IR	
Kordon kanı	7.88	5.15	4.70	8.04	6.37	3.47	5.15	3.78	0.555
3. saat	5.70	3.77	4.63	2.54	5.51	2.46	4.44	3.66	1.00
24. saat	5.64	2.86	4.23	2.62	6.58	3.84	5.13	4.10	0.476
72. saat	7.01	4.81	5.17	4.50	5.91	3.80	4.29	3.98	0.404
7. gün †	6.32	3.34	5.80	5.77	7.57	4.00	6.48	3.72	0.371
14. gün ††	4.77	1.64	4.76	2.94	5.61	1.26	5.13	2.35	0.186
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	6.09	3.50	4.83	2.68	7.11	3.57	5.47	7.67	0.479

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =20 hastalık yok=12)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =16 hastalık yok=12)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =15 hastalık yok=12)



Şekil 22: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

b-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

Komorbid hastalığı olmayan 12 bebeğin 7. günü bakılan TEAC düzeyi bir veya birden fazla komorbid hastalığı olan 20 bebeğe göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.021$) (Tablo 48) (Şekil 23).

Tablo 48: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

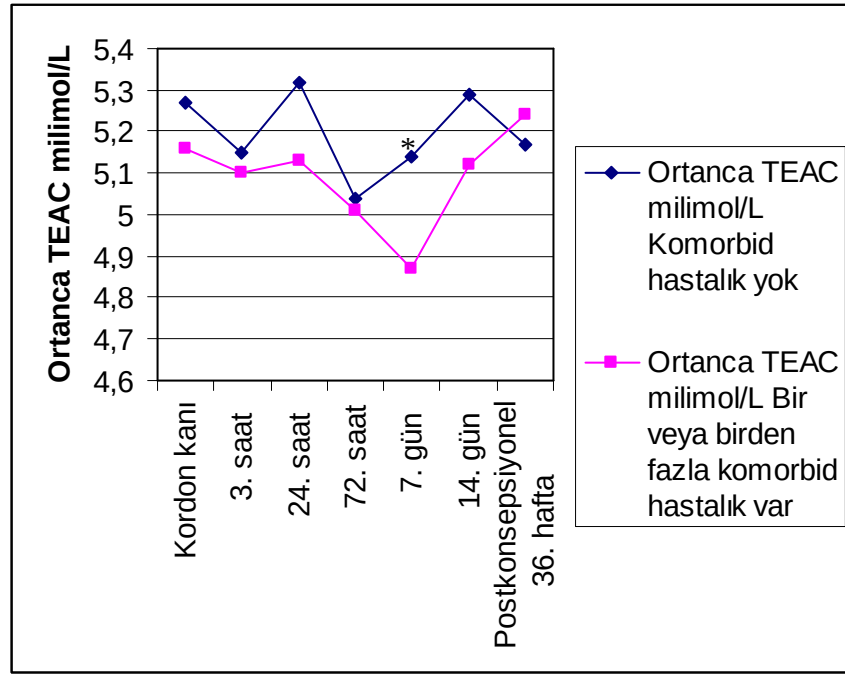
	Bir veya birden fazla komorbid hastalık var (n=23)				Komorbid hastalık yok (n=12)				p
	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	
Kordon kanı	4.68	1.43	5.16	0.40	5.07	0.38	5.27	0.68	0.602
3. saat	4.54	1.46	5.10	0.57	5.11	0.29	5.15	0.62	0.259
24. saat	4.68	1.33	5.13	0.34	5.20	0.33	5.32	0.43	0.054
72. saat	4.47	1.58	5.01	0.52	4.97	0.40	5.04	0.47	0.590
7. gün †*	4.45	1.16	4.87	0.89	5.14	0.36	5.14	0.43	0.021
14. gün ††	4.95	0.52	5.12	0.60	5.23	0.19	5.29	0.30	0.067
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	5.22	0.20	5.24	0.27	5.15	0.18	5.17	0.28	0.251

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =20 hastalık yok=12)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =16 hastalık yok=12)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =15 hastalık yok=12)

* Komorbid hastalığı olmayan 12 bebeğin 7.günü bakılan TEAC düzeyi bir veya birden fazla komorbid hastalığı olan 20 bebeğe göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.021$).



Şekil 23: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

* Komorbid hastalığı olmayan 12 bebeğin 7. günü bakılan TEAC düzeyi bir veya birden fazla komorbid hastalığı olan 20 bebeğe göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0.021).

c-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

Komorbid hastalığı olan 20 bebeğin 7. günü bakılan FRAP düzeyi komorbid hastalığı olmayan 12 bebeğe göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0.038) (Tablo 49) (Şekil 24).

Tablo 49: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

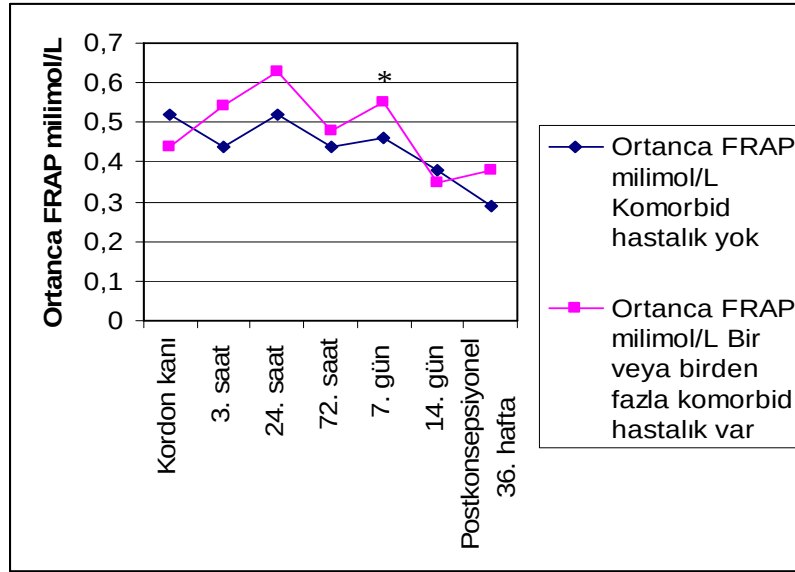
	Bir veya birden fazla komorbid hastalık var (n=23)				Komorbid hastalık yok (n=12)				p
	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	Ortalama milimol/L	SD	Ortanca milimol/L	IR	
Kordon kanı	0.50	0.34	0.44	0.45	0.52	0.32	0.52	0.52	0.676
3. saat	0.51	0.24	0.54	0.31	0.44	0.22	0.44	0.36	0.356
24. saat	0.55	0.28	0.63	0.49	0.48	0.28	0.52	0.60	0.454
72. saat	0.47	0.28	0.48	0.25	0.39	0.20	0.44	0.35	0.530
7. gün †	0.54	0.21	0.55	0.29	0.36	0.37	0.46	0.37	0.038
14. gün ††	0.44	0.25	0.35	0.24	0.35	0.21	0.38	0.36	0.744
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	0.33	0.08	0.38	0.09	0.26	0.26	0.29	0.26	0.184

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =20 hastalık yok=12)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =16 hastalık yok=12)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =15 hastalık yok=12)

* Komorbid hastalığı olan 20 bebeğin 7. günü bakılan FRAP düzeyi komorbid hastalığı olmayan 12 bebeğe göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0.038).



Şekil 24: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

* Komorbid hastalığı olan 20 bebeğin 7. günü bakılan FRAP düzey komorbid hastalığı olmayan 12 bebeğe göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.038$).

d-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

Komorbid hastalığı olan ve olmayan bebeklerin ardışık izlemlerinde MPO değerleri birbirine benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 50) (Şekil 25).

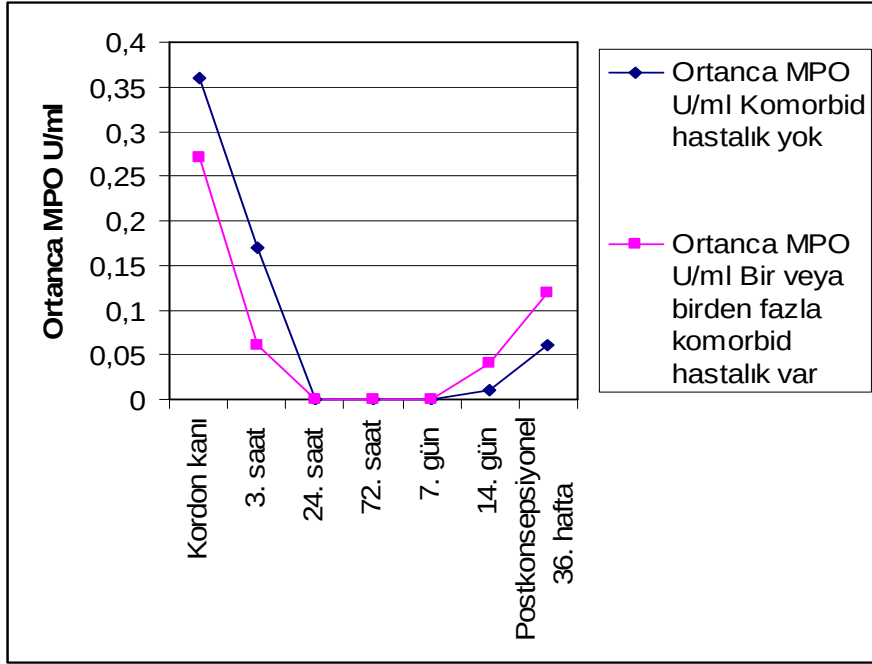
Tablo 50: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

	Bir veya birden fazla komorbid hastalık var (n=23)				Komorbid hastalık yok (n=12)				p
	Ortalama U/ml	SD	Ortanca U/ml	IR	Ortalama U/ml	SD	Ortanca U/ml	IR	
Kordon kanı	1.60	3.10	0.27	0.70	4.12	6.31	0.36	6.61	0.781
3. saat	3.13	11.40	0.06	0.21	1.28	2.69	0.17	0.94	0.101
24. saat	2.44	6.44	0.00	0.06	0.03	0.08	0.00	0.00	0.145
72. saat	0.02	0.08	0.00	0.00	0.70	2.09	0.00	0.15	0.228
7. gün †	0.75	2.59	0.00	0.09	0.42	1.16	0.00	0.23	0.759
14. gün ††	0.75	2.73	0.04	0.15	0.06	0.09	0.01	0.13	0.306
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	2.05	4.06	0.12	1.47	0.07	0.09	0.06	0.10	0.148

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =20 hastalık yok=12)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =16 hastalık yok=12)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =15 hastalık yok=12)



Şekil 25: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

e-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

Komorbid hastalığı olan ve olmayan bebeklerin ardışık izlemlerinde kitotriozidaz değerleri birbirine benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 51, Şekil 26).

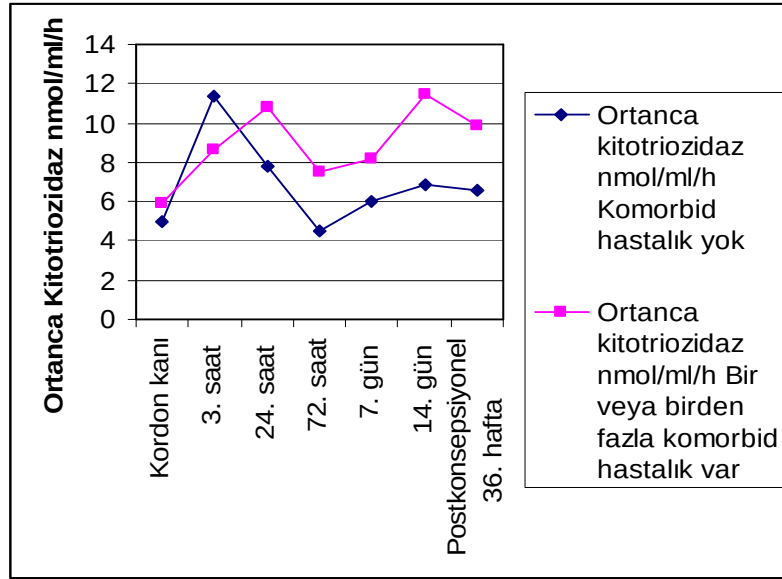
Tablo 51: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

	Bir veya birden fazla komorbid hastalık var (n=23)				Komorbid hastalık yok (n=12)				p
	Ortalama nmol/ml/h	SD	Ortanca nmol/ml/h	IR	Otralama nmol/ml/h	SD	Ortanca nmol/ml/h	IR	
Kordon kanı	9.69	12.68	5.92	7.56	6.63	4.52	5.02	6.71	0.835
3. saat	13.80	14.93	8.69	11.94	12.75	7.92	11.41	13.00	0.543
24. saat	12.78	10.90	10.85	6.63	8.41	5.80	7.81	8.80	0.289
72. saat	10.29	8.35	7.56	10.07	5.07	2.88	4.52	5.05	0.056
7. gün †	12.88	12.55	8.20	21.29	6.30	3.70	5.99	5.16	0.293
14. gün ††	13.72	9.72	11.43	9.60	8.14	5.50	6.84	6.73	0.070
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	10.84	7.18	9.91	8.05	6.63	3.73	6.59	6.48	0.075

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =20 hastalık yok=12)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =16 hastalık yok=12)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =15 hastalık yok=12)



Şekil 26: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

f-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

Komorbid hastalığı olan bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorları komorbid hastalığı olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0.000, p=0.001, p=0.001, p=0.007, p=0.010, p=0.015) (Tablo 52) (Şekil 27).

Tablo 52: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

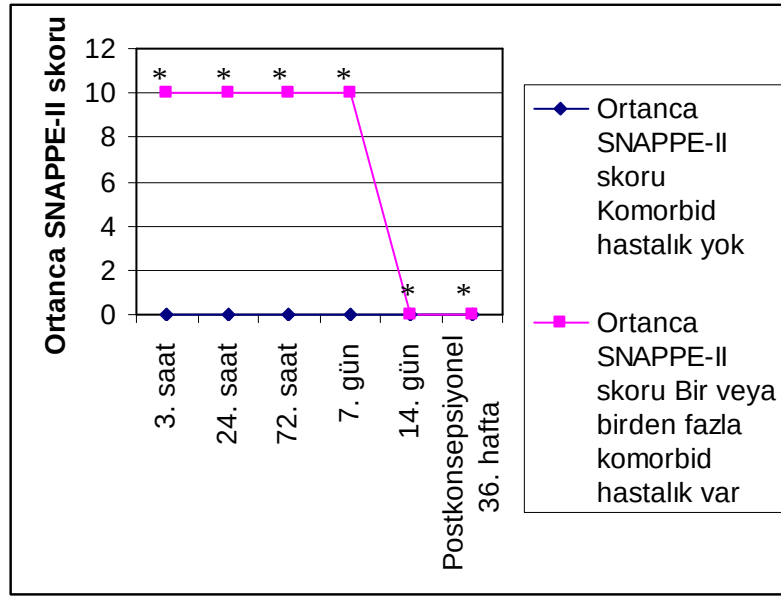
	Bir veya birden fazla komorbid hastalık var (n=23)				Komorbid hastalık yok (n=12)				p
	Ortalama	SD	Ortanca	IR	Ortalama	SD	Ortanca	IR	
3. saat *	16.95	16.72	10.00	29.00	0.83	1.94	0.00	0.00	0.000
24. saat *	14.82	17.37	10.00	17.00	0.83	1.94	0.00	0.00	0.001
72. saat *	17.95	20.37	10.00	33.00	0.83	1.94	0.00	0.00	0.001
7. gün †*	12.10	14.89	10.00	25.50	0.41	1.44	0.00	0.00	0.007
14. gün ††*	7.25	10.66	0.00	13.75	0.00	0.00	0.00	0.00	0.010
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††*	4.33	5.62	0.00	10.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.015

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =20 hastalık yok=12)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =16 hastalık yok=12)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (hastalık var =15 hastalık yok=12)

*Komorbid hastalığı olan bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorları komorbid hastalığı olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0.000, p=0.001, p=0.001, p=0.007, p=0.010, p=0.015).



Şekil 27: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin bir veya birden fazla komorbid hastalık ile ilişkisi

*Komorbid hastalığı olan bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorları komorbid hastalığı olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0.000, p=0.001, p=0.001, p=0.007, p=0.010, p=0.015).

G- Gestasyonel Haftası 32 ve Altında doğan Prematüre Bebeklerin TBARS, TEAC, FRAP, MPO, Kitotiriozidaz Düzeyleri ile SNAPPE-II Skorlarının Ardışık İzleminin Solunum Destek Tedavisi İle İlişkisi

Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan ve solunum destek tedavisi almayan (Grup 1), non invaziv (nCPAP, nSIMV) solunum destek tedavisi alan (Grup 2) ile invaziv (mekanik ventilatör) solunum destek tedavisi (Grup 3) alan prematüre bebeklerin kordon kanı, 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta TBARS, TEAC, FRAP, MPO, kitotiriozidaz düzeyleri ile 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi tablolarında (Tablo 53, Tablo 54, Tablo 55, Tablo 56, Tablo 57, Tablo 58) ve şekillerde (Şekil 28, Şekil 29, Şekil 30, Şekil 31, Şekil 32, Şekil 33) verilmiştir. Toplam 35 bebek çalışmaya alınmıştır. Grup 1’de 6, Grup 2’de 9, Grup 3’de 20 bebek vardı. Yaşamının 72. saatinde 3 bebek, yaşamın 7. gününde 4 bebek, yaşamının 14. gününde 1 bebek kaybedildi. Toplam 27 bebeğin postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar solunum destek tedavisi açısından takibi yapılabildi.

a-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi:

Bebeklerin kordon kanı, yaşının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta TBARS düzeyleri açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı şekilde fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 53, Şekil 28).

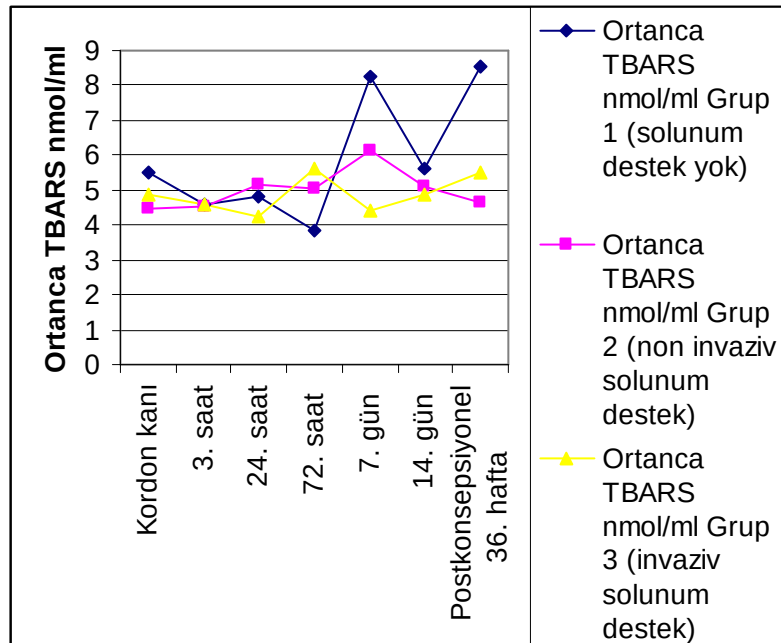
Tablo 53: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

	Grup 1 (solunum destek yok) n=6		Grup 2 (non invaziv solunum destek) n=9		Grup 3 (invaziv solunum destek) n=20		p
	Ortalama $\pm$ SD nmol/ml	Ortanca (IR) nmol/ml	Ortalama $\pm$ SD nmol/ml	Ortanca (IR) nmol/ml	Ortalama $\pm$ SD nmol/ml	Ortanca (IR) nmol/ml	
Kordon kanı	6.80 $\pm$ 4.38	5.50 (4.39)	6.64 $\pm$ 3.86	4.50 (5.34)	7.86 $\pm$ 5.16	4.90 (7.22)	0.670
3. saat	5.86 $\pm$ 2.52	4.59 (4.18)	5.79 $\pm$ 2.94	4.53 (5.74)	5.50 $\pm$ 3.83	4.59 (2.40)	0.758
24. saat	5.63 $\pm$ 2.05	4.80 (3.71)	5.89 $\pm$ 2.03	5.17 (3.70)	6.09 $\pm$ 3.94	4.22 (3.99)	0.599
72. saat	4.10 $\pm$ 0.92	3.86 (1.38)	6.62 $\pm$ 4.52	5.03 (4.56)	7.41 $\pm$ 4.91	5.64 (6.65)	0.135
7. gün †	10.09 $\pm$ 4.28	8.25 (7.70)	6.58 $\pm$ 2.63	6.11 (5.15)	5.74 $\pm$ 3.24	4.43 (3.52)	0.058
14. gün ††	5.83 $\pm$ 1.33	5.63 (1.33)	5.20 $\pm$ 1.48	5.10 (2.23)	4.76 $\pm$ 1.62	4.90 (2.99)	0.445
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	8.10 $\pm$ 4.40	8.52 (8.44)	5.36 $\pm$ 1.91	4.63 (3.94)	6.56 $\pm$ 3.77	5.50 (4.26)	0.544

† Yaşamının 72.saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=17 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=13 bebek)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=8 bebek, Grup 3=13 bebek)



Şekil 28: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TBARS düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

b- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi:

Her üç grup arasında 24. saat TEAC düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0,031$). Grup 1'deki bebeklerin 24. saat TEAC düzeyi Grup 3'deki bebeklerin 24. saat TEAC düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,031$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile Grup 3 arasında 24. saat TEAC düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,239$, $p=0,059$) (Tablo 54) (Şekil 29).

Tablo 54: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

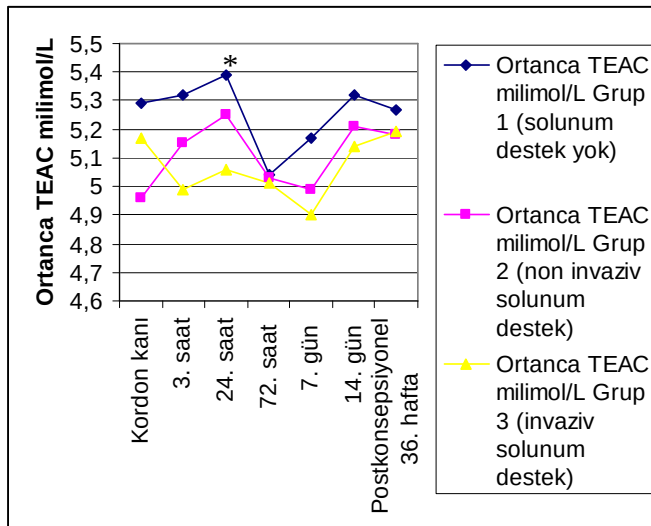
	Grup 1 (solunum destek yok) n=6		Grup 2 (non invaziv solunum destek) n=9		Grup 3 (invaziv solunum destek) n=20		p
	Ortalama $\pm$ SD milimol/L	Ortanca (IR) milimol/L	Ortalama $\pm$ SD milimol/L	Ortanca (IR) milimol/L	Ortalama $\pm$ SD milimol/L	Ortanca (IR) milimol/L	
Kordon kanı	5.19 $\pm$ 0.31	5.29 (0.30)	4.95 $\pm$ 0.36	4.96 (0.68)	4.64 $\pm$ 1.53	5.17 (0.34)	0.287
3. saat	5.26 $\pm$ 0.21	5.32 (0.41)	5.01 $\pm$ 0.39	5.15 (0.59)	4.46 $\pm$ 1.54	4.99 (0.64)	0.110
24. saat *	5.24 $\pm$ 0.39	5.39 (0.42)	5.23 $\pm$ 0.16	5.25 (0.19)	4.57 $\pm$ 1.41	5.06 (0.48)	0.031
72. saat	4.91 $\pm$ 0.52	5.04 (0.73)	5.02 $\pm$ 0.28	5.03 (0.58)	4.38 $\pm$ 1.67	5.01 (0.52)	0.852
7. gün	5.12 $\pm$ 0.27	5.17 (0.50)	4.91 $\pm$ 0.50	4.99 (0.58)	4.46 $\pm$ 1.28	4.90 (1.05)	0.381
14. gün	5.19 $\pm$ 0.25	5.32 (0.44)	5.16 $\pm$ 0.24	5.21 (0.24)	4.95 $\pm$ 0.57	5.14 (0.58)	0.485
Postkonsepsiyonel 36. hafta	5.25 $\pm$ 0.14	5.27 (0.22)	5.11 $\pm$ 0.17	5.18 (0.29)	5.21 $\pm$ 0.22	5.19 (0.22)	0.432

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=17 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=13 bebek)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=8 bebek, Grup 3=13 bebek)

* Her üç grup arasında 24 saat TEAC düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0,031$). Grup 1'deki bebeklerin 24. saat TEAC düzeyi Grup 3'deki bebeklerin 24. saat TEAC düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,031$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile Grup 3 arasında 24. saat TEAC düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,239$, $p=0,059$).



Şekil 29: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin TEAC düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

* Her üç grup arasında 24. saat TEAC düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0,031$). Grup 1'deki bebeklerin 24. saat TEAC düzeyi Grup 3'deki bebeklerin 24. saat TEAC düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,031$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile Grup 3 arasında 24. saat TEAC düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,239$, $p=0,059$).

c- Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi:

Bebeklerin kordon kanı, 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta FRAP düzeyleri açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 55) (Şekil 30).

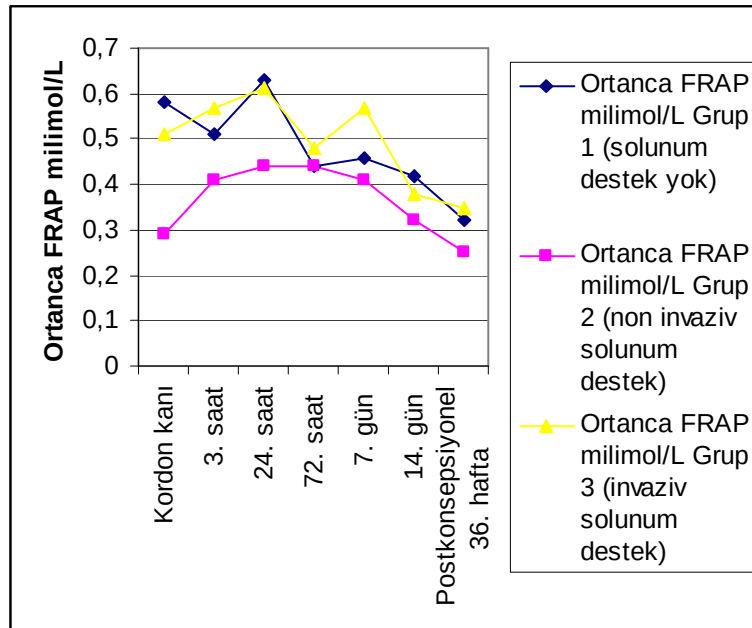
Tablo 55: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

	Grup 1 (solunum destek yok) n=6		Grup 2 (non invaziv solunum destek) n=9		Grup 3 (invaziv solunum destek) n=20		p
	Ortalama $\pm$ SD milimol/L	Ortanca (IR) milimol/L	Ortalama $\pm$ SD milimol/L	Ortanca (IR) milimol/L	Ortalama $\pm$ SD Milimol/L	Ortanca (IR) milimol/L	
Kordon kanı	0.58 $\pm$ 0.16	0.58 (0.30)	0.37 $\pm$ 0.35	0.29 (0.30)	0.54 $\pm$ 0.35	0.51 (0.46)	0.145
3. saat	0.51 $\pm$ 0.12	0.51 (0.12)	0.36 $\pm$ 0.18	0.41 (0.35)	0.53 $\pm$ 0.26	0.57 (0.37)	0.112
24. saat	0.58 $\pm$ 0.26	0.63 (0.36)	0.47 $\pm$ 0.32	0.44 (0.67)	0.54 $\pm$ 0.27	0.61 (0.51)	0.738
72. saat	0.49 $\pm$ 0.11	0.44 (0.17)	0.34 $\pm$ 0.18	0.44 (0.37)	0.48 $\pm$ 0.31	0.48 (0.36)	0.446
7. gün	0.43 $\pm$ 0.22	0.46 (0.24)	0.35 $\pm$ 0.22	0.41 (0.40)	0.55 $\pm$ 0.21	0.57 (0.28)	0.087
14. gün	0.43 $\pm$ 0.12	0.42 (0.21)	0.31 $\pm$ 0.22	0.32 (0.37)	0.45 $\pm$ 0.27	0.38 (0.24)	0.263
Postkonsepsiyonel 36. hafta	0.34 $\pm$ 0.05	0.32 (0.12)	0.24 $\pm$ 0.16	0.25 (0.30)	0.32 $\pm$ 0.08	0.35 (0.11)	0.510

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=17 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=13 bebek)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=8 bebek, Grup 3=13 bebek)



Şekil 30: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin FRAP düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

d-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi:

Her üç grup arasında 24. saat MPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0.016$). Grup 3'deki bebeklerin yaşının 24..saat MPO düzeyi Grup 2'deki bebeklerin MPO düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.007$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında yaşının 24. saat MPO düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.221$, $p=0.164$) (Tablo 56) (Şekil 31).

Tablo 56: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

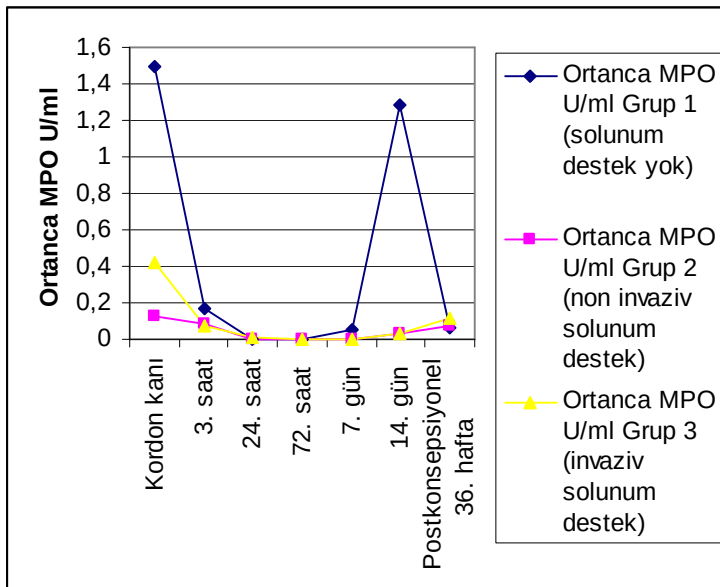
	Grup 1 (solunum destek yok) n=6		Grup 2 (non invaziv solunum destek) n=9		Grup 3 (invaziv solunum destek) n=20		p
	Ortalama $\pm$ SD U/ml	Ortanca (IR) U/ml	Ortalama $\pm$ SD U/ml	Ortanca (IR) U/ml	Ortalama $\pm$ SD U/ml	Ortanca (IR) U/ml	
Kordon kanı	4.14 $\pm$ 5.75	1.49 (8.65)	0.98 $\pm$ 2.19	0.13 (0.70)	2.63 $\pm$ 4.91	0.42 (1.69)	0.163
3. saat	0.29 $\pm$ 0.34	0.17 (0.36)	1.53 $\pm$ 3.10	0.08 (2.09)	3.60 $\pm$ 12.20	0.07 (0.24)	0.553
24. saat *	0.04 $\pm$ 0.11	0.00 (0.07)	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 (0.00)	2.81 $\pm$ 6.85	0.01 (0.08)	0.016
72. saat	0.19 $\pm$ 0.38	0.00 (0.38)	0.81 $\pm$ 2.43	0.00 (0.02)	0.03 $\pm$ 0.08	0.00 (0.00)	0.720
7. gün †	0.06 $\pm$ 0.10	0.05 (0.10)	0.50 $\pm$ 1.35	0.00 (0.16)	0.89 $\pm$ 2.80	0.00 (0.29)	0.925
14. gün ††	0.04 $\pm$ 0.06	1.28 (3.64)	1.28 $\pm$ 3.64	0.03 (0.22)	0.08 $\pm$ 0.10	0.03 (0.15)	0.740
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	0.05 $\pm$ 0.04	0.06 (0.09)	0.77 $\pm$ 1.96	0.07 (0.13)	1.94 $\pm$ 4.22	0.12 (1.19)	0.641

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=17 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=13 bebek)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=8 bebek, Grup 3=13 bebek)

* Her üç grup arasında 24. saat MPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0.016$). Grup 3'deki bebeklerin yaşının 24..saat MPO düzeyi Grup 2'deki bebeklerin MPO düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.007$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında yaşının 24..saat MPO düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.221$, $p=0.164$).



Şekil 31: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin MPO düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

* Her üç grup arasında 24. saat MPO düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0.016$). Grup 3'deki bebeklerin yaşının 24. saat MPO düzeyi Grup 2'deki bebeklerin MPO düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.007$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında yaşının 24. saat MPO düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.221$, $p=0.164$).

e-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi:

Sadece 72. saat kitotriozidaz düzeyleri açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0.035$). Grup 3'deki bebeklerin 72. saat kitotriozidaz düzeyi Grup 2'deki bebeklerin kitotriozidaz düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.027$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında 72. saat kitotriozidaz düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.556$, $p=0.068$) (Tablo 57) (Şekil 32).

Tablo 57: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

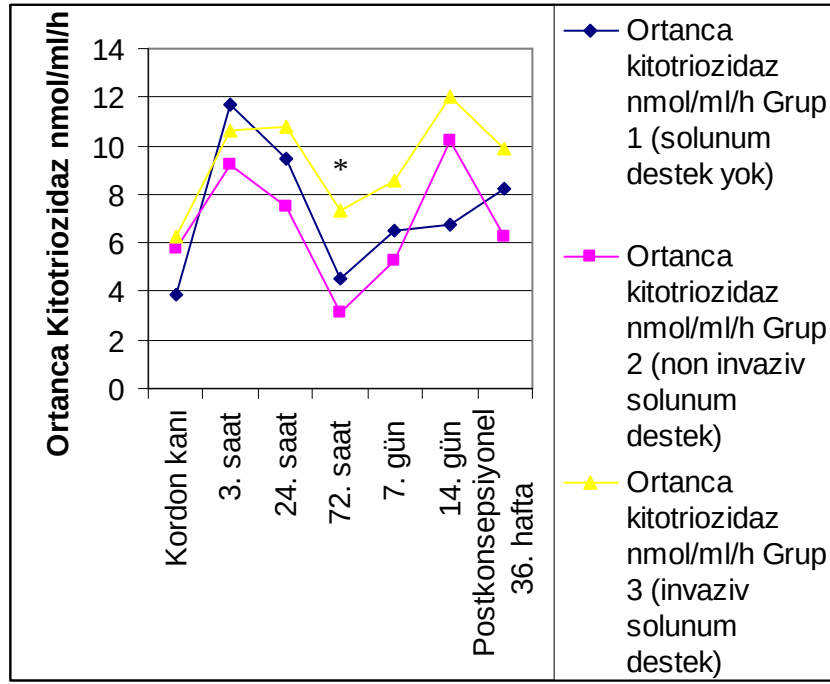
	Grup 1 (solunum destek yok) n=6		Grup 2 (non invaziv solunum destek) n=9		Grup 3 (invaziv solunum destek) n=20		p
	Ortalama ±SD nmol/ml/h	Ortanca (IR) nmol/ml/h	Ortalama ±SD nmol/ml/h	Ortanca (IR) nmol/ml/h	Ortalama ±SD nmol/ml/h	Ortanca (IR) nmol/ml/h	
Kordon kanı	4.58 ± 3.71	3.85 (4.00)	7.00 ± 5.67	5.76 (9.36)	10.60 ±13.20	6.23 (6.23)	0.339
3. saat	11.31 ± 8.47	11.67 (16.17)	10.31 ± 9.22	9.22 (13.71)	15.49 ±15.15	10.64 (11.87)	0.732
24. saat	9.70 ± 7.55	9.49 (15.45)	7.21 ± 6.12	7.46 (9.72)	13.59 ±10.95	10.81 (6.47)	0.334
72. saat *	5.41 ± 3.46	4.52 (6.79)	5.08 ± 5.39	3.16 (7.16)	10.97 ± 8.16	7.33 (8.77)	0.035
7. gün †	5.53 ± 3.69	6.51 (6.73)	7.03 ± 6.03	5.23 (11.96)	13.93 ±12.87	8.55 (23.46)	0.292
14. gün ††	6.48 ± 3.64	6.79 (3.81)	10.62±10.24	10.22 (17.81)	14.06 ± 8.25	11.99 (8.46)	0.105
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	7.18 ± 4.63	8.23 (7.92)	5.97 ± 3.79	6.27 (6.72)	11.64 ±7.079	9.91 (8.70)	0.085

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=17 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=13 bebek)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=8 bebek, Grup 3=13 bebek)

* Sadece 72. saat kitotriozidaz düzeyleri açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0.035$). Grup 3'deki bebeklerin 72. saat kitotriozidaz düzeyi Grup 2'deki bebeklerin kitotriozidaz düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.027$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında 72. saat kitotriozidaz düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.556$, $p=0.068$).



Şekil 32: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin kitotriozidaz düzeylerinin ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi:

* Sadece 72. saat kitotriozidaz düzeyleri açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0.035$). Grup 3'deki bebeklerin 72. saat kitotriozidaz düzeyi Grup 2'deki bebeklerin kitotriozidaz düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.027$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Grup 3 arasında 72. saat kitotriozidaz düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.556$, $p=0.068$).

f-Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi:

Bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat 7. gün, 14. gün, SNAPPE-II skorları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptandı ($p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.004$, $p=0.049$). Grup 3'deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorları Grup 1'deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p değeri sırasıyla; $p=0.000$, $p=0.003$, $p=0.004$, $p=0.012$, $p=0.044$). Grup 3 deki bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorları Grup 2 deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.001$, $p=0.005$, $p=0.008$, $p=0.010$). Grup 1 ve Grup 2 deki bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorları açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.232$, $p=0.129$, $p=0.129$, $p=0.414$, $p=0.443$, $p=0.386$) (Tablo 58) (Şekil 33).

Tablo 58: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

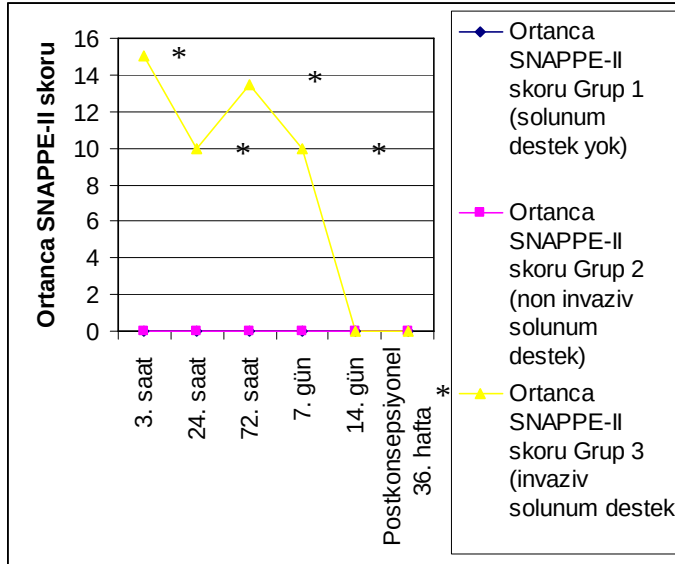
	Grup 1 (solunum destek yok) n=6		Grup 2 (non invaziv solunum destek) n=9		Grup 3 (invaziv solunum destek) n=20		p
	Ortalama ±SD	Ortanca (IR)	Ortalama ±SD	Ortanca (IR)	Ortalama ±SD	Ortanca (IR)	
3. saat *	0.00 ± 0.00	0.00 (0.00)	1.66 ± 3.53	0.00 (2.50)	19.25 ± 16.67	15.00 (34.25)	0.000
24. saat *	0.00 ± 0.00	0.00 (0.00)	2.22 ± 3.63	0.00 (5.00)	16.55 ± 17.94	10.00 (19.50)	0.001
72. saat *	0.00 ± 0.00	0.00 (0.00)	2.22 ± 3.63	0.00 (5.00)	20.15 ± 20.93	13.50 (32.50)	0.001
7. gün †*	0.00 ± 0.00	0.00 (0.00)	1.11 ± 3.33	0.00 (0.00)	13.94 ± 15.34	10.00 (30.00)	0.004
14. gün ††*	0.00 ± 0.00	0.00 (0.00)	1.11 ± 3.33	0.00 (0.00)	8.15 ± 11.48	0.00 (15.00)	0.049
Postkonsepsiyonel 36. hafta †††	0.00 ± 0.00	0.00 (0.00)	1.25 ± 3.53	0.00 (0.00)	4.23 ± 5.71	0.00 (10.00)	0.132

† Yaşamının 72. saatinden sonra 3 bebek kaybedildiğinden toplam 32 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=17 bebek)

†† Yaşamının 7. gününden sonra 4 bebek daha kaybedildiğinden toplam 28 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=9 bebek, Grup 3=13 bebek)

††† Yaşamının 14. gününden sonra 1 bebek daha kaybedildiğinden 27 bebeğin kan sonuçları mevcuttur. (Grup 1=6 bebek, Grup 2=8 bebek, Grup 3=13 bebek)

* Bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, SNAPPE-II skorları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptandı (p=0.000, p=0.001, p=0.001, p=0.004, p=0.049). Grup 3'deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorları Grup 1'deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p değeri sırasıyla;p=0.000, p=0.003, p=0.004, p=0.012, p=0.044). Grup 3 deki bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorları Grup 2 deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0.001, p=0.005, p=0.008, p=0.010). Grup 1 ve Grup 2 deki bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorları açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.232, p=0.129, p=0.129, p=0.414, p=0.443, p=0.386).



Şekil 33: Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan prematüre bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izleminin solunum destek tedavisi ile ilişkisi

* Bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün, SNAPPE-II skorları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptandı (p=0.000, p=0.001, p=0.001, p=0.004, p=0.049). Grup 3'deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorları Grup 1'deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p değeri sırasıyla;p=0.000, p=0.003, p=0.004, p=0.012, p=0.044). Grup 3 deki bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorları Grup 2 deki bebeklerin yaşamının 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün SNAPPE-II skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0.001, p=0.005, p=0.008, p=0.010). Grup 1 ve Grup 2 deki bebeklerin 3. saat, 24. saat, 72. saat 7. gün, 14. gün, postkonsepsiyonel 36. hafta SNAPPE-II skorları açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.232, p=0.129, p=0.129, p=0.414, p=0.443, p=0.386).

TARTIŞMA

Reaktif oksijen ürünleri üretimi ile hücreleri in vivo olarak koruyan antioksidan savunma sistemleri arasında ince bir denge vardır (134). Gebelik yüksek metabolik ihtiyacın olduğu, doku oksijeni için artmış gereksinimlerin eşlik ettiği fizyolojik bir durumdur (139). Bu artmış oksijen ihtiyacı beraberinde serbest radikal oluşumunda artışı getirmektedir (140). Gebe kadınlarda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gebe olmayan kadınlara göre artmıştır. Lipid peroksidasyonu önemlidir, çünkü kontrolsüz lipid peroksidasyonu oluşumu ilave bir oksidatif stres ile sonuçlanır ve bu da hücre yapısında hasara neden olarak maternal ve fetal morbiditeye yol açar (141). Oksidatif stres; tekrarlayan gebelik kaybı, preeklampsi, erken membran rüptürü, intrauterin büyüme kısıtlaması ve fetal ölüme neden olabilir (134). İntrauterin ortaya çıkan stres faktörleri reaktif oksijen radikalleri oluşumuna ve sonuç olarak doku hasarına neden olur. İntrauterin reaktif oksijen radikallerinin üretiminin belirteci olarak; proteine bağlı olmayan demir gibi oksidatif stres belirteçleri kord kanında bakılmıştır. Bu belirteçler özellikle prematüre bebeklerde intrauterin oksidatif streste önemli bir risk faktörüdür (134).

Çalışmamızda 32 gestasyonel hafta altında (ortalama 28.85 ± 2.13 hafta) doğan 35 bebek ile 33-37 hafta (ortalama 35.19 ± 1.02 hafta) arasında doğan 26 bebek ve term (ortalama 38.86 ± 0.68 hafta) 53 bebek olmak üzere 114 bebeğin kord kanı oksidan stres belirteci ve lipid peroksidasyon ürünü TBARS grupları arasında karşılaştırıldı. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan bebeklerde TBARS düzeyleri diğer gruplardan anlamlı yüksek ve gebelik yaşı ile ters korele idi. Benzer şekilde Ahmed ve arkadaşları (188) prematüre (gestasyonel hafta 28-37 hafta) ve term bebeklerde kordon kanı TBARS düzeylerini çalışmış; prematüre yenidoğanlarda TBARS düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Başka bir çalışmada Negi ve arkadaşları (189) prematüre ve term bebeklerin kord kanında oksidatif stres belirteci olarak MDA ve karbonil protein çalışılmıştır. Doğum ağırlığı 1500 gr ve 2000 gr altında olan prematüre bebeklerde kord kanında MDA düzeyleri term yenidoğanlara göre belirgin yüksek saptanmıştır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğan grubunda karbonil protein oranı term bebeklere göre belirgin yüksek saptanmıştır. Kord kanı MDA düzeyi ile gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yine Robles ve arkadaşları (5) 10 term ve 10 prematüre yenidoğanda yaptığı çalışmada kord kanında oksidatif stres belirteci olarak hidroperoksitler

ölçülmüştür. Hidroperoksit düzeyi prematüre yenidoğanlarda kordon kanı ölçümlerinde term bebeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu durum prematüre bebeklerin artmış oksidan stres ile dünyaya geldiklerini göstermektedir. Ayrıca prematüre doğuma neden olan faktörlerin gebede ve fetusta oksidatif strese neden olduğunu düşündürmektedir.

Antioksidan düzeyleri doğumda yetersiz olabilir. Antioksidan kapasitedeki gelişimsel artış (maternal-fetal plasental geçiş ve endojen üretimle) ilerleyen gestasyonel haftalarda ekstrauterin yaşama hazırlık olarak ortaya çıkmaktadır (134). Ayrıca yenidoğanlarda hiperoksi yada oksidan strese karşı antioksidan sentezini artırma yeteneği yetersizdir. Gebeliğin ilerlemesi ile antioksidan enzim ekspresyonu birçok fetal kompartmanda artar. Gestasyonel haftanın artışıyla doğru orantılı olacak şekilde SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz aktivitesinin arttığı; insan fetal ve plasental dokularda lipid peroksidasyonunun azalması ile kanıtlanmıştır (190). Doğum ciddi bir oksidatif stres oluşturmaktadır (191). Prematüre doğum; antioksidan sistemdeki normal artış olmadan ve reaktif oksijen ürünlerini yakalayan glutatyon ve seruloplazmindeki artış olmadan ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda antioksidan savunma için önemli maddelerinin uteroplazental taşınmasında eksiklik vardır (192). MnSOD RNA; spontan doğum eylemi ve koryoamnionit varlığında fetal membranlarda artmaktadır (193). Erken doğum tehdidinde kullanılan antenatal kortikosteroidler; akciğer matürasyonunu arttırmanın yanında SOD, katalaz ve glutatyon-S-transferaz aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Bu durum prematüre doğum eylemine bağlı reaktif antioksidan eksikliğini telafi eder.

Çalışmamızda ayrıca bu üç grupta kord kanı antioksidan kapasiteleri de karşılaştırıldı. Gruplar arasında TEAC ve MPO düzeyleri benzerdi, FRAP düzeyleri ise 32 hafta ve altında doğan bebeklerde diğer iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bir çalışmada kord kanında total antioksidan düzeyini prematüre ve term bebeklerde benzer saptanmıştır (194). Gopinathan ve arkadaşları (195) 32 haftanın altındaki prematüre bebeklerde kord antioksidan düzeyi ile gestasyonel hafta arasında fark saptamamıştır. Ahmed ve arkadaşlarının (188) yaptığı çalışmada ise prematüre (gestasyonel hafta 28-37) ve term bebeklerin kordon kanında GSH, CAT, GPX, SOD düzeyleri çalışılmış; prematüre grupta CAT, SOD, GPX düzeyleri term yenidoğanlara göre yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da FRAP düzeyleri 32 hafta ve altında doğan bebeklerde term ve 33-37 gestasyonel hafta arası prematüre bebeklere göre yüksek saptanmıştır. Negi ve arkadaşları (189) ise prematüre ve

düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre total antioksidan kapasiteyi (TAC) düşük saptamıştır. Ayrıca yine bu çalışmada TAC ile gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde Miller ve arkadaşları (196) da kord kanı antioksidan kapasite ile doğum ağırlığı arasında güçlü pozitif korelasyon bulmuştur. Rogers ve arkadaşlarının (197) ortalama gestasyon haftası 31 ± 5 hafta olan 41 yenidoğan bebekte yapmış oldukları çalışmada da gestasyonel hafta ile kord serum TEAC düzeyleri arasında korelasyon araştırılmış gestasyonel hafta 32 haftanın altında olan yenidoğanlarda kord serum TEAC düzeyleri ile gestasyonel hafta arasında anlamlı korelasyon saptanmış, ancak gestasyonel haftası 32'nin üzerindeki bebeklerde kord serum TEAC düzeyleri ile gestasyonel hafta arasında bu korelasyon saptanamamıştır. Başka bir çalışmada antioksidan olarak alfa tokoferol ve koenzim Q eritrosit membranında ölçülmüş; alfa tokoferol prematüre grupta daha düşük saptanmış, koenzim Q ise tam tersi olarak prematüre grupta term yenidoğanlara göre daha yüksek bulunmuştur (5).

Literatürde kord kanı antioksidan düzeyleri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Antioksidan enzimleri prematüre bebeklerin kord kanında düşük bulan araştırmacılar prematüre bebeklerde antioksidan sistemlerde matürasyonun ve plasental antioksidan enzim geçişinin yetersiz olduğunu savunmuşlardır. Prematüre bebeklerde antioksidan enzimleri yüksek bulan araştırmacılar ise prematüre doğumlarda artmış oksidan strese karşı reaktif olarak artan antioksidan kapasitenin yanısıra yapılan antenatal steroidlerin antioksidan sistem matürasyona katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda antioksidan enzimlerin prematüre bebeklerde termlere göre farklı olmaması ve FRAP'ın artmış saptanması oksidatif strese reaktif olarak artan antioksidan savunma sistemi ile antenatal steroid kullanımının antioksidan enzim düzeylerini arttırmış olabileceğini düşündürdü. Merkezimizde 34 haftanın altında doğan prematüre bebeklere antenatal steroid uygulandığından, çalışmaya alınan 34 hafta altındaki tüm bebeklere antenatal steroid yapılmıştır. Kord kanında antioksidan enzimlerle ilgili farklı sonuçlar elde edilmesi; antioksidan sistemlerin gebelikte pek çok faktörden etkilendiğinin bir göstergesidir (134). Oksidan hasara karşı antioksidan sistemlerin verdiği değişik tepkilerde kişisel ve genetik faktörler rol oynuyor olabilir (134).

Kitotriozidaz çeşitli uyarılara karşı başlıca makrofajlar tarafından salgılanan, vücuttaki biyolojik rolü ve fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamış bir enzimdir.

Aktive makrofajlardan salgılanması nedeniyle inflamatuvar bir protein olduğu da düşünülmektedir. Kitotriozidaz enzim aktivitesi başta lizozomal depo hastalıkları olmak üzere sarkoidoz, tüberküloz, ateroskleroz, hematolojik hastalıklar gibi pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır (147, 151, 152).

Literatürde kitotriozidaz enzimi ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun erişkin popülasyonu kapsadığı, pediatrik yaş grubundaki çalışmalarda ise özellikle lizozomal depo hastalıkları tanı ve tedavi izleminde kullanıldığı ancak yenidoğan döneminde bu enzimle ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Yenidoğan döneminde yapılan çalışmalarda kitotriozidaz enziminin özellikle mantar infeksiyonları ile ilişkisi araştırılmıştır (147, 151, 152, 198).

Labadaridis ve arkadaşları (198) sistemik kandidiazis tanısı alan bir yenidoğanda plazma ve idrarda seri kitotriozidaz enzim ölçümleri yaparak, kültür pozitif mantar infeksiyonu olan dönemlerde enzim aktivitesini yüksek bulmuşlardır. Ayrıca seri ölçümlerle iyileşme döneminde ve kültür negatifleşmesi ile kitotriozidaz enzim düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir.

Fungal infeksiyonu olan 8 ve bakteriyel infeksiyonu olan 15 yenidoğanda yapılan bir diğer çalışmada mantar infeksiyonlu bebeklerde özellikle idrarda artmış kitotriozidaz aktivitesi saptanmış ve klinik iyileşme ile bu aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Gram negatif ve gram pozitif bakteriyel infeksiyonu olan bebeklerde de artmış enzim aktivitesi saptanması nedeniyle kitotriozidaz enziminin fungal infeksiyonlara spesifik olmadığı, fagosit aktivasyonu yansıttığı vurgulanmıştır (160) .

Sağlıklı 28 prematüre ve 28 term bebeğin doğum sonrası 3, 7, 28. günlerde anne sütlerindeki kitotriozidaz enzim düzeylerinin ölçüldüğü bir başka çalışmada prematüre bebeklerin anne sütlerinde kitotriozidaz düzeyi term bebeklerin anne sütünden anlamlı olarak yüksek bulunarak anne sütü ile beslenen bebeklerin mantar infeksiyonlarına karşı doğal savunmada avantajlı olduğu belirtilmiştir.

Madazli ve arkadaşları (7) yaptıkları çalışmada preeklampatik annelerin serumu ile bebeklerinin kord kanını, sağlıklı anne ve bebeklerinki ile karşılaştırdığında kitotriozidaz enzim aktivitesini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda 32. gestasyonel haftadan önce doğan prematüre bebeklerin kord kanı kitotriozidaz düzeyleri, term bebeklerden ve 32 haftanın üzerindeki prematüre bebeklerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda prematüre bebeklerin kord kanında kitotriozidaz enzim düzeyinin düşük olması immun sistemin

ve makrofaj aktivasyonun yetersiz ve immatür olması sonucunda beklenen bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Yenidoğanlar; özellikle prematüre doğan bebekler daha fazla oksidatif strese maruz kalırlar. Hipoksik bir ortamdan (intrauterin hayattan) dış dünyaya gelirken rölatif olarak hiperoksik ortamlarla karşılaşma , yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalma, infeksiyon ve inflamasyonlarla sık karşılaşma yanısıra antioksidan defans sistemlerinin zayıf olması, prematüre bebekleri serbest radikal hasarıyla karşı karşıya getirmektedir. Bu durumda prematüre bebeklerde artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (134).

Çalışmamızda 35 prematüre bebekten kord, yaşamının 3. saat, 4. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün ve postkonsepsiyonel 36. gestasyonel haftada ardışık olarak alınan kanlarda çalışılan oksidan stres belirteci TBARS ve antioksidan sitemleri değerlendiren belirteçlerden TEAC, FRAP ve MPO ölen ve yaşayan bebeklerde değerlendirildi. Ölen bebeklerde TBARS düzeyleri yaşayan bebeklerden yüksek saptandı. Bu yükseklik kord kanı ve yaşamının 72.saatinde istatistiksel olarak anlamlı idi. Weinberger ve arkadaşlarının (199) yaptığı çalışmada 37 gestasyonel hafta altında doğan 68 prematüre bebeğin kord kanında oksidatif stres belirteci olarak isoprostan çalışılmış ve ölen prematüre bebeklerde kord kanı isoprostan düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yine Dizdar ve arkadaşları (200) RDS tanılı 69 prematüre bebekte surfaktan öncesi ve surfaktan uygulandıktan 48 saat sonra oksidan stres belirteci olarak total oksidan status (TOS) düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında TOS oranı çalışma döneminde ölen olgularda, yaşayan olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç oksidatif stresin artması prematüre bebeklerde mortaliteye neden olmaktadır şeklinde yorumlandı. Ayrıca çalışmamızda ölen bebeklerde TEAC düzeyleri yaşayan bebeklere göre düşük saptandı. Yaşamın 24. saat ve 7. gününde bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde Dizdar ve arkadaşlarının (200) çalışmasında TAC/TOS oranı çalışma döneminde ölen olgularda yaşayanlardan daha düşük saptanmıştır. Bu da ölen bebeklerde yoğun oksidatif strese karşı antioksidan savunma sistemlerin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda yaşamın 24. saatinde alınan MPO düzeyleri; ölen bebeklerde yaşayan bebeklere göre yüksek saptanmıştır. Bu da oksidatif stresin temelinde artmış MPO aktivitesi ve nötrofil aktivasyonu olabileceğini düşündürmüştür. MPO özellikle nötrofillerde bulunan hem antioksidan hem de oksidan bir enzimdir. Bu nedenle ölen bebeklerde artmış inflamatuvar yanıt ve

dokulara nötrofil göçüne sekonder MPO enziminde artış saptanmış olabilir. FRAP düzeyleri ile mortalite arasında ise ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda 32. gestasyonel haftadan önce doğan prematüre bebeklerin yaşamın 3. saatinde bakılan kitotriozidaz enzim düzeyleri ölen ve yaşayan bebeklerde benzer bulunurken, yaşamın 24., 72. saat ve 7. gününde bakılan kitotriozidaz düzeyleri ölen grupta yaşayanlardan yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yaşamın 24. saatinden sonra kitotriozidaz enzim düzeylerinin yükselmeye başlaması ölen bebeklerde prematürite, RDS, mekanik ventilasyon, yüksek oksijen desteği ihtyacı sonucunda ortaya çıkan makrofaj aktivasyonu ve yoğun inflamasyona bağlandı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite riskinin ve buna yol açabilecek hastalıkların ağırlık derecesinin belirlenebilmesi için farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. CRIB, SNAPPE, SNAPPE-II skorları bu skorlamalar arasında yer almaktadır. Yalaz ve arkadaşları (176) Yenidoğan Yoğun Bakım ünitelerine yeni yatırılan bebeklerde mortalite riskini belirlemede farklı skorlama sistemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında CRIB ve SNAPPE-II skorunun mortaliteyi öngörmeye kullanılabileceğini ancak SNAPPE-II skorunun daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Bonnard ve arkadaşları (201)'nin çalışmalarında 39 perfore NEKli hastada cerrahi yaklaşımı belirlemede SNAPPE-II skorunun klinik kullanımı ile ilgili retrospektif olarak yaptıkları çalışmada periton dreni yerleştirildikten sonraki SNAPPE-II skorunun mortaliteyi iyi predikte ettiği ve laparotomiden bağımsız olarak dren sonrası yüksek SNAPPE-II skorunun artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde 32 gestasyonel haftanın altında doğan prematüre bebeklerde yaşamın 3, 24, 72. saatleri ile 7. günde bakılan SNAPPE-II skorları ölen bebek grubunda tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ve bu skorun mortaliteyi öngörmeye kullanılabileceği düşünüldü.

Bir çok yayında BPD, ROP, İVK, PVL, NEK gibi prematüre bebeklerde sık görülen hastalıklar serbest radikal hasarı ile ilişkilendirilen hastalıklar olarak vurgulanmıştır (134,144,145). Çalışmamızda ardışık alınan kan örneklerinde TBARS düzeyleri, bir veya birden fazla komorbid hastalığı olan ve komorbid hastalığı olmayan olgularda benzer bulundu. Benzer şekilde Dizdar ve arkadaşları (200)'nin yaptıkları çalışmada TOS düzeyleri ile BPD gelişimi arasında ilişkili bulunmamıştır. Yine Winterbourn ve arkadaşları (202) yaptıkları çalışmada ÇDDA bebeklerde

plazmada protein karbonil ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın düzeyi çalışılmış; bu düzeyin kötü respiratuar sonuçlar ve retinopati ile ilişkili olup olmadığını ve selenyum replasmanının oksidatif strese etkisi araştırılmıştır. Plazma örnekleri randomizasyon öncesi, 7 ve 28. gün ile postmenstrüel 36. haftada alınarak protein karbonil ve total MDA bakılmıştır. Respiratuar sonuçlar bebeklerin kaç gün oksijen aldığı ve 28. günde ya da postmenstrüel 36. haftada oksijen gereksinimi olup olmamasına göre değerlendirilmiştir. ÇDDA bebeklerin kord kanında protein karbonil konsantrasyonları erişkinlere göre belirgin yüksek saptanırken term bebeklerin kord kanından daha düşük saptanmıştır. Median değerler 28. günde belirgin düşmüş ve doğum ağırlığı ile düzeyler arasında ilişki saptanmamıştır. MDA konsantrasyonları ise sağlıklı erişkin ve term bebeklerin kord kanı değerleri ile benzer saptanmıştır. Kronik akciğer hastalığı ve ROP gelişen ve gelişmeyen bebeklerde oksidan beliteç düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada ÇDDA bebeklerde protein karbonil ve MDA düzeylerinin sistemik oksidatif stresi göstermediği ve selenyum suplementasyonundan etkilenmediği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da 35 sağlıklı prematüre, 23 RDS'li bebek ve 23 BPD'li bebekte yaşamının 3. gününde idrarda MDA bakılmış ve MDA düzeyleri ile BPD arasında ilişki saptanmamıştır (203). Ters olarak Perone ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada 168 bebekte oksidatif stres belirteci olarak kord kanında total hidroperoksit çalışılmıştır. Serbest radikal hastalığı olarak tanımlanmış hastalık saptanan prematüre bebeklerde kordon kanı total hidroperoksit düzeyi serbest radikal hastalığı saptanmayan bebeklere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Weinberger ve arkadaşlarının (199) yaptığı çalışmada 37 gestasyonel hafta altında doğan 68 prematüre bebeğin kord kanında oksidatif stres belirteci olarak isoprostan çalışılmış; bir ve birden fazla serbest radikal hastalığı olarak tanımlanmış hastalık saptanan prematüre bebeklerde serbest radikal hastalığı saptanmayan bebeklere göre isoprostan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Moison ve arkadaşlarının (204) yaptığı çalışmada 58 prematüre bebeğin yaşamının 1.gün, 4.gün, 10.gün ,21.gün ve 28. gün kanlarında plazma lipid peroksidasyon belirteci olarak total radikal trapping kapasite bakılmış ve BPD gelişen bebeklerin 10. gününde lipid peroksidasyonunda BPD gelişmeyen bebeklere göre anlamlı artış saptanmıştır.

Benzer şekilde Nasii ve arkadaşlarının (205) yaptığı çalışmada 30 prematüre bebek (ortalama gestasyonel hafta 34.5 ± 0.5 hafta) ve 30 term bebek (ortalama

gestasyonel hafta 39.6 ± 0.7 hafta) izlenmiştir. Bu bebeklerden yaşamın 2, 5, 10, 20, 50 ve 100. günlerinde alınan idrar ve kan örneklerinde oksidan stres belirteci olarak ürün-8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) bakılmış ve prematüre bebeklerde 8-OHdG düzeyi tüm günlerde belirgin yüksek bulunmuştur. En belirgin fark 20. günde saptanmıştır.

Aydemir ve arkadaşlarının (206) yaptığı çalışmada ise 41 NEK tanısı alan prematüre bebek ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı prematüre karşılaştırılmıştır. NEK tanısı sırasında ve tanıdan 72 saat sonra oksidan stres belirteci olarak TOS düzeyleri değerlendirilmiş ve evre 2-3 NEK olan bebeklerde TOS düzeyleri, sağlıklı prematüre ve evre 1 NEK'li hastalara göre belirgin yüksek saptanmıştır.

Inder ve arkadaşları (207) 61 ÇDDA bebekte lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA-TBARS düzeylerini kordon kanında, bebeğin yaşamının 2, 7, 14 ve 28. günlerinde ölçmüşler ve ÇDDA bebeklerde yaşamın 7. gününde bakılan artmış MDA-TBARS düzeylerinin olumsuz solunumsal ve oftalmolojik sonuçlar ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda TBARS düzeyleri ile komorbid hastalıklar arasında ilişki saptanmamıştır. Komorbid hastalıkların etyolojisinin multifaktöriyel olduğu, oksidatif stres dışında başka faktörlerin de rol oynadığı düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda 35 prematüre bebekten ardışık olarak alınan kanlarda antioksidan TEAC, MPO, FRAP çalışıldı ve komorbid hastalıklar ile ilişkisi araştırıldı. Komorbid hastalığı olan bebeklerde TEAC düzeyleri alınan tüm örneklerde komorbid hastalığı olmayan bebeklere göre düşük saptandı. Yaşamının 7. gününde bu fark istatistiksel olarak anlamlı hale geldi. FRAP düzeyleri ise tam tersi olarak komorbid hastalıkları olan bebeklerde daha yüksek seyretmiştir. Özellikle bu fark yaşamının 7. günü istatistiksel anlamlı bulunmuştur. MPO düzeyleri açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Bir çalışmada 35 sağlıklı prematüre, 23 RDS'li bebek ve 23 BPD'li bebekte kord kanında ve 3. günde plazmada antioksidan olarak selenyum, alfa tokoferol, total ve okside glutatyon, GPx, SOD düzeylerine bakılmış; gestasyonel hafta 30 hafta ve altındaki prematüre bebeklerde düşük plazma selenyum ve alfa tokoferol düzeylerinin solunumsal morbiditeler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (203).

Rogers ve arkadaşlarının (197) 32 haftanın altında doğan ve oksijen radikal hastalığı (Evre 2'nin üzerinde İVK, postkonsepsiyonel 36. haftada BPD, evre 1'in üzerinde ROP, ve NEK) olan bebeklerin kontrol grubunu (32 haftanın altında ve

oksijen radikal hastalığı olmayan) ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; kord kanı TEAC düzeyleri oksijen radikal hastalıklarından bir veya daha fazlası olan bebeklerde daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Drury ve arkadaşları (208) ise 25 prematüre bebekte yaşamın 12. saatinde, 4.gün ve 10. günlerinde total antioksidan düzeyine bakmış ve kronik akciğer hastalığı, İVK, ROP veya ölüm gibi olumsuz neonatal sonuçlar arasında ilişki saptamamıştır. Benzer şekilde başka bir çalışmada TAC düzeyleri ile BPD arasında ilişkili bulunmamıştır (200). Aydemir ve arkadaşları (206) NEK'li prematüre bebekler ile sağlıklı prematüre bebekleri karşılaştırdığında TAC düzeylerini her 2 grupta benzer saptamıştır. Wijinberger ve arkadaşlarının (209) yaptığı çalışmada plasenta fonksiyon bozukluğu (PFB) (HELPP ve preeklemsi) olan anneden doğan 17 prematüre bebek ile (ortalama gestasyonel hafta 29.5 hafta) PFB olmayan anneden doğan 17 prematüre bebeğin (ortalama gestasyonel hafta 29.5 hafta) doğumdan sonra 0-6, 24, 48, 72, 168. saatlerinde alınan serumlarından FRAP düzeyleri çalışılmıştır. PFB olan anneden doğan bebeklerde oksidatif stresle ilişkili hastalıklardan BPD, ROP, NEK ve PVL daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Her 2 grupta 0-6.saat FRAP düzeyleri benzer iken; yaşamın 24, 48, 72. saat FRAP düzeyleri istatistiksel olarak PFB anneden doğan bebeklerde daha düşük saptanmıştır. Wijinberger ve arkadaşlarının (210) daha önceki çalışmalarında yaşamın 2. ve 3. günü alınan serumlardan bakılan FRAP düzeyleri RDS'li bebeklerde RDS olmayan bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur

Bizim çalışmamızda ardışık olarak alınan kan örneklerinde komorbid hastalığı olan bebeklerde TEAC düzeylerinin komorbid hastalığı olmayan bebeklere göre daha düşük saptanması komorbid hastalığı olan bebeklerde yoğun antioksidan enzim tüketiminin olduğunu düşündürmüştür. FRAP düzeyleri ise tam tersi olarak komorbid hastalıkları olan bebeklerde daha yüksek seyretmiştir. Bu sonucumuz literatürde Wijinberger ve arkadaşlarının (210) çalışmasındaki sonuçlara benzer bulunmuştur. Bu durum oksidatif strese artmış antioksidan yanıt olarak yorumlanmıştır. MPO düzeyleri açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Literatürde de komorbid hastalıklar ile antioksidanlar arasında ilişki saptamayan çalışmalar mevcuttur (200, 208).

Görüldüğü üzere oksidan ve antioksidan sistemler ve prematüre bebeklerde komorbid hastalıkların ilişkisi hakkında çelişkili veriler mevcuttur. Benzer çelişkili sonuçları bizim çalışmamızda da elde ettik. Her ne kadar bu bebeklerde komorbid

hastalıkların gelişmesinde oksidatif stresin önemi belirtilse de bu hastalıkların gelişmesinde bir çok faktör rol oynamaktadır.

Prematüre bebeklerin prognozunda önemli role sahip NEK, BPD, PDA, İVK, ROP gibi komorbid hastalıkların patogeneğinde inflamasyon ve makrofaj aktivasyonu rol oynamaktadır. Çalışmamızda da yaşamın 24. saatinden sonra postnatal 36. haftaya kadar olan ardışık kitotriozidaz enzim düzeylerinin komorbid hastalığı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da komorbid hastalığı olmayan gruptan daha yüksek bulunması tüm bu hastalıkların patogeneğinde inflamasyonunun önemini işaret etmektedir. Ancak bu farklılığın daha anlamlı olarak gösterilebilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

SNAPPE-II skoru prematüre bebeklerde neonatal mortaliteyi belirlemenin yanında neonatal morbiditeyi belirlemekte de kullanılmaktadır (176).

Carvalho ve arkadaşları (211) 86 ÇDDA bebekte, SNAPPE-II skoru ile mortalite, ROP, NEK, BPD, İVK ve PVL gibi neonatal olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında ağır plasental yetmezlikli ÇDDA bebeklerde SNAPPE-II skorunun bu olumsuz sonuçları doğru predikte edebildiğini göstermişlerdir. ELGAN çalışma grubu (212) yaptıkları çalışmada 28 haftanın altındaki 1399 bebekte gestasyonel hafta göre ayarlandıktan sonra SNAP-II ve SNAPPE-II skorlarının İVK, orta-ağır ventrikülomegali ve serebral beyaz cevher ekodansitelerini predikte edebildiğini göstermişlerdir.

ÇDDA prematüre bebeklerin hastaneye yatışlarında bakılan SNAPPE-II skorunun ROP gelişimini öngörmesi ile ilgili 304 bebeği kapsayan çalışmada; ROP gelişen bebeklerin SNAPPE-II skorlarının anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (213).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde bir veya birden fazla komorbid hastalığı olan grupta yaşamın 3.saat, 24.saat, 72.saatleri ile 7.günde, 14.gününde, postkonsepsiyonel 36.hafta bakılan SNAPPE-II skorları komorbid hastalığı olmayan gruba göre tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Prematüre bebeklerin akciğerleri; surfaktanın yetersiz, potansiyel akciğer volümlerinin küçük, akciğer dokusunun tam gelişmemiş ve alveollerin rezidüel fetal akciğer sıvısı ile dolu olması nedeniyle ventilasyona bağlı hasara oldukça yatkındır. Mekanik ventilasyona bağlı barotravma, volutravma ve oksijen toksisitesi fazla miktarda proinflamatuvar sitokin salınımına neden olmakta ve immatür akciğerlerde ventilatör ilişkili hasarı tetiklemektedir. Mekanik ventilasyon ilişkili akciğer hasarınının

önlenmesinde pulmoner inflamatuvar reaksiyonunun ve oksidatif stresin azaltılması temel role sahiptir (214).

Çalışmamızda ayrıca 32 hafta ve altında doğan bebekler, invaziv solunum desteği alan, non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan şeklinde üç gruba ayrılarak oksidatif stres belirteci TBARS, antioksidan sistemlerden TEAC, FRAP ve MPO düzeyleri karşılaştırıldı. TBARS ve FRAP düzeyleri her üç grupta ve her dönemde farklı bulunmaz iken MPO düzeyleri de non invaziv ventilasyon uygulanan ve solunum desteği ihtiyacı olmayan grupta her dönemde benzer bulunurken, mekanik ventilasyon uygulanan grupta ise diğer iki gruba göre daha yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik sadece 24. saatteki ölçümde istatistiksel olarak anlamlıydı. TEAC düzeyleri non invaziv ventilasyon uygulanan ve solunum desteği ihtiyacı olmayan grupta her dönem için farklı bulunmaz iken mekanik ventilasyon uygulanan gruptan ise sadece 24. saatteki ölçümde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı.

RDS nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan prematüre bebeklerde oksidatif stres belirteçlerinin arttığını ve/veya antioksidan savunma sisteminin azaldığını gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, RDS olan ve olmayan prematüre bebekler ile term bebeklerde oksidatif stres markerlarının veya antioksidan savunma sisteminin benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (215, 216, 217).

Strange ve arkadaşları (215) mekanik ventilasyonda izlenen hastalarda akciğer hasarının etyolojisinde reaktif oksijen radikallerinin rolünü araştırmak üzere antioksidan enzim ekspresyonu, peroksidasyon düzeyleri ve Mn süperoksit dismutaz kan düzeylerini değerlendirmişler. TBARS ile bakılan akciğer peroksidasyon ortalama düzeyleri akciğer hasarı olan grupta, kontrol prematüre bebeklerde ve fetuslarda benzer bulmuşlardır.

Benzer şekilde Yiğit ve arkadaşları (216) 35 prematüre bebekte lipid peroksidasyonu göstergesi olarak yaşamın ilk haftasında malondialdehit düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında 1. 24. 48. saatlerde ve 7. günde serum MDA düzeylerini ölçmüşler, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı ile serum MDA düzeyleri arasında tüm ölçüm zamanlarında korelasyon gösterememişlerdir. Serum MDA düzeyi; mekanik ventilatör ihtiyacı olanlarda spontan soluyan bebeklerden daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Başka bir çalışmada ise Grobбен ve arkadaşları (217) 9 RDS'li prematüre ve kontrol grubu olarak 36 RDS'si olmayan prematüre bebeği içeren çalışmalarında kord kanında, 3, 7 ve 14. günlerde alınan plazma örneklerinde TRAP (total antioksidan kapasite) ve TBARS düzeylerini ölçmüşler, TRAP düzeylerinin RDS grubunda ve kontrol grubunda benzer şekilde postnatal olarak azaldığı, TBARS düzeylerinin ise mekanik ventilasyon ihtiyacı olan RDS grubunda kontrol grubundan tüm ölçüm günlerinde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda oksidatif stres göstergesi olarak bakılan TBARS düzeylerinin kord, invaziv mekanik ventilasyon desteği alan, non-invaziv ventilasyon uygulanan ve solunum desteği ihtiyacı olmayan gruplarda tüm ölçüm zamanlarında benzer bulunması literatürdeki bu çelişkiyi desteklemektedir. İnvaziv solunum desteği alan grupta TEAC düzeylerindeki ölçüm tüm zamanlarda düşüklük saptanması, TEAC ile ölçülebilen antioksidan enzimlerin tüketildiğini düşündürmektedir. Ayrıca; MPO düzeylerinin yaşamının 24. saatinde anlamlı olarak artması bu bebeklerde bu dönemde artmış nötrofil fonksiyonlarının bir göstergesi olabilir. Solunum desteği almayan ve non invaziv solunum desteği alan bebeklerin sonuçlarının benzer çıkması, invaziv solunum desteğine göre non invaziv solunum desteğinin prematüre bebeklerde daha çok tercih edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon yaşam kurtarıcı bir girişim olmasına rağmen altta yatan akciğer hastalığını ağırlaştırmakta ve akciğer hasarına yol açabilmektedir. Pek çok mekanizmanın rol oynadığı ventilasyon ilişkili akciğer hasarında inflamasyon da önemli rol oynamaktadır (214, 215). Çalışmamızda invaziv ventilasyon uygulanan bebeklerde; özellikle yaşamın 24. saatinden sonra postnatal 36. haftaya kadar olan ölçümlerde kitotriozidaz düzeyleri non invaziv ventilasyon uygulanan bebekler ile solunum desteği almayan bebeklerden daha yüksekti, ancak bu yükseklik sadece 7. günde istatistiksel olarak anlamlıydı. Yaşamın 24. saatinden sonra kitotriozidaz enzim düzeylerindeki bu artışın; mekanik ventilasyon ilişkili akciğer hasarına ve inflamasyona sekonder olarak gerçekleştiği ancak hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle bu konuda daha net sonuçların elde edilebilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerektiği düşünülmüştür. Ayrıca 7. günde istatistiksel anlamlı olan ve bu günden sonra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da postnatal 36. haftaya kadar yüksek devam eden enzim düzeyleri; mekanik ventilasyon desteğinin azaltılarak devam etmesi ile ilişkili olabilir.

İnvaziv ventilasyon desteği alan bebeklerin yaşamın 3., 24., 72. saatleri ile 7. günde bakılan SNAPPE-II skorları non-invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklerden beklendiği gibi anlamlı olarak yüksek bulundu. Postnatal 36.gestasyonel haftada bakılan SNAPPE-II skorlarının üç grupta benzer bulunması bu dönemde invaziv solunum desteği alan bebeklerin solunum desteklerinin ortadan kalkması olarak yorumlandı.

SNAPPE-II skortama sistemi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan bebeklerin mortalite riski ve ROP, NEK, BPD, İVK,PVL gibi neonatal prognozu olumsuz etkileyen komorbid hastalıkların yanı sıra invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını predikte etmekte de kullanılabilir.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde; perinatal dönemde prematüre bebeklerin mortaliteyi ve komorbiditeyi arttırma olasılığı olan ciddi bir oksidan stresle mücadele ettikleri ve sınırlı antioksidan sistemin özellikle antenatal steroid uygulaması ve non invaziv ventilasyon gibi desteklerle bu stresle baş edebileceği düşünöldü. İnvaziv ventilasyonun ayrıca makrofaj aktivasyonu ve nötrofil aktivasyonunu arttırarak komorbid hastalıklar açısından risk oluşturabileceği sonucuna varıldı. SNAPPE-II skorunun beklenildiği üzere yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklerin takibinde, mortalite ve morbiditelerin ön görülmesinde kullanılabileceği göröldü.

SONUÇLAR

1. Kordon kanı analizi yapılan 53 term (Gestasyonel hafta ≥ 37 hafta), 26'sınırdaki term (Gestasyonel hafta =33-37 hafta) ve 35 prematüre (Gestasyonel hafta ≤ 32 hafta); toplam 114 bebek çalışmaya alınmıştır.
2. Kordon kanı analizi yapılan 53 term (Gestasyonel hafta ≥ 37 hafta) bebeğin ortalama gestasyonel haftası 38.86 ± 0.68 , 26 sınırdaki term (Gestasyonel hafta =33-37 hafta) bebeğin ortalama gestasyonel haftası $35,19 \pm 1.02$, 35 prematüre (Gestasyonel hafta ≤ 32 hafta) bebeğin ortalama gestasyonel haftası $28,85 \pm 2.13$, 53 term (Gestasyonel hafta ≥ 37 hafta) bebeğin ortalama kilosu 3389.62 ± 486.21 , 26 gestasyonel haftası 33-37 arası bebeğin ortalama kilosu 2539.23 ± 489.12 , 35 prematüre (Gestasyonel hafta ≤ 32 hafta) bebeğin ortalama kilosu 1175.54 ± 389.53 , erkek cinsiyet oranı 53 term (Gestasyonel hafta ≥ 37 hafta) bebekte %50.9, 26 gestasyonel haftası 33-37 arası bebekte %38.5 ve 35 prematüre (Gestasyonel hafta ≤ 32 hafta) bebekte %48.6, sezeryan doğum oranı 53 term (Gestasyonel hafta ≥ 37 hafta) bebekte %83, 26 sınırdaki term (GH=33-37 hafta) bebekte %76.9 ve 35 prematüre (Gestasyonel hafta ≤ 32 hafta) bebekte %71.4 saptandı.
3. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğan ve yenidoğan yoğun bakımda izlenen 35 prematüre bebeğin 10 tanesinin (%28.6) annesinde preeklamsi, 14 tanesinin (%40) annesinde erken membran rüptürü (EMR) mevcuttur. Bu 35 prematüre bebeğin 8 tanesi (%22) kaybedildi.
4. İVK açısından tetkik edilebilen 35 bebeğin, 10'unda (%21.3) İVK saptandı. Bunlardan 4 bebek (%12.1) evre 1 İVK, 2 bebek (%6.1) evre 2 İVK, 2 bebek (%6.1), evre 3 İVK, 2 bebek (%6.1) evre 4 İVK tanısı aldı. NEK açısından izlemi yapılan 35 bebeğin 17'sinde (%48.6) NEK saptandı. Bunlardan 4 bebek (%11.4) evre 1 NEK, 7 bebek (%20) evre 2 NEK, 6 bebek (%17.1) evre 3 NEK tanısı aldı. PDA açısından tetkik edilen 35 bebeğin 8'inde (%22) hemodinamik anlamlı PDA saptandı. Ölen 8 bebeğin dışında kalan ve BPD açısından izlemi yapılan 27 bebeğin, 10'nunda (%37) BPD saptandı. Bunlardan 8 bebek (%29.6) hafif, 1 bebek (%3.7) hafif, 1 bebek (%3.7) ağır BPD olarak izlendi. Ölen 8 bebeğin dışında kalan ve ROP açısından izlemi yapılan 27 bebeğin 10'unda (%37) ROP saptandı. Bunlardan 5 bebekte (%18.5) Evre 1-2 ROP

saptandı ve cerrahi tedavisi olmadı, 5 bebekte(%18.5) Evre 3 ve üzeri ROP saptandı ve cerrahi tedavisi yapıldı.

5. Farklı gestasyonel haftalarda doğmuş yenidoğan bebeklerde kordon kanı ortalama TBARS düzeyleri gestasyonel haftası 32 ve altında doğan bebeklerde 33-37 gestasyonel hafta arası prematüre ve term bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). Gestasyonel haftası 33-37 arası prematüre ve term bebekler arasında ortalama TBARS düzeyleri farklı değildi.
6. Farklı gestasyonel haftalarda doğmuş yenidoğan bebeklerde kordon kanı ortalama TEAC ve MPO düzeyleri term, 33-37 gestasyonel hafta arası prematüre ve gestasyonel haftası 32 ve altında doğan bebeklerde benzerdi.
7. Farklı gestasyonel haftalarda doğmuş yenidoğan bebeklerde kordon kanı ortalama FRAP düzeyleri gestasyonel haftası 32 ve altında doğan bebeklerde 33-37 gestasyonel hafta arası prematüre ve term bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). Sınırdan term ve term bebekler arasında ortalama FRAP düzeyleri farklı değildi.
8. Farklı gestasyonel haftalarda doğmuş yenidoğan bebeklerde kordon kanı ortalama kitotriozidaz düzeyleri gestasyonel haftası 32 ve altında doğan bebeklerde 33-37 gestasyonel hafta arası prematüre ve term bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.001$). Sınırdan term ve term bebekler arasında ortalama kitotriozidaz düzeyleri farklı değildi.
9. Doğum ağırlığı ve doğum haftası ile kordon kanı TBARS düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.
10. Doğum ağırlığı ve doğum haftası ile kordon kanı FRAP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.
11. Doğum ağırlığı ve doğum haftası ile kordon kanı kitotriozidaz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
12. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup kaybedilen bebeklerin TBARS düzeyleri ardışık izlem boyunca yaşayan bebeklerin TBARS düzeylerine göre yüksek saptandı. Bu yükseklik kord kanı ve yaşamının 72.saatinde istatistiksel olarak anlamlı idi.
13. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup kaybedilen bebeklerin TEAC düzeyleri ardışık izlem boyunca yaşayan bebeklerin TEAC düzeylerine göre

düşük saptandı. Bu düşüklük yaşamının 24.saat ve 7.gününde istatistiksel olarak anlamlı idi.

- 14.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup kaybedilen bebeklerin ile yaşayan bebeklerin ardışık bakılan FRAP düzeyleri benzerdi.
- 15.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup kaybedilen bebeklerin 24. saat MPO düzeyleri yaşayan bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandı.
- 16.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup kaybedilen bebeklerin kitotriozidaz düzeyleri yaşamının 24. saatinden sonra yaşayan bebeklere göre yüksek seyretti fakat aralarında istatistiksel fark saptanmadı.
- 17.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup kaybedilen bebeklerin SNAPPE-II sokrları ardışık izleminde tüm ölçümlerde yaşayan bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti.
- 18.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup komorbid hastalığı olan bebeklerin TBARS düzeyleri ardışık izleminde komorbid hasatlığı olmayan bebeklere benzerdi.
- 19.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup komorbid hastalığı olan bebeklerin TEAC düzeyleri ardışık izleminde yaşamının 14. gününe kadar komorbid hasatlığı olmayan bebeklere göre düşük seyretti. Bu düşüklük yaşamının 7. gününde istatistiksel olarak anlamlı idi.
- 20.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup komorbid hastalığı olan bebeklerin FRAP düzeyleri ardışık izleminde yaşamının 14. gününe kadar komorbid hasatlığı olmayan bebeklere göre yüksek seyretti. Bu yükseklik yaşamının 7. gününde istatistiksel olarak anlamlı idi.
- 21.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup komorbid hastalığı olan bebekler ile komorbid hasatlığı olmayan bebeklerin ardışık bakılan MPO düzeyleri benzerdi.
- 22.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup komorbid hastalığı olan bebeklerin kitotriozidaz düzeyleri yaşamının 24. saatinden sonra komorbid hasatlığı olmayan bebeklere göre yüksek seyretti fakat aralarında istatistiksel fark saptanmadı.
- 23.Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup komorbid hastalığı olan bebeklerin SNAPPE-II sokrları ardışık izleminde tüm ölçümlerde komorbid hasatlığı olmayan bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti.

24. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup invaziv solunum desteği alan, non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklerin TBARS düzeyleri ardışık izlemde benzerdi.
25. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup invaziv solunum desteği alan bebeklerin TEAC düzeyleri ardışık izlem boyunca non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklere göre düşük seyretti. Bu düşüklük yaşamının 24. saatinde istatistiksel anlamlı idi. Non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklerin TEAC düzeyleri ardışık izlem boyunca benzerdi.
26. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup invaziv solunum desteği alan, non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklerin FRAP düzeyleri ardışık izlemde benzerdi.
27. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup invaziv solunum desteği alan bebeklerin 24. saat MPO düzeyleri non invaziv solunum desteği alan bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandı. İnvaziv solunum desteği alan, non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklerin diğer ölçümlerde MPO düzeyleri benzerdi.
28. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup invaziv solunum desteği alan bebeklerin kitotriozidaz düzeyleri yaşamının 24. saatinden sonra non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklere göre yüksek seyretti. Bu yükseklik yaşamının 72. saatinde istatistiksel şekilde anlamlı idi.
29. Gestasyonel haftası 32 ve altında doğup invaziv solunum desteği alan bebeklerin SNAPPE-II skorları ardışık izleminde yaşamının 14. gününe kadar non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti. Non invaziv solunum desteği alan ve solunum desteği almayan bebeklerin SNAPPE-II skorlarının ardışık izlemi benzerdi.

KAYNAKLAR

1. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 60-67
2. Chess PR. D'Angio CT. Pryhuber GS. Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2006 ; 30: 171-178
3. Saugstad OD Update on oxygen radical disease in neonatology. Curr Opin Obstet Gynecol. 2001; 13: 147-153
4. Van Marter LJ. Allred EN. Pagano M. Sanocka U. Parad R. Moore M. et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for Developmental Network. Pediatrics. 2000; 105: 1194-1201
5. Robles R. Palomino N. Robles A. Oxidative stress in the neonate. Early Hum Dev. 2001; 65: 75-81
6. Perrone S. Longini M. Marzocchi B. Picardi A. Bellieni CV. Proietti F. et al. Effects of lutein on oxidative stress in the term newborn: a pilot study. Neonatology. 2010; 97: 36-40
7. Madazli R. Kucur M. Gezer A. Isman F. Bulut B. Chitotriosidase and YKL-40 in normal and pre-eclamptic pregnancies. Int J Gynaecol Obstet. 2008; 100: 239-243
8. Eras Z. E. Pekcici BB. Atay G. Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçları. Bakırköy Tıp Dergisi 2011; 7: 85-88
9. Wen SW. Smith G. Yang Q. Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2004; 9: 429-435
10. United Nations Children's Fund. Progress for children: A world fit for children statistical review. UNICEF 2007: 6
11. Heron M. Sutton PD. Xu J. Ventura SJ. Strobino DM. Guyer B. Annual study of vital statistics: 2007. Pediatrics 2010; 125: 4-15
12. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, 2009, Ankara, Türkiye.
13. Stephens BE. Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 631-646

14. Pantou K. Droguia A. Krallis N. Hotoura E. Papassava M. Andronikou S. Perinatal and neonatal mortality in Northwest Greece (1996-2004). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 1237-1243
15. De Kleine MJ. den Ouden AL. Kollee LA. et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007; 21: 15-25
16. Vohr BR. Wright LL. Poole WK. McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116: 635-643
17. Chanvitan P. Ruangnapa K. Janjindamai W. Disaneevate S. Outcomes of very low birth weight infants in Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93: 191-198
18. Al-Ani ZR. Al-Hiali SJ. Al-Mashhadani WS. Perinatal mortality rate in Al-Ramadi Maternity and Children's Hospital, Western Iraq. *Saudi Med J.* 2009; 30: 1296-1300
19. Yasmin S. Osrin D. Paul E. Costello A. Neonatal mortality of low birth weight infants in Bangladesh. *Bull World Health Organ.* 2001; 79: 608-614
20. Kuti O. Owa JA. Gestational age-specific neonatal mortality among preterm singleton births in a Nigerian tertiary institution. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 80: 319-320
21. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite 2005. 2006; 4: 10-14.
22. Kamalak Z. Simavlı S. Duvan Cİ. Turhan NÖ. Preterm eylem yönetimi. *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28: 13-16
23. Ovalı F. Respiratuar distres sendromu. Dagoglu T. Ovalı F. *Neonatoloji 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 2007: 332-346
24. Hamvas A. Pathophysiology and Management of Respiratory Distress Syndrome. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition Elsevier Mosby* 2010: 1106-1115
25. Fanaroff AA. Stoll BJ. Wright LL. Carlo WA. Ehrenkranz RA. Stark AR. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 147:e1-8

26. Northway WH Jr. Rosan RC. Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967; 276: 357-368
27. Rojas MA. Gonzalez A. Bancalari E. Claude N. Poole C. Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995; 126: 605-610
28. Bancalari E. Claude N. Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003; 8: 63-71
29. Gonzalez A. Sosenko IR. Chandar J. Hummler H. Claude 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
30. Shennan AT. Dunn MS. Ohlsson A. Lennox K. Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988; 82: 527-532
31. Jobe AH. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-1729
32. Lee SK. McMillan DD. Ohlsson A. Pendray M. Synnes A. Whyte R. et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics.* 2000; 106: 1070-1079
33. Nievas FF. Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr.* 2002; 41: 77-85
34. Rojas MA. Gonzalez A. Bancalari E. Claude N. Poole C. Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995; 126: 605-610
35. Sinkin RA. Cox C. Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics.* 1990; 86: 728-736
36. Cunha GS. Mezzacappa FF. Ribeiro JD. [Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns]. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79: 550-556
37. Lemons JA. Bauer CR. Oh W. Korones SB. Papille LA. Stoll BJ. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001; 107: E1

38. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Biol Neonate*. 1998; 74: 21-28
39. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol*. 2003; 8: 39-49
40. Schock BC. Sweet DG. Ennis M. Warner JA. Young IS. Halliday HL. Oxidative stress and increased type- IV collagenase levels in bronchoalveolar lavage fluid from newborn babies. *Pediatr Res*. 2001; 50: 29-33
41. Berger HM. Molicki JS. Moison RM. Van Zoeren- Grobber D. Extracellular defence against oxidative stress in the newborn. *Semin Neonatol*. 1998; 3: 183-190
42. Frank L. Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res*. 1991; 29: 292-296
43. Jankov RP. Negus A. Tanswell AK. Antioxidants as therapy in the newborn: some words of caution. *Pediatr Res*. 2001; 50: 681-687
44. Russell GA. Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995; 73: 27-31
45. Ahola T. Lapatto R. Raivio KO. Selander B. Stigson L. Jonsson B. et al. N-acetylcystein does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143: 713-719
46. Bany-Mohamme FM. Slivka S. Hallman M. Recombinant human erythropoietin: possible role as an antioxidant in premature rabbits. *Pediatr Res* 1996; 40: 381-387
47. Luo X. Sedlackova L. Belcastro R. Cabacungan J. Lye SJ. Tanswell AK. Effect of the 21-aminosteroid U74389G on oxygen-induced free radical production, lipid peroxidation, and inhibition of lung growth in neonatal rats. *Pediatr Res*. 1999; 46: 215-223
48. Tyson JE. Wright LL. Oh W. et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1962-1968
49. Watts JL. Milner R. Zipursky A. et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. *Eur Respir J*. 1991; 4: 188-190
50. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003; 8: 73-81

51. Eduardo H.Bancalari. Michele C Walsh. Bronchopulmonary Dysplasia. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition Elsevier Mosby 2010: 1179-1191
52. Dale LP. Retinopathy of Prematurity Fanaroff and Martin s Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition Elsevier Mosby 2010: 1764-1769
53. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. Trans Am Ophthalmol Soc. 1942; 40: 262–284
54. Good WV. Hardy RJ. Dobson V. Palmer EA. Phelps DL. Quintos M et al Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics. 2005 ; 116: 15–23
55. Lubetzky R. Stolovitch C. Dollberg S. Mimouni FB. Salomon M. Mandel D. Nucleated red blood cells in premature infants with retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2005 ; 116: 619–622
56. Hutchinson AK. O'Neil JW. Morgan EN. Cervenak MA. Saunders RA. Retinopathy of prematurity in infants with birth weights greater than 1250 grams. J AAPOS. 2003; 7: 190–194
57. Karna P. Muttineni J. Angell L. Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. BMC Pediatr. 2005; 5: 18
58. Chen J. Smith LE. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis. 2007; 10: 133– 140
59. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Semin Neonatol. 2003; 8: 469–473
60. Leduc M. Kermorvant-Duchemin E. Checchin D. Sennlaub F. Sirinyan M. Koli A et al. Hypercapnia- and trans-arachidonic acidinduced retinal microvascular degeneration: implications in the genesis of retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: 3595– 3602
61. Zhang W. Ito Y. Berlin E. Roberts R. Berkowitz BA. Role of hypoxia during normal retinal vessel development and in experimental retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44: 3119–3123
62. Leske DA. Wu J. Fautsch MP. Karger RA. Berdahl JP. Lanier WL. et al. The role of VEGF and IGF–1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP. Mol Vis. 2004;10: 43–50

63. Villegas-Becerril E. Gonzalez-Fernandez R. Perula-Torres L. Gallardo-Galera JM. [IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP)]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2006 ; 81: 641–646
64. Hellstrom A. Perruzzi C. Ju M. Engstrom E. Hard AL. Liu JL at all. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98: 5804–5808
65. International Committee for Classification of ROP: The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited (commentary, errata, Arch Ophthalmol 124:1699,2006). Arch Ophthalmol. 2005; 123: 991-999.
66. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology and American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006; 117: 572–576
67. Subhani M. Combs A. Weber P. Gerontis C. DeCristofaro JD. Screening guidelines for retinopathy of prematurity: the need for revision in extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2001; 107: 656–659
68. Vander Veen DK. Coats DK. Dobson V. Fredrick D. Gordon RA. Hardy RJ et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. Arch Ophthalmol. 2006; 124: 766-773
69. Schalijs-Delfos NE. de Graaf ME. Treffers WF. Engel J. Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. Br J Ophthalmol. 2000; 84: 963–967
70. Kenneth G Zahka. Approach to the Neonate with Cardiovascular Disease. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition Elsevier Mosby 2010: 1237-1266
71. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. Biol Neonate. 2006; 89: 330-335
72. Giliberti P. De Leonibus CD. Giordano L. The physiopathology of the patent ductus arteriosus J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22: 6-9
73. Bancalari E. Claure N. gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. Biol Neonate. 2005; 88: 192-201

74. Sekar KC. Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *Journal of Perinatology*. 2008; 28: 60-62
75. Armangil D. Yurdakök M. Karagöz T. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde patent duktus arteriozus ligasyonu yapılan bebeklerin retrospektif incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 187-192
76. Akisü M. Özyürek AR. Dorak C. Parlar A. Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazinin etkinliği ve güvenirliliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 56-60
77. Ohlsson A. Walia R. Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 4: CD003481
78. Caplan M. Necrotising enterocolitis and short bowel syndrome Chapter 73 In: *Avery's Diseases of the Newborn Elsevier Saunders* 2012: 657-673
79. Uauy RD. Fanaroff AA. Korones SB. Phillips EA. Phillips JB. Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr*. 1991; 119: 630-638
80. Guillet J. Cotten CM. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants *Pediatrics* 2006; 117: 137-142
81. Siu YK. Ng PC. Fung SC. Lee CH. Wong MY. Fok TF et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 ; 79: 105-109
82. Halac E. Halac J. Begue EF. Casanas JM. Indiveri DR. Petit JF. et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr*. 1990 ; 117: 132-138.
83. Eibl MM. Wolf HM. Furnkranz H. Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1-7
84. Horbar JD. Badger GJ. Carpenter JH. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110: 143-151
85. Bolisetty S. Lui K. Necrotizing enterocolitis in full-term neonates. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37: 413-414.

86. Frost BL. Jilling T. Caplan MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008 ; 32: 100-106
87. Nowicki PT. Miller CE. Haun SE. Effects of arteriyel hypoxia and isoproterenol on in vitro postnatal intestinal circulation. *Am J Physiol.* 1988 ; 255: 1144-1148
88. Nowicki PT. Caniano DA. Hammond S. Giannone PJ. Besner GE. Reber KM et al. Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2007; 150: 40-45
89. Davey AM. Wagner CL. Cox C. Kendig JW. Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr.* 1994; 124: 795-799
90. Cassady G. Crouse DT. Kirklin JW. Strange MJ. Joiner CH. Godoy G. et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1511-1516
91. Fowlie PW. Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD000174. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 3: CD000174
92. Mally P. Golombek SG. Mishra R. Nigam S. Mohandas K. Depalhma H. et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol.* 2006; 23: 451-458
93. Clark JA. Doelle SM. Halpern MD. Saunders TA. Holubec H. Dvorak K et al. Intestinal barrier failure during experimental necrotizing enterocolitis: protective effect of EGF treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 291: 938-949
94. Salzman NH. Underwood MA. Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol.* 2007; 19: 70-83
95. Palmer C. Bik EM. DiGiulio DB. Relman DA. Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007; 5(7): e177
96. Griber SC. Richardson WM. Sodhi CP. Hackam DJ. No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation. *Mol Med.* 2008; 14: 645-659

97. Harris MC. Costarino AT. Jr. Sullivan JS. Dulkerian S. McCawley L. Corcoran L. et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1994; 124: 105-111
98. Leaphart CL. Cavallo J. Gribar SC. Cetin S. Li J. Branca MF et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol.* 2007; 179: 4808-4820
99. Bell MJ. Ternberg JL. Feigin RD. Keating JP. Marshall R. Barton L. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978; 187: 1-7
100. Walsh MC. Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33: 179-201
101. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of premature infant. In *Neurology of the Newborn*(Ed Volphe JJ). Fifth Edition, Philadelphia, WB Saunders Company 2008: 517-588
102. Linda S. De Vries. Intracranial Hemorrhage and Vascular Lesions. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition Elsevier Mosby 2010: 936-957*
103. Burstein J. Papile LA. Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *AJR AM J Roentgenol.* 1979; 132: 631-635
104. Tauscher MK. Berg D. Brockmann M. Seidenspinner S. Speer CP. Groneck P. Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates. *Biol Neonate.* 2003; 83: 166-170
105. Throp JA. Jones PG. Clark RH. Knox E. Peabody JL : Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185: 859-862
106. Rabe H. Reynolds G. Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology.* 2008; 93: 138-144
107. Hartel C. Konig I. Koster S. Katnner E. Kuhls E. Kuster E et al: Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infant. *Pediatrics.* 2006; 118: 683-689

108. Harding DR. Dhamrait S. Withelaw A. Humphries SE. Marlow N. Montgomery HE. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? *Pediatrics*. 2004; 114: 941-947
109. Papille LA. Burstein J. Bursten R. Koffler H : Incidence and evolution of the subependymal intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 grams. *J pediatr*. 1978; 92: 529-534
110. Blaymore-Bier J. Pezzulla J. Kim E. Oh W. Garcia-Coll C. Vohr BR. Outcome of extremely low birth-weight infants between 1980 and 1990. *Acta Paediatr*. 1994; 83: 1244-1248.
111. Tsuji M. Saul LP. du Plessis A. Eichenwald E. Sobh J. Crocker R. et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics*. 2000; 106: 625-632
112. Volpe JJ. Kinney HC. Jensen FE. Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29: 423-440
113. Baud O, Grene AE, Li J, Wang H, Volpe JJ, Rosenberg PA. Glutathione peroxidase-catalase cooperativity is required for resistance to hydrogen peroxide by mature rat oligodendrocytes. *J Neurosci*. 2004 ; 24: 1531-1540
114. Petra SH. Gressens P. White Matter Damage and Encephalopathy of Prematurity, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition Elsevier Mosby 2010: 917-935
115. Edwards MS. Postnatal Bacterial Infection Fanaroff and Martin s Neonatal-Perinatal Medicine 9th Edition Elsevier Mosby 2010: 793-830
116. Edwards MS, Baker CJ, Sepsis in the newborn. In:Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's infectious diseases of children (11 th ed)*. St.Louis: Mosby 2004; 545-561
117. Osrin D. Vergnano S. Castello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217-224
118. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959
119. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (3suppl): 45-49
120. Garne JS. Jarvis WR. Emoni TG. Horan TC. Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1988; 16: 128-140

121. Tollner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Eur J Pediatr.* 1982; 138: 331-338
122. Santana Reyes C. Garsia Munoz F. Reyes D. Gonzalez G. Dominquez C. Domenech E. Role of cytokines (interleukin-1 β ,6,8,tumor necrosis factor alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 221-227
123. Haque KH. Pammi M. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates *The Cochane Collaboration.* 2011;5:CD004205
124. The INIS Collaborative Group Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1201-1211
125. Cheeseman KH. Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993; 49: 481-493
126. Gutteridge JM. Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999; 55: 49-75
127. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41: 1819-1828
128. Valko M. Leibfriz D. Monocol J. Corinin M. Mazur M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 44-84
129. Clarkson MP. Thompson SH. Antioxidant: what role do they play in physical and health? *The Am J Clin Nutr* 2000; 72: 637-646
130. Bulkley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticulo endothelial function. *Lancet* 1994; 344: 934-936
131. Liochey SI. Fridovich I. Superoxide and nitric oxide: consequences of varying rates of production and consumption: a theoretical treatment. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 137-141
132. Babior BM. Lambeth JD. Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys.* 2002; 397: 342-344
133. Reilly PM. Schiller IJ. Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites *Am J Surg.* 1991; 161: 488-503
134. Lee JW. Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23: 161-166

135. Liu Y. Jiang Y. Wu A. Chen S. Zhang Y. Liu M. et al Prognostic significance of serum antioxidant parameters in immunocompetent patients with cryptococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Mar 6. [Epub ahead of print]
136. Schulpis KH. Papastamataki M. Stamou H. Papassotiriou I. Margeli A. The effect of diet on total antioxidant status, ceruloplasmin, transferrin and ferritin serum levels in phenylketonuric children. *Acta Paediatr*. 2010; 99: 1565-1570
137. Miller N.J., Rice-Evans, C.A. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods in Enzymol*. 1994; 234: 279-293
138. Benzie IFF. Strain JJ. Ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*. 1996; 239: 70-76
139. Spatling L. Fallenstein F. Huch A. Rooth G. The variability of cardiopulmonary adaptation to pregnancy at rest and during exercise. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99: 1-40
140. Halliwell B. Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in the human disease: an overview. *Methods Enzymol*. 1990; 186: 1-85
141. Widsom SJ. Wilson SR. McKillop JR. Walker JJ. Antioxidant in normal pregnancy and in pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 6: 1701-1705
142. Wals SW. Wang Y. Secretion of lipid peroxide by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 1462-1466
143. Wang Y. Walsh SH. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Invest*. 1996; 3: 179-184
144. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn. *Biol Neonate*. 2005; 88: 228-236
145. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidant, and the 'oxygen radical disease of prematurity'. *Am J Dis Child* 1998; 142: 1341-1344
146. Elias JA. Homer RJ. Hamid Q. Lee CG. Chitinases and chitinase-like proteins in T(H)2 inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 497-500
147. Renkema GH. Boot RG. Muijsers AO. Donker-Koopman WE. Aerts JM. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins. *J Biol Chem*. 1995; 270: 2198-2202
148. Bussink AP. Speijer D. Aerts JM. Boot RG. Evolution of mammalian chitinase(-like) members of family 18 glycosyl hydrolases. *Genetics*. 2007; 177: 959-970

149. Funkhouser JD. Aronson NN Jr. Chitinase family GH18: evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family. *BMC Evol Biol.* 2007; 7: 96
150. Fusetti F.von Moeller H. Houston, D. Rozeboom HJ., Dijkstra BW. Boot RG. et al., Structure of human chitotriosidase. Implications for specific inhibitor design and function of mammalian chitinase-like lectins. *J Biol Chem.* 2002; 277: 25537-25544
151. Hollak CE. van Weely S. van Oers MH. Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994; 93: 1288-1292
152. Boot RG. Renkema H. Strijland A. van Zonneveld AJ. Aerts JMFG. Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrofages. *J Biol Chem.* 1995; 270: 26252-26256
153. Malaguarnera L. Chitotriosidase: the yin and yang. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63: 3018-3029
154. Boot RG. Renkema GH. Verhoek M. Strijland A. Bliet J. de Meulemeester T M. et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 25680–25685
155. Chou YT. Yao S. Czerwinski R. Fleming M. Krykbaev R. Xuan D et al. Kinetic characterization of recombinant human acidic mammalian chitinase. *Biochemistry.* 2006; 45: 4444- 4454
156. Malaguarnera L. Musumeci M. Licata F. Di Rosa M. Messina A. Musumeci S. Prolactin induces chitotriosidase gene expression in human monocyte-derived macrophages. *Immunol Lett.* 2004; 94: 57-63
157. Malaguarnera L. Musumeci M. Di Rosa M. Scuto A. Musumeci S. Interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide promote chitotriosidase gene expression in human macrophages. *J Clin Lab Anal.* 2005; 19: 128-132
158. Van Eijk M. van Roomen CPI. Renkema GH. Bussink AP. Andrews L. Blommaert EF et al. Characterization of human phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int. Immunol.* 2005; 17: 1505–1512
159. Boot R.G. Blommaert EF. Swart E. Ghauharali-van der Vlugt K. Bijl N. Moe C. Et al. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J Biol Chem.* 2001; 276: 6770-6778

160. Labadaridis I. Dimitriou E. Theodorakis M. Kafalidis G. Velegraki A. Michelakakis H. Chitotriosidase in neonates with fungal and bacterial infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 531-532
161. Choi EH. Zimmerman PA. Foster CB. Zhu S. Kumaraswami V. Nutman TB. et al. Genetic polymorphisms in molecules of innate immunity and susceptibility to infection with *Wuchereria bancrofti* in South India. *Genes Immun.* 2001; 2: 248-253
162. Artieda M. Cenarro A. Ganan A. Jerico I. Gonzalvo C. Casado JM. et al. Serum chitotriosidase activity is increased in subjects with atherosclerosis disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1645-1652
163. Korolenko TA. Djanayeva SJ. Falameyeva OV. Wevers RA. Filjushina EE. Buzueva II. Chitotriosidase as a new marker of macrophage stimulation in a tumor model treated with cyclophosphamide and Ukrain. *Drugs Exp Clin Res.* 2000; 26: 279-283
164. Hashimoto S. Suzuki T. Dong HY. Yamazaki N. Matsushima K. Serial analysis of gene expression in human monocytes and macrophages. *Blood.* 1999; 94: 837–844
165. Lauw FN. te Velde AA. Dekkers PE. Speelman P. Aerts JM. Hack CE. et al. Activation of mononuclear cells by interleukin-12: an in vivo study in chimpanzees. *J. Clin. Immunol.* 1999; 19: 231–232
166. Michelakakis H. Dimitriou E. Labadaridis I. The expanding spectrum of disorders with elevated plasma chitotriosidase activity: an update. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27: 705-706
167. Isman F. Hobert JA. Thompson JN. Natowicz MR. Plasma chitotriosidase in lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta.* 2008; 387: 165-167
168. Barone R. Di Gregorio F. Romeo MA. Schiliro G. Pavone L. Plasma chitotriosidase activity in patients with β -thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 1999; 15: 1–8
169. Boot RG. van Achterberg TA. van Aken BE. Renkema GH. Jacobs MJ. Aerts JM. et al. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 687-694
170. Artieda M. Cenarro A. Ganan A. Lukic A. Moreno E. Puzo J. et al. Serum chitotriosidase activity, a marker of activated macrophages, predicts new

- cardiovascular events independently of C-reactive protein. *Cardiology*. 2007; 108: 297-306
171. Grosso S. Margollicci MA. Bargagli E. Buccoliero R. Perrone A. Galimberti D. et al. Serum levels of chitotriosidase as a marker of disease activity and clinical stage in sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 57-62
 172. Brunner J. Scholl-Bürgi S. Zimmerhackl LB. Chitotriosidase as a marker of disease activity in sarcoidosis. *Rheumatol Int*. 2007; 27: 1171-1172
 173. Bouzas L. San Jose E. Tutor JC. Chitotriosidase activity in pleural effusions. *Clin Lab*. 2007; 53: 449-452
 174. Sotgiu S. Barone R. Arru G. Fois ML. Pugliatti M. Sanna A. et al. Intrathecal chitotriosidase and the outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12: 551-557
 175. Barone R. Simpoire J. Malaguarnera L. Pignatelli S. Musumeci S. Plasma chitotriosidase activity in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Chim Acta*. 2003; 331: 79-85
 176. Yalaz M. Arslan MT. Çoşar H. Akisu M. Kültürsay N. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skrolama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAPPE-II *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 1-7
 177. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 17-21
 178. Brito AS. Matsuo T. Gonzalez MR. de Carvalho AB. Ferrari LS. CRIB score. birth weight and gestational age in neonatal mortality risk evaluation. *Rev Saude Publica*. 2003; 37: 597-602
 179. Horbar JD. McAuliffe TL. Adler SM. Albersheim S. Cassady G. Edwards W. et al. Variability in 28-day outcomes for very low birth weight infants. An analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 1988; 82: 554-559
 180. Richardson DK. Gray JE. McCormick MC. Workman K. Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993; 91: 617-623
 181. Richardson DK. Phibbs CS. Gray JE. McCormick MC. Workman-Danials K. Goldmann DA Birthweight and illness severity: independent predictors of neonatal-mortality. *Pediatrics*. 1993; 91: 969-975

182. Richardson DK. Corcoran JD. Escobar GJ. Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001; 138: 92-100
183. Buege JA. Aust SD. Microsomal Lipid Peroxidation Methods *Enzymol*. 1978; 52: 302-310
184. Re R. Pellegrini N. Proteggente A. Pannala A. Yang M. Rice Evens C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biol Med*. 1999; 26: 1231-1237
185. Pulido R. Bravo L. Saura Calixto F. Antioksidant activity of dietary phyphenols as determined by a modified FRAP assay. *J Agric Food Chem*. 2000; 48: 3396-3402
186. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend or foe. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 598-625
187. Cai CL. Zhou X. Zhao L. Yao XJ. Tu JC. Zheng F. et al Optical detection of plasma chitotriosidase activity in healthy Chinese children using fluorescence spectrophotometry. *Clin Chim Acta*. 2007; 379: 134–138
188. Ahmed MN, Suliman HB, Folz RJ, et al. Extracellular superoxide dismutase protects lung development in hyperoxia-exposed newborn mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 400–405
189. Negi R. Pande D. Kumar A. Khanna RS. Khanna HD. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and antioxidant capacity in the cord blood of preterm low birth weight neonates *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011:Nov 21. Epub ahead of print
190. Frank L. Groseclose EE. Preparation for birth into an O₂-rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatr Res*. 1984; 18: 240–244
191. Ahmed MN. Suliman HB. Folz RJ. Nozik-Grayck E. Golson ML. Mason SN. et al. Extracellular superoxide dismutase protects lung development in hyperoxia-exposed newborn mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 400–405
192. Qanungo S. Mukherjea M. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol Cell Biochem*. 2000; 215: 11–19
193. Land SC. Oxygen-sensing pathways and the development of mammalian gas exchange. *Redox Rep*. 2003; 8: 325–340

194. Lindeman JHN. van Zoeren-Grobbe D. Schrijver J. Speek AJ. Poorthuis BJHM, Berger HM. The total free radical trapping ability of cord blood plasma in preterm and term babies. *Pediatr Res.* 1989; 26: 20-24
195. Gopinathan V. Miller NJ. Milner AD. Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett.* 1994; 349: 197-200
196. Miller NJ. Rice-Evans C. Davies MJ. Gopinathan V. Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status of premature neonates. *Clin Sci.* 1993; 84: 407-412
197. Rogers S. Witz G. Anwar M. Hiatt M. Hegyi T. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154: 544-548
198. Labadaridis I. Dimitriou E. Theodorakis M. Kafalidis G. Serial chitotriosidase activity estimations in neonatal systemic candidiasis. *Acta Paediatr* 1998; 87: 605
199. Weinberger B. Nisar S, Anwar M, Ostfeld B. Hegyi T. Lipid peroxidation in cord blood and neonatal outcome. *Pediatr Int.* 2006; 48: 479–483
200. Dizdar EA. Uras N. Oguz S. Erdevi O. Sari FN. Aydemir C et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status after surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48: 462–467
201. Bonnard A. Zamakhshary M. Ein S. Moore A. Kim PCW. The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension (SNAPPE II) in perforated necrotizing enterocolitis: could it guide therapy in newborns less than 1500 g? *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 1170-1174
202. Winterbourn CC. Chan T. Buss IH. Inder TE. Mogridge N. Darlow BA. Protein carbonyls and lipid peroxidation products as oxidation markers in preterm infant plasma: associations with chronic lung disease and retinopathy and effects of selenium supplementation. *Pediatr Res.* 2000; 48: 84–90
203. Falciglia HS. Johnson JR. Sullivan J. Hall CF. Miller JD. Riechmann GC. et al Role of antioxidant nutrients and lipid peroxidation in premature infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* 2003; 20: 97-102

204. Moison RMW. Haasnoot AA. van Zoeren-Grobbe D. Berger HM. Plasma proteins in acute and chronic lung disease of the newborn. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25: 321-328
205. Nassi N. Ponziani V. Becatti M. Galvan P. Donzelli G. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int.* 2009; 51:183-187
206. Aydemir C. Dilli D. Uras N. Ulu HO. Oguz SS. Erdevi O. Dilmen U. Total oxidant status and oxidative stress are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2011; 46: 2096-2100
207. Inder TE. Darlow BA. Sluis KB. Winterbourn CC. Graham P. Sanderson KJ. Taylor BJ. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in the very low birthweight infant. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1116-1122
208. Drury JA. Nycyk JA. Baines M. Cooke RW. Does total antioxidant status relate to outcome in very preterm infants? *Clin. Sci.* 1998; 94: 197 – 201
209. Wijnberger LDE. Krediet T.G. Visser GHA. van Bel F. Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Human Development.* 2003; 71: 111 –116
210. Egberts J. Krediet TG. Wijnberger LDE. van Bel F. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) in the early neonatal period in infants suffering from respiratory distress syndrome and in premature “small for gestational age” infants. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000; 24: S69
211. Carvalho PR. Moreira ME. Sa RA. Lopes LM SNAPPE-II application in newborns with very low birth weight: evaluation of adverse outcomes in severe placental dysfunction. *J Perinat Med.* 2011; 39: 343-347
212. Dammann O. Naples M. Bednarek F. Shah B. Kuban KC. O'Shea TM. et al. ELGAN Study Investigators. SNAP-II and SNAPPE-II and the risk of structural and functional brain disorders in extremely low gestational age newborns: the ELGAN study. *Neonatology.* 2010; 97: 71-82
213. Fortes Filho JB. Dill JC. Ishizaki A. Aguiar WW. Silveira RC. Procianny RS. Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II as a predictor of retinopathy of prematurity: study in 304 very-low-birth-weight preterm infants. *Ophthalmologica.* 2009; 223: 177-182
214. Gitto E. Pellegrino S. D'Arrigo S. Barberi I. Reiter RJ. Oxidative stress in resuscitation and in ventilation of newborns. *Eur Respir J.* 2009; 34: 1461–1469

215. Strange RC. Cotton W. Fryer AA. Jones P. Bell J. Hume R. Lipid peroxidation and expression of copper-zinc and manganese superoxide dismutase in lungs of premature infants with hyaline membrane disease and bronchopulmonary dysplasia. *J Lab Clin Med.* 1990; 116: 666-673
216. Yigit S . Yurdakok M . Kilinc K . Oran O . Erdem G. Tekina LPG . Serum malondialdehyde concentration as a measure of oxygen free radical damage in preterm infants. *Turk J Pediatr.* 1998; 40: 177–183
217. van Zoeren-Grobbe D. Lindeman JHN. Houdkamp E. Moison RMW. Wijnen JT. Berger HM. Markers of oxidative stress and antioxidant activity in plasma and erythrocytes in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1356-62

ÖZET

Prematüre Bebeklerde Antioksidan Kapasite ve Kitotriozidaz Düzeylerinin Neonatal Prognozla İlişkisi

Giriş ve Amaç

Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantajlı olarak hem yüksek konsantrasyonda oksijenle karşılaşma hem de bununla ilişkili olacak şekilde daha fazla ve abartılı reaktif oksijen/reaktif nitrojen ürünleri üretimi sonucunda oksidan strese belirgin bir artış vardır. Belki de bunlardan daha önemli olarak oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarda yetersizlik vardır.

Kitotriozidaz çeşitli uyarılara karşı başlıca makrofajlar tarafından salgılanan, vücuttaki biyolojik rolü ve fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamış bir enzimdir. Aktive makrofajlardan salgılanması nedeniyle inflamatuvar bir protein olduğu da düşünülmektedir.

Çalışmamızda prematüre bebeklerde oksidan ve antioksidan kapasite, makrofaj aktivasyonu ile neonatal prognoz ve mortalite ile ilişkisini göstermek amaçlanmıştır. Yukarıda sözü edilen kitotriozidaz enziminin neonatal dönemdeki seyri ve prognoz ilişkisini ortaya koyan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmanın prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbidite ile oksidan stresin ve makrofaj aktivasyonunun ilişkisini açıklamaya katkıda bulunacağı düşünüldü.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 32 gestasyonel hafta ve altında doğup yenidoğan yoğun bakıma yatan ve ailesi tarafından çalışmaya katılım onayı verilen 35 bebek çalışmaya alındı. Ayrıca 79 sağlıklı term ve gestasyonel haftası 33-37 arası prematüre kontrol grubu bebekten kordon kanı örnekleri çalışmaya alındı.

Oksidan stres belirteci olarak TBARS, antioksidan kapasite olarak TEAC, FRAP, MPO, makrofaj aktivasyonunun göstergesi olarak kitotriozidaz enzimi çalışıldı. Prematüre bebekler neonatal prognoz için komorbid hastalıklar (BPD, NEK, PDA, ROP, İVK) açısından izlendi. Ayrıca tüm bebeklerin klinik durumları SNAPPE-II skoru ile noninvaziv olarak değerlendirildi.

Sonuçlar:

Gestasyonel haftası 32 ve altında (ortalama 28.85 ± 2.13 hafta) doğan 35 bebek ile 33-37 hafta (ortalama 35.19 ± 1.02 hafta) arasında doğan 26 bebek ve term (ortalama 38.86 ± 0.68 hafta) 53 bebek olmak üzere 114 bebeğin kord kanı oksidan stres ve antioksidan kapasiteleri karşılaştırıldı. 32 hafta ve altında doğan bebeklerde TBARS düzeyleri diğer gruplardan anlamlı yüksek ve gebelik yaşı ile ters korele idi. Hepsi antenatal steroid almış olan bu grup bebeklerde TEAC ve MPO düzeyleri ise diğer gruplarla benzer ve hatta FRAP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek idi. Kitotriozidaz düzeyleri ise 32 haftadan küçük bebeklerin kord kanlarında diğer gruplardan düşük idi.

Ayrıca gestasyonel haftası 32 hafta altındaki bebeklerde kord, 3. saat, 24. saat, 72. saat, 7. gün, 14. gün ve 36. haftada ardışık olarak bu parametreler değerlendirildi. TBARS düzeyleri, neonatal dönemde kaybedilen bebeklerde genelde yaşayanlardan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık yalnızca kord kanı ve yaşamın 72. saatinde belgindi. Ölen bebeklerde TEAC düzeyleri 24. saat ve 7. günde anlamlı olacak şekilde düşük fakat MPO düzeyleri 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek idi. Makrofaj aktivitesi ile mortalite arasında ise kitotriozidaz düzeylerindeki benzerlik nedeniyle ilişki bulunmadı. SNAPPE-II skor yüksekliği her ölçüm döneminde ölen bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi.

NEK, PDA, İVK, BPD, ROP gibi komorbid hastalığı olan bebeklerde olmayanlara göre TBARS , MPO ve kitotriozidaz düzeyleri benzer iken FRAP düzeyleri yaşamın 7. gününde yüksek, TEAC düzeyleri ise aksine 24.saat ve 7. günde anlamlı olacak şekilde düşüktü. Böylelikle TBARS düzeyleri benzer görünse de total antioksidan kapasitede azalma varlığı ile dolaylı olarak bu bebeklerde oksidan stresin varlığı gözlemlendi. Kitotriozidaz düzeylerinin komorbid hastalıklarda artmış olması ile birlikte bu grupta makrofaj aktivasyonunun daha belirgin olduğu düşünüldü. SNAPPE-II skor yüksekliği her ölçüm döneminde komorbid hastalığı olan bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi.

İnvaziv yöntemlerle ventile edilen bebeklerde, ventile edilmeyen ve noninvaziv ventilasyon yapılan bebeklere göre TBARS, FRAP düzeyleri benzer, diğer gruplara göre 24. saatte anlamlı olacak şekilde TEAC düzeyleri daha düşük. MPO düzeyleri ise daha yüksek bulundu. Kitotriozidaz düzeyleri ise invaziv ventile edilen hastalarda 24. saatten itibaren yüksek seyretse de istatistiksel anlamlılık sadece 72. saatte

belirgindi. SNAPPE-II skor yüksekliği ise yaşamın 14. gününe kadar her ölçüm döneminde invaziv solunum desteği olanlarda beklenildiği üzere hastalığın ağırlığını gösterecek şekilde yüksekti.

Yorum:

Bu sonuçlarla; perinatal dönemde prematüre bebeklerin mortaliteyi ve komorbiditeyi arttırma olasılığı olan ciddi bir oksidan stresle mücadele ettikleri ve sınırlı antioksidan sistemin özellikle antenatal steroid uygulaması ve noninvaziv ventilasyon gibi desteklerle bu stresle başedebileceği d ş n ld . İnvaziv ventilasyonun ayrıca makrofaj aktivasyonu ve nötrofil aktivasyonunu arttırarak komorbid hastalıklar açısından risk oluşturabileceği g zlendi. SNAPPE-II skorunun da yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklerin takibinde, mortalite ve morbiditelerin  n g r lmesinde kullanılabileceği d ş n ld .

Anahtar kelimeler: Prematüre, oksidan, antioksidan, kitotriozidaz, prognoz

SUMMARY

Association of Neonatal Prognosis with Antioxidant Capacity and Chitotriosidase Levels in Premature Infants

Introduction and Aim

There is a marked increase in oxidant stress among premature infants, as different and disadvantaged compared to other age groups, secondary to exposure to high levels of oxygen and to exaggerated overproduction of reactive oxygen/reactive nitrogen products. More important than that, the mechanisms responsible for the removal of oxidant stress products (antioxidant defense) is insufficient.

Chitotriosidase is an enzyme, which the biological role and functions are not elucidated, secreted primarily by macrophages secondary to a variety of stimuli. It is also considered as an inflammatory protein because of its secretion from macrophages.

In our study, we aimed to demonstrate the relation between oxidant and antioxidant capacity, macrophage activation with neonatal prognosis and mortality among premature infants. There is no literature during neonatal period showing the levels of chitotriosidase and its relation with prognosis. This study may contribute to explain the connection between oxidant stress, macrophages and neonatal morbidity, mortality among premature infants.

Material and method

A total number of 35 premature infants hospitalized in Ege University Faculty of Medicine NICU with a gestational age of ≤ 32 weeks were included to the study. Written informed consent was taken from all the families. Also cord blood samples of 79 healthy term and preterm infant with gestational age of 33-37 weeks were enrolled into the study as the control group.

TBARS levels as a indicator of oxidant stress, TEAC, FRAP, MPO for antioxidant capacity and chitotriosidase enzyme as an indicator for macrophage activation were analyzed. Premature infants were screened for comorbid diseases (BPD, NEC, ROP, IVH) affecting neonatal prognosis. Also, the clinical situation of all the infants were evaluated noninvasively by SNAPPE-II scoring.

Results

Oxidant stress and antioxidant capacity were compared in cord blood samples of totally 114 infants as groups: 35 infants with a gestational age of <32 weeks (mean 28.85 ± 2.13 weeks), 26 infants with a gestational age of 33-37 weeks (mean 35.19 ± 1.02 weeks) and 53 term infants (mean 38.86 ± 0.68 weeks). TBARS levels of the infants with a gestational age of 32 weeks were significantly higher than the other groups and were inversely correlated with the gestational age of this group. Antenatal steroid treatment was given to all the infants in this group and the TEAC and MPO levels were similar to the other groups while FRAP levels were significantly higher. Cord blood chitotriosidase levels of this group were lower than the other groups.

Also consecutive parameters of infants with a gestational age of <32 weeks were evaluated at birth from cord blood, at 3rd hour, 24th hour, 72th hour, day 7, day 14 and at 36 weeks of age. Although TBARS levels were higher in infants who died during the neonatal period compared to the patients who survived, statistical significance was only detected at birth and 72th hour. TEAC levels of 24th hour and day 7 were significantly lower in patients who died and MPO levels of 24th hour were significantly higher. There was no relation between macrophage activity and mortality because of similar chitotriosidase levels. SNAPPE-II scores were significantly higher at all time intervals among the infants who died.

The FRAP levels of infants with comorbidities such as NEC, PDA, IVH, BPD, ROP were significantly higher at day 7, TEAC levels were significantly lower at 24th hour and day 7, while the chitotriosidase levels were similar compared to the infants without comorbidities. Therefore, although the TBARS levels seem to be similar, presence of oxidant stress was observed in these infants because of the decrease in total oxidant capacity. With high levels of chitotriosidase levels in comorbid diseases, macrophage levels were thought to be more significant in this group. SNAPPE-II scores were significantly higher at all time intervals among the infants with comorbid problems.

TBARS and FRAP levels of infants, ventilated with invasive methods, were similar to the infants non ventilated or non invasively ventilated. Also the TEAC levels of this group were significantly lower than the other groups at 24th hour while MPO levels were higher. Although chitotriosidase levels were high after 24th hour among infants ventilated with invasive methods, statistical significance was only detected at

the 72 hour. SNAPPE-II scores were high at all measurement intervals until day 14 among infants with invasive respiratory support, showing the severity of the disease as expected.

Conclusion

Premature infants fight with oxidant stress during perinatal period which can increase the mortality and comorbidity, but these infants' limited antioxidant system may deal with this stress with the help of supports such as antenatal steroid administration and noninvasive ventilation. Invasive ventilation may create a risk for comorbid diseases by increasing macrophage activation and neutrophil activation. SNAPPE-II scoring may be used for the follow up of premature infants in newborn intensive care units and for predicting neonatal mortality and morbidity.

Key words: Premature, oxidant, antioxidant, chitotriosidase, prognosis

EKLER



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/
Karar No:11-9/16

00001153 /470

30 EYL 2011

Sayın
Doç. Dr. Mehmet YALAZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Prematüre Bebeklerde Antioksidan Kapasite ve Kitotriozidaz Düzeylerinin Neonatal Prognozla İlişkisi**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili yönerge gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, 7 gün içinde Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin Bilimsel Araştırmalar Proje Fonu tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Kaan KAVAKLI
Başkan

EK: İlgili Etik Kurul Kararı



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-
	PROTOKOL ADI	Prematüre Bebeklerde Antioksidan Kapasite ve Kitotriozidaz Düzeylerinin Neonatal Prognozla İlişkisi.
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ ADI	Doç. Dr. Mehmet YALAZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	EÜTF. Neonatoloji BD.
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	-
	FAZİ	İlaç Dışı

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
-------------------------------	--	-------------------------------------	--	---------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / Değişiklik No. Su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	16.08.2011 / Ver. No. 1	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	30.05.2011 / Ver. No. 1	Türkçe
	OLGU RAPOR FORMU	20.09.2011	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 11-9/16	Tarih : 29.09.2011
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda adı geçen araştırmaya başlanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı / Adı / Soyadı, EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kaan KAVAKLI Başkan	Çocuk Sağlığı Hst. ve Çocuk Kan Hst	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hst. AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Hayriye ELBİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E. Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	EÜ. Eczacılık Fakültesi AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Yüksek Okulu AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Zeki KARASU Üye	İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU Üye	Patoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Yasemin AKÇAY Üye	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
15	03.11.2010/04	31/84



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar No : 11-9/16				
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Yrd. Doç. Dr. Timur KÖSE Üye	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Av. Özge TÜRKÖĞLU Üye	Avukat	EÜ. Döner Sermaye İşletme Müdürlüğü Hukuk Bürosu	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Raportör	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	<i>[Signature]</i>

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma



Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 15	Rev. Tarihi / No.su: 03.11.2010/04	Sayfa 32/84
----------------------------------	------------------	---------------------------------------	----------------

PREMATURE BEBEKLERDE ANTIOKSIDAN KAPASİTE VE KİTOTİROİDAZ DÜZEYLERİNİN NEONATAL PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ ARAŞTIRMASI OLGU RAPOR FORMU	
OLGU NO:	AD/SOYAD (başharfleri)/...../.....

Formun doldurulduğu tarih / /200		Protokol		
Doğum tarihi		Gestasyonel yaş		Cinsiyet
Anne ile ilgili bilgiler				
Anne adı soyadı		Telefon: (ev & cep) ()		İl/İlçe:
Anne TC kimlik no		()		
Yaşı:		Eğitim durumu:		Mesleği:
Gravida:	Abortus:	Yaşayan	Yenidoğan Döneminde ölüm:	Akraba evliliği ☐ var ☐ yok
Para:	Kürtaj:	Ölüm:	Ailede anomali	☐ var ☐ yok
Son gebelik ile ilgili bilgiler				
Aşağıdakilerden mevcut olanları işaretleyiniz:		☐ uteroplasental yetmezlik ☐ Sigara (miktarı) ☐ Alkol (miktarı) ☐ x-ray ☐ Koryoamnionit ☐ Kalp hastalığı ☐ Anemi ☐ Otoimmün hastalık ☐ İdrar yolu enfeksiyonu		Annenin kullandığı ilaçlar ve süresi:
☐ kronik hipertansiyon ☐ preeklampsi ☐ eklampsi ☐ abruptio plasenta ☐ plasenta previa ☐ gestasyonel DM ☐ DM				
Annenin diğer sağlık sorunları: ☐ yok ☐ var, lütfen belirtiniz:				
Antenatal kanama ☐ yok ☐ var, zamanı.....		Serkilaj ☐ yok ☐ var, zamanı.....		Düzenli izlem: ☐ var ☐ yok
Erken doğum tehdidi ☐ yok ☐ var, zamanı.....		Tokoliz ☐ yok ☐ var, kullanılan ajan:		
Erken membran ruptürü ☐ yok ☐ var, zamanı.....		Hospitalizasyon ☐ yok ☐ var, süresi		
Antenatal steroid ☐ yok ☐ var, kaç doz?.....Son doz doğumdan kaç saat önce?				
Antenatal steroid ☐ yok ☐ var, eksik kür ☐ var, tam kür (4 doz tamam)				
Üçlü ya da ikili test: ☐ yok ☐ var, normal ☐ var, anormal:		Amniosentez/KVS: ☐ yok ☐ var, normal ☐ var, anormal:		3. düzey USG: ☐ yok ☐ var, normal ☐ var, anormal:
Amniotik sıvı volumü: ☐ normal ☐ oligohidramnios ☐ polihidramnios		Doppler USG sonucu: ☐ yok ☐ var, normal ☐ var, anormal:		Fetal EKO: ☐ yok ☐ var, normal ☐ var, anormal:

20.09.2011

İnfertilite tedavisi: ☐ var ☐ yok		
İnfertilite tedavisi var ise yapılan uygulama:(birden fazla uygulama gerçekleştirilmiş ise lütfen belirtiniz) ☐ over stimülasyonu ☐ IVF ☐ ICSI (İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu) ☐ OVUM DONASYONU ☐ GIFT (Gamet İntra Fallopian Transfer) ☐ ZIFT (Zygote İntra Fallopian Transfer) ☐ Diğer (lütfen belirtiniz)		
Sosyal Güvence: ☐ Ücretli ☐ SGK ☐ Özel sigorta		
Yardımlı üreme tekniğinin uygulandığı merkez		
Gebelik takibinin yapıldığı merkez		
İsteğe rağmen çocuk sahibi olunamamış süre (yıl)		
İnfertilite nedeni		
☐ Maternal, açıklayınız	☐ Paternal, açıklayınız	☐ Her ikisi de, açıklayınız
Başarısız yardımlı üreme tekniği deneme sayısı		
Yardımlı üreme tekniği ile sahip olunmuş bebek sayısı		
Son denemede fetus sayısı		
İntrauterin redüksiyon: ☐ yok, ☐ var, zamanı (hafta)		
Spontan kayıp: ☐ yok, ☐ var, zamanı (hafta)		
Annede atopi hikayesi ☐ var ☐ yok	Annede astım ☐ var ☐ yok	
Annede egzama ☐ var ☐ yok	Annede besin allerjisi ☐ var ☐ yok	
Annede saman nezlesi ☐ var ☐ yok	Annede sigara kullanımı ☐ var ☐ yok	
Baba ile ilgili bilgiler		
Yaşı:	Eğitim durumu:	Sağlık durumu:
Babada atopi hikayesi ☐ var ☐ yok	Babada astım ☐ var ☐ yok	
Babada egzama ☐ var ☐ yok	Babada besin allerjisi ☐ var ☐ yok	
Babada saman nezlesi ☐ var ☐ yok	Babada sigara kullanımı ☐ var ☐ yok	
Sigara		
Evde kim sigara içiyor? ☐ yok	☐ var, açıklayınız	
Evde toplam kaç kişi sigara içiyor?		
Evde toplam kaç paket/gün sigara içiliyor?		
Evin neresinde sigara içiliyor?		
Anne gebelikte sigara kullanmış mı?		

Bebekle ilgili neonatal bilgiler			
☐ tek ☐ ikiz ☐ üçüz ☐ diğer			
Doğum şekli: ☐ NSD ☐ C/S		☐ Acil ☐ Elektif	
Gestasyonel yaşı(SAT):		Gestasyonel yaşı(USG):	
Doğum ağırlığı: _____ gram		☐ AGA ☐ SGA ☐ LGA	
Apgar: 1': _____ 5': _____		Anestezi şekli ☐ genel, ☐ spinal, ☐ epidural Cinsiyeti: ☐ kız ☐ erkek Boyu: _____ Cm Baş çevresi: _____ Cm Persentil: _____ Persentil: _____	
Resüsitasyon ihtiyacı:			
☐ aspirasyon ☐ taktıl uyarı ☐ O2 ☐ PPV ☐ Entübasyon ☐ Kalp masajı ☐ İlaç			
Dismorfik özellik:		Konjenital anormali: (varsa lütfen belirtiniz)	
☐ yok ☐ var, belirtiniz:		☐ Kranial ☐ Kardiak ☐ Renal ☐ Ekstremiteler ☐ Diğer:	
Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı ☐ yok ☐ 1. Düzey ☐ 2. Düzey ☐ 3. Düzey			
Dış merkeze sevk ☐ yok, EÜTF'de izlendi ☐ var, belirtiniz.....			
Yenidoğan Yoğun Bakım İzlem Bilgileri			
-SADECE YBÜ'DE İZLENEN BEBEKLER İÇİN DOLDURULACAK-			
Perinatal asfiksi ☐ yok ☐ var		Surfaktan uygulaması ☐ yok ☐ var, sayı: _____ Zamanı: _____	
Ventilatör tedavisi ☐ yok ☐ var, süre: _____		CPAP tedavisi ☐ yok ☐ var, süre: _____	
Oksijen tedavisi ☐ yok ☐ var, süre: _____		Konjenital pnömoni ☐ yok ☐ var	
Pulmoner hemoraji ☐ yok ☐ var, süre: _____		Ventilatör ilişkili pnömoni ☐ yok ☐ var	
Steroid tedavisi başlanma zamanı		Kümülatif steroid dozu (mg/kg)	
Steroid kür sayısı		İnhale steroid kullanma süresi	
Klaritromisin kullanma süresi		BPD tanısı konulduğu dönemdeki maksimum eosinofil %:	
NEK ☐ yok ☐ var, evre:....		NEK cerrahisi ☐ yok ☐ var	
GÖRH ☐ yok ☐ var		GÖRH tedavisi ☐ yok ☐ var	
Hemodinamik anlamlı PDA ☐ yok ☐ var		PDA tedavisi ☐ yok ☐ var, sayı: _____ Ne ile ?	
Pulmoner HT ☐ yok ☐ var		Pulmoner HT tedavisi: ☐ yok ☐ Mg ☐ Sildefanil	

Formu dolduran araştırmacı:

İmza :

3

Prematüre Bebeklerde Antioksidan Kapasite Ve Kitotiroidaz Düzeylerinin Neonatal Prognoz İle İlişkisi Araştırması Olgu Rapor Formu
OLGUNO:

Sepsis ☐ yok ☐ var, klinik sepsis ☐ var, kanıtlanmış sepsis, üreyen mikroorganizma		Menenjit ☐ yok ☐ var, üreyen mikroorganizma	
0-3 gün sepsis ☐ yok ☐ var, klinik sepsis ☐ var, kanıtlanmış sepsis	3-7 gün sepsis ☐ yok ☐ var, klinik sepsis ☐ var, kanıtlanmış sepsis	>7 gün sepsis ☐ yok ☐ var, klinik sepsis ☐ var, kanıtlanmış sepsis	>21 gün sepsis ☐ yok ☐ var, klinik sepsis ☐ var, kanıtlanmış sepsis
Konvulziyon ☐ yok ☐ var, süre:		EEG patolojisi ☐ çekilmemiş ☐ çekilmiş, normal ☐ çekilmiş, anormal, açıklayınız:	
Antiepileptik tedavi ☐ yok ☐ var, ilaç tipi ve süre:			
İntraventriküler kanama ☐ yok ☐ var, derece:		PVL ☐ yok ☐ var	
ROP ☐ yok ☐ var, cerrahi (-) ☐ var, cerrahi (-)		ROP ☐ yok ☐ var, unilateral ☐ var, bilateral	
SOL GÖZ EVRE ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 A ☐ 4B PLUS hastalık ☐ yok ☐ var ROP ☐ yok ☐ var, cerrahi (-) ☐ var, cerrahi (-)		SAĞ GÖZ EVRE ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 A ☐ 4B PLUS hastalık ☐ yok ☐ var ROP ☐ yok ☐ var, cerrahi (-) ☐ var, cerrahi (-)	
BPD ağırlığının değerlendirilmesi: ☐ hafif ☐ orta ☐ ağır			
Gestasyonel yaş Değerlendirmenin yapılacağı zaman Hafif BPD Orta BPD Ağır BPD		<32 hafta SAT'a göre 36. haftada veya hastaneden çıkışta, hangisi daha erken gerçekleşirse oda havasında izlem < %30 > %30'un üzerinde olması ve/veya pozitif basınç uygulaması (PBV veya NCPAP)	
Minimal enteral beslenmeye başlanma zamanı:		Total enteral beslenmeye geçiş zamanı:	
Kranial MRI tetkikleri:			
Toraks HRCT tetkikleri:			
Taburculukta patolojik nörolojik bulgu: ☐ yok ☐ var, açıklayınız			
Taburculukta evde oksijen ihtiyacı: ☐ yok ☐ var, açıklayınız			
Taburculukta pulmoner hipertansiyon tedavisi: ☐ yok ☐ var, açıklayınız			
Hastanede yatış süresi		Tanı: ☐ Prematürite ☐ YDGT ☐ Konj.pnömoni ☐ Sepsis ☐ Hiperbilirubinemi ☐ Diğer:	
Tedavi maliyeti			
SONUÇ ☐ exitus ☐ taburcu			

Formu dolduran araştırmacı:

İmza :

4

Biyokimyasal analizler					
Göbek kordonu					
TBARS-nmol/mL	TEAC-mmol/mL	FRAP-mmol/mL	AOA-mmol/mL	Kitotirozidaz	MPO
Postnatal 3. saat					
TBARS-nmol/mL	TEAC-mmol/mL	FRAP-mmol/mL	AOA-mmol/mL	Kitotirozidaz	MPO
Solunum desteği ☐ yok, oda havasında ☐ küvöziçi O2 (konst: %.....) ☐ hood içi O2 (konst: %.....) ☐ Nazal CPAP: PEEP= cmH2O, FiO2=%..... ☐ Nazal PBV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ SIMV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ PTV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ HFOV: MAP= cmH2O, ΔP/amplitude= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%.....					
Klinik bulguları SNAPPE-2: Apne: ☐ yok ☐ var Septik görünüm: ☐ yok ☐ var					
Postnatal 24. saat					
TBARS-nmol/mL	TEAC-mmol/mL	FRAP-mmol/mL	AOA-mmol/mL	Kitotirozidaz	MPO
Solunum desteği ☐ yok, oda havasında ☐ küvöziçi O2 (konst: %.....) ☐ hood içi O2 (konst: %.....) ☐ Nazal CPAP: PEEP= cmH2O, FiO2=%..... ☐ Nazal PBV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ SIMV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ PTV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ HFOV: MAP= cmH2O, ΔP/amplitude= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%.....					
Klinik bulguları SNAPPE-2: Apne: ☐ yok ☐ var Septik görünüm: ☐ yok ☐ var					
Postnatal 72. saat					
TBARS-nmol/mL	TEAC-mmol/mL	FRAP-mmol/mL	AOA-mmol/mL	Kitotirozidaz	MPO
Solunum desteği ☐ yok, oda havasında ☐ küvöziçi O2 (konst: %.....) ☐ hood içi O2 (konst: %.....) ☐ Nazal CPAP: PEEP= cmH2O, FiO2=%..... ☐ Nazal PBV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ SIMV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ PTV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ HFOV: MAP= cmH2O, ΔP/amplitude= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%.....					
Klinik bulguları SNAPPE-2: Apne: ☐ yok ☐ var Septik görünüm: ☐ yok ☐ var					

Formu dolduran araştırmacı:

İmza :

5

Postnatal 7. gün					
TBARS-nmol/mL	TEAC-mmol/mL	FRAP-mmol/mL	AOA-mmol/mL	Kitotirozidaz	MPO
Solunum desteği ☐ yok, oda havasında ☐ küvöziçi O2 (konst: %.....) ☐ hood içi O2 (konst: %.....) ☐ Nazal CPAP: PEEP= cmH2O, FiO2=%..... ☐ Nazal PBV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ SIMV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ PTV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ HFOV: MAP= cmH2O, ΔP/amplitude= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%.....					
Klinik bulguları SNAPPE-2: Apne: ☐ yok ☐ var Septik görünüm: ☐ yok ☐ var					
Postnatal 14. gün					
TBARS-nmol/mL	TEAC-mmol/mL	FRAP-mmol/mL	AOA-mmol/mL	Kitotirozidaz	MPO
Solunum desteği ☐ yok, oda havasında ☐ küvöziçi O2 (konst: %.....) ☐ hood içi O2 (konst: %.....) ☐ Nazal CPAP: PEEP= cmH2O, FiO2=%..... ☐ Nazal PBV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ SIMV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ PTV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ HFOV: MAP= cmH2O, ΔP/amplitude= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%.....					
Klinik bulguları SNAPPE-2: Apne: ☐ yok ☐ var Septik görünüm: ☐ yok ☐ var					
Postkonsepsiyonel 36. hafta					
TBARS-nmol/mL	TEAC-mmol/mL	FRAP-mmol/mL	AOA-mmol/mL	Kitotirozidaz	MPO
Solunum desteği ☐ yok, oda havasında ☐ küvöziçi O2 (konst: %.....) ☐ hood içi O2 (konst: %.....) ☐ Nazal CPAP: PEEP= cmH2O, FiO2=%..... ☐ Nazal PBV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ SIMV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ PTV: PEEP= cmH2O, PIP= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%..... ☐ HFOV: MAP= cmH2O, ΔP/amplitude= cmH2O, Frekans=...../dk, FiO2=%.....					
Klinik bulguları SNAPPE-2: Apne: ☐ yok ☐ var Septik görünüm: ☐ yok ☐ var					

**Araştırmanın Adı : PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE
KİTOTRİOZİD AZ DÜZEYLERİNİN NEONATAL PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı zamanından erken doğan bebeklerde tedavi için verilmek zorunda kalınan oksijenin neden olduğu değişiklikleri ve erken doğum sonucu oluşan hastalıkların nedenini incelemektir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için bebeğinizin prematüre, yani 32. gebelik haftasından önce, doğmuş olması ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde yatırılarak izlenmiş olması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma dahilinde uygulanacak özel bir tedavi yoktur. Bebeğinize doğumdan itibaren zamanından erken doğan bebeklere uygulanacak standart takip ve tedaviler uygulanacaktır. Yani bu çalışma nedeni ile ek bir ilaç ya da tedavi uygulanmayacak, ek bir tetkik yapılmayacaktır. Bebek doğar doğmaz, anne karınıdaki oksijen miktarını ve etkilerini gösteren testler için bebekten ayrılan göbek kordonundan 2cc kan örneği alınacaktır. Daha sonraki günlerdeki oksijen etkilerini inceleyen tetkikler de; prematüre bebeklerin izlemleri sırasında yaşamının 3. saatte, 24 saatte, 72 saatte, 7.gün, 14.gün ve poskonsepsiyonel 36 GH sında alınan rutin kan örneklerinden artakalan 1,2 cc kan örneklerinden çalışılacaktır. Araştırma süresi 1 yıl olarak planlanmaktadır. Bebeğiniz oksijenin vücuttaki değişik organlardaki olası etkileri açısından taburcu olana kadar yakından takip edilecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak sizin yapmanız gereken herhangi bir şey yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre bebeğinizin taburcu edileceği güne kadar geçecek süredir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin bebeğiniz için beklenen herhangi bir tıbbi yarar yoktur. Bu çalışma sadece araştırma amaçlıdır, gönüllülerin doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değişmesi söz konusu değildir. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlargelecekte başka insanların yararına kullanılabilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu araştırmada bebeğinize herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Bu nedenle beklenen bir yan etki yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKİNCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ya da besin yoktur.

Tarih/ Versiyon: 30 Mayıs 2011/Versiyon1

İlaç Dışı Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu Form 17	Rev. Tarihi / No.su: 03.11.2010/EÜTF00	Sayfa 1/3
---	-----------------------	---	--------------

**Araştırmanın Adı : PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE
KİTOTRİOZİD AZ DÜZEYLERİNİN NEONATAL PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Bu çalışmada gönüllülerin yerine getirmeleri gereken herhangi bir sorumluluk olmadığından çalışmaya uygun şekilde dahil edilen olguların çalışmadan çıkarılmasını gerektirecek bir durum yoktur.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Bu çalışma kapsamında hastaların tedavisi ile ilgili bir girişim ya da değişiklik yapılmayacaktır. Çalışmaya dahil olan ya da olamayan tüm bebekler yenidoğan ünitesinde benzer şekilde izlenecektir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir tedavi ya da girişim söz konusu olmadığından herhangi bir zararlanma ön görülmektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0505-5251104 no.lu telefondan Dr Sezgin Güneş'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Tarih/ Versiyon: 30 Mayıs 2011/Versiyon1

İlaç Dışı Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu Form 17	Rev. Tarihi / No.su: 03.11.2010/EÜTF00	Sayfa 2/3
---	-----------------------	---	--------------

**Araştırmanın Adı : PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE
KİTOTRİOZİDAZ DÜZEYLERİNİN NEONATAL PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Tarih/ Versiyon: 30 Mayıs 2011/Versiyon1

İlaç Dışı Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu Form 17	Rev. Tarihi / No.su: 03.11.2010/EÜTF00	Sayfa 3/3
---	-----------------------	---	--------------