**T.C.**

**MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

# PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN ERKEN TANISINDA OKSİDATİF DENGENİN ROLÜ

**UZMANLIK TEZİ**

**İzel KUTLU CAN**

**Tez Danışmanı**

**Dr. Öğretim Üyesi Sema TANRIVERDİ**

**Manisa, 2022**

**T.C**

**MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

# PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN ERKEN TANISINDA OKSİDATİF DENGENİN ROLÜ

**UZMANLIK TEZİ**

**İzel KUTLU CAN**

**Tez Danışmanı**

**Dr. Öğretim Üyesi Sema TANRIVERDİ**

**Manisa, 2022**

## ÖNSÖZ / TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince sevgisini, sabrını, anlayışını ve bilgisini esirgemeyen, çalışkanlığına ve disiplinine hayran olduğum, her yönüyle örnek aldığım, tez sürecinde de desteğini daima hissettiğim, üzerimde büyük emekleri olan tez danışmanım, çok değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Sema TANRIVERDİ'ye,

Mesleki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, hekimlik sanatının inceliklerini öğreten başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özge YILMAZ olmak üzere tüm hocalarıma,

Çalışmamızın biyokimyasal analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye ve istatistiksel analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Mehmet ORMAN'a

Klinikte birlikte keyifle çalıştığım, yoğun asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim başta eşkıdemlerim olmak üzere güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve özverileri olan, her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiğim, hayattaki en büyük şansım olan annem Hatice KUTLU ve babam Halil İbrahim KUTLU'ya,

Bana inanan, güvenen ve gelecekte de meslektaşım olmasından gurur duyacağım canım kardeşim Mustafa Berkay KUTLU'ya,

Beraber yürüdüğümüz bu yolda bana her zaman güvenen, beni cesaretlendiren, sevgisini ve desteğini daima hissettiğim, yüzümdeki gülümse sebebi olan sevgili eşim İbrahim Alperen CAN'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ ..... 1

II. GENEL BİLGİLER ..... 4

II.1. Gebelikte hipertansif bozukluklar ..... 4

II.1.1. Gebelikte Hipertansif Bozuklukların Tanımları ..... 4

II.1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon ..... 4

II.1.1.2. Preeklampsi ..... 4

II.1.1.3. Eklampsi ..... 6

II.1.1.4. HELLP sendromu ..... 6

II.1.1.5. Kronik Hipertansiyon ..... 6

II.1.2. Preeklampsi için risk faktörleri ..... 7

II.1.3. Preeklampsi patofizyolojisi ..... 8

II.1.3.1. Anormal implantasyon ve vasküler remodelling ..... 8

II.1.3.2. Anjiyojenik Faktörlerdeki Dengesizlik ..... 9

II.1.3.3. Endotelyal Disfonksiyon ..... 10

II.1.4. Preeklampside Oksidatif Stres ..... 10

II.1.5. Preeklampsinin Fetal-Neonatal Sonuçları ..... 11

II.2. Prematüre Komplikasyonları ..... 11

II.2.1. Respiratuvar Distres Sendromu ..... 11

II.2.1.1. RDS İnsidansı ..... 12

II.2.1.2. RDS Patofizyolojisi ..... 12

II.2.1.3. RDS Klinik ..... 12

II.2.1.4. RDS Tanı ..... 13

II.2.1.5. RDS ve Antenatal Steroid Kullanımı ..... 13

II.2.1.6. RDS ve Surfaktan Tedavisi ..... 14

II.2.1.7. RDS ve Non-İnvaziv Solunum Desteği ..... 16
II.2.1.8. RDS ve İnvaziv Solunum Desteği ..... 17
II.2.1.9. RDS ve Oksidatif Stres ..... 17
II.2.2. Bronkopulmoner Displazi ..... 18
II.2.2.1. BPD Sınıflaması ..... 18
II.2.2.2. BPD İnsidansı ..... 20
II.2.2.3. BPD Patofizyolojisi ..... 20
II.2.2.4. BPD ve Koruyucu Solunum Destek Stratejileri ..... 20
II.2.2.5. BPD ve İlaç Tedavileri ..... 21
II.2.2.6. BPD ve Oksidatif Stres ..... 22
II.2.3. Nekrotizan Enterokolit ..... 23
II.2.3.1. NEK İnsidansı ..... 23
II.2.3.2. NEK Patofizyolojisi ..... 23
II.2.3.3. NEK Tanı ..... 24
II.2.3.4. NEK Sınıflaması ..... 24
II.2.3.5. NEK Tedavisi ..... 25
II.2.3.6. NEK ve Oksidatif Stres ..... 26
II.2.4. Prematüre Retinopatisi ..... 27
II.2.4.1. ROP İnsidansı ..... 27
II.2.4.2. ROP Risk Faktörleri ..... 27
II.2.4.3. ROP Patofizyolojisi ..... 28
II.2.4.4. ROP Sınıflandırma ..... 28
II.2.4.5. ROP Tarama ..... 29
II.2.4.6. ROP Tedavi ..... 29
II.2.4.7. ROP ve Oksidatif Stres ..... 30

II.2.5. İntraventriküler Kanama ..... 31
II.2.5.1. İVK İnsidansı ..... 31
II.2.5.2. İVK Patofizyolojisi ..... 31
II.2.5.3. İVK Risk Faktörleri ..... 32
II.2.5.4. İVK Klinik ..... 32
II.2.5.5. İVK Tanı ..... 33
II.2.5.6. İVK Sınıflama ..... 34
II.2.5.7. İVK Tedavi ..... 34
II.2.5.8. İVK ve Oksidatif Stres ..... 35
II.2.6. Patent Duktus Arteriosus ..... 36
II.2.6.1. PDA Patofizyolojisi ..... 36
II.2.6.2. PDA Risk Faktörleri ..... 37
II.2.6.3. PDA Klinik Bulguları ..... 37
II.2.6.4. PDA Tanısı ..... 38
II.2.6.5. PDA Tedavisi ..... 38
II.2.6.6. PDA ve Oksidatif Stres ..... 39
II.3. Preeklampsi, prematürite ve oksidatis stres ..... 39
II.4. Preeklampsi, prematürite ve DNA hasarı ..... 41
II.5. Preeklampsi, prematürite ve Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu (AOPPs) ..... 43
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... 44
III.1. Çalışma grubu ..... 44
III.2. Laboratuvar Analizi ..... 47
III.3. İstatistiksel Analiz ..... 48
IV. BULGULAR ..... 50

V. TARTIŞMA ..... 107
VI. LİMİTASYONLAR ..... 117
VII. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 118
VIII. ÖZET ..... 121
IX. İNGİLİZCE ÖZET ..... 123
X. EKLER ..... 125
X.1. EK-1 ..... 125
XI. KAYNAKLAR ..... 133

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1:Preeklampsi Tanı Kriterleri ..... 5

Tablo 2: Preeklampsi risk faktörleri..... 7

Tablo 3:Bronkopulmoner displazi sınıflandırması ..... 18

Tablo 4:Oksijen konsantrasyonuna dayalı NICHD kriterlerinin 2016 revizyonu ..... 19

Tablo 5:Prospektif NICHD çalışmasına göre tanı kriterlerinin 2019 revizyonu ..... 19

Tablo 6: Modifiye Bell Kriterleri ..... 25

Tablo 7: Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve KUS Bulguları ..... 34

Tablo 8:Kanada Konsensus Raporu'na göre GMK-İVK Sınıflaması .... 34

Tablo 9:Çalışma Grubunu Oluşturan 60 Bebeğin Demografik Özellikleri ..... 51

Tablo 10:Kontrol ve Hasta grubunun Demografik Özellikleri ..... 53

Tablo 11:Kontrol ve Hasta grubunun ikili test sonucu..... 54

Tablo 12:Kontrol ve Hasta grubunun APGAR skoru..... 54

Tablo 13:Brunner-Langer metoduna göre APGAR skorunun grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları..... 55

Tablo 14:Hasta ve Kontrol grubunun erken neonatal sonuçları ..... 57

Tablo 15:Kontrol ve Hasta grubunun invaziv-non invaziv ventilatör desteği ..... 58

Tablo 16:Hasta ve kontrol grubunun invaziv-non invaziv ventilatör tedavi süreleri ..... 59

Tablo 17: AOPPs değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 59

Tablo 18:Brunner-Langer metoduna göre AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 60

Tablo 19:Brunner-Langer metoduna göre AOPPs için ikili zaman karşılaştırmaları ..... 61

Tablo 20:8-OHdG değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 61

Tablo 21:Brunner-Langer metoduna göre 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 62

Tablo 22:TAS değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 63

Tablo 23:Brunner-Langer metoduna göre TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 64

Tablo 24:Brunner-Langer metoduna göre TAS için ikili zaman karşılaştırmaları ..... 64

Tablo 25:TOS değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 65

Tablo 26:Brunner-Langer metoduna göre TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 66

Tablo 27:AOPPs değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 67

Tablo 28:Brunner-Langer metoduna göre İVK tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları 68

Tablo 29: 8-OHdG değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 68

Tablo 30:Brunner-Langer metoduna göre İVK tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 69

Tablo 31:TAS değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 70

Tablo 32:Brunner-Langer metoduna göre İVK tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 71

Tablo 33:TOS değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 71

Tablo 34:Brunner-Langer metoduna göre IVK tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 73

Tablo 35:AOPPs değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 73

Tablo 36:Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları 74

Tablo 37:8-OHdG değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 75

Tablo 38:Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 76

Tablo 39:TAS değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 76

Tablo 40:Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 78

Tablo 41:TOS değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 78

Tablo 42:Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 79

Tablo 43:AOPPs değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 80

Tablo 44:Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları 81

Tablo 45:8-OHdG değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 81

Tablo 46:Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 82

Tablo 47:TAS değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 83

Tablo 48:Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 84

Tablo 49:TOS değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 84

Tablo 50:Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 86

Tablo 51:AOPPs değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 86

Tablo 52:Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 87

Tablo 53:8-OHdG değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 88

Tablo 54:Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 89

Tablo 55:TAS değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri..... 89

Tablo 56:Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 90

Tablo 57:TOS değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri..... 91

Tablo 58:Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 92

Tablo 59:AOPPs değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 93

Tablo 60:Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları 94

Tablo 61:8-OHdG değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri..... 95

Tablo 62:Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 96

Tablo 63:TAS değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 96

Tablo 64:Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 97

Tablo 65:TOS değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 98

Tablo 66:Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .... 99

Tablo 67:AOPPs değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 100

Tablo 68:Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 101

Tablo 69:8-OHdG değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 101

Tablo 70:Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları ..... 102

Tablo 71:TAS değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 103

Tablo 72:Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .. 104

Tablo 73:TOS değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri ..... 104

Tablo 74:Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları .. 106

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1:kontrol/ hasta gruplarına göre APGAR skoru için göreli etkiler 55

Şekil 2:kontrol/ hasta gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler ..... 60

Şekil 3:kontrol/ hasta gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler ..... 62

Şekil 4:kontrol/ hasta gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler 64

Şekil 5:kontrol/ hasta gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler 66

Şekil 6:İVK yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler ..... 68

Şekil 7:İVK yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler ..... 69

Şekil 8:İVK yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler... 71

Şekil 9:IVK yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler .. 72

Şekil 10:RDS yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler ..... 74

Şekil 11:RDS yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler ..... 76

Şekil 12:RDS yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler 77

Şekil 13:RDS yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler ..... 79

Şekil 14:BPD yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler ..... 81

Şekil 15:BPD yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler ..... 82

Şekil 16:BPD yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler 84

Şekil 17:BPD yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler 85

Şekil 18:PDA yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler ..... 87

Şekil 19:PDA yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler ..... 89

Şekil 20:PDA yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler 90

Şekil 21:PDA yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler 92

Şekil 22:ROP yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler ..... 94

Şekil 23:ROP yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler ..... 96

Şekil 24:ROP yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler 97

Şekil 25:ROP yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler ..... 99

Şekil 26:NEK yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler ..... 101

Şekil 27:NEK yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler ..... 102

Şekil 28:NEK yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler ..... 104

Şekil 29:NEK yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler ..... 105

## KISALTMALAR VE SİMGELER

**8-OHdG:** 8 Hydroxy-2-Deoxy-Guanosine

**AOPPs:** Advanced Oxidative Protein Products

**BPD:** Bronkopulmoner Displazi

**CPAP:** Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

**ELİSA:** Enzim Linked İmmunoassay

**ETROP:** Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

**GH:** Gestasyonel Hafta

**GPx:** Glutatyon Peroksidaz

**HHHFNC:** Heated Humidified High Flow Nasal Cannulae

**HFOV:** High Frequency Oscillatory Ventilation

**ICROP-3:** Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflandırması

**IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

**IUGG:** İntrauterin Gelişme Geriliği

**IVF:** İn-vitro fertilizasyon

**İVK:** İntraventriküler Kanama

**KUS:** Kraniyal Ultrasonografi

**LISA:** Less Invasive Surfactant Administration

**MIST:** Minimally Invasive Surfactant Therapy

**MV:** Mekanik Ventilasyon

**NEK:** Nekrotizan Enterokolit

**NIPPV:** Nasal İntermittent Positive Pressure Ventilation

**NICHD:** Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü

**NO:** Nitrik Oksit

**NOS:** Nitrik Oksit Sentaz

**OS:** Oksidatif Stres

**PBV:** Pozitif Basınçlı Ventilasyon

**PDA:** Patent Duktus Arteriozus

**PEEP:** Ekspirasyon sonu pozitif basınç

**PlGF:** Placental Growth Factor

**PIP:** Tepe İnspiratuar Basınç

**PM:** Postmenstrüel

**RDS:** Respiratuvar Distres Sendromu

**ROP:** Prematüre Retinopatisi

**ROS:** Reaktif Oksijen Türleri

**sEng:** Soluble Endoglin

**sFLT1:** Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1

**SOD:** Süperoksit Dismutaz

**TAS:** Total Antioxidant Status

**TOS:** Total Oxidant Status

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

# I. GİRİŞ

Preeklampsi, normotansif bir kadında en sık 20. gebelik haftasından sonra başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyon ve önemli son organ disfonksiyonu ile karakterize, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Preeklampsinin dünyadaki gebeliklerin %2-8'ini komplike hale getirdiği tahmin edilmektedir [1]. Preeklampsi, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Preeklamptik anne bebeklerinde görülen sorunlar preterm doğuma, intrauterin gelişme geriliğine veya her ikisine birden bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Preeklampside fetusu olumsuz etkileyen temel bozukluk uteroplasental iskemidir [2]. Embriyogenez tamamlandığında ve maternal intervillus dolaşım tamamen yapılandığında, iç plasental oksijen konsantrasyonu oksidatif stresi üç katı kadar yüksek seviyelere çıkaracak şekilde artar. Embriyonik ve plasental hücreler proliferatif fenotiplerinden dolayı oksidatif strese daha duyarlıdırlar. Preeklampside trofoblast göçünde ve maternal spiral arterlerin dönüşümünde yetersizlikler oluşmaktadır. Trofoblast göçündeki büyük miktardaki bozulma ve maternal spiral arterlerin tamamlanmamış tıkaç oluşumu preeklamptik plasentada oksidatif stres oluşumunu artırmaktadır. Artan serbest oksijen radikalleri hücre membranını etkilemekte ve lipid peroksitlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Bu değişimler hücre membranın geçirgenliğini ve uteroplasental damar ağından salınan adezyon moleküllerinin oluşumunu etkilemektedir. Serbest radikaller, biyomoleküllerde oksidatif hasara ve hücre disfonksiyonu gibi zararlı etkilere sebep olmakta, bu da preeklampside maternal endoteliyal disfonksiyonu ve lökosit aktivasyonunu başlatabileceğini göstermektedir [3].

Yenidoğanlarda oksidatif stres, intrauterin ortamdan ekstrauterin ortama normal geçiş sırasında fizyolojik bir olaydır. Ekstrauterin serbest radikal üretimi önemli ölçüde artar ve antioksidan savunma sistemi tarafından dengelenmesi gerekir [4]. Yenidoğan bebeklerin özellikle preterm bebeklerin

oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarında yetersizlik vardır. Ayrıca preterm bebeklerin term bebeklere göre potansiyel olarak daha fazla karşılaştıkları infeksiyon ve inflamasyonlar proenflamatuvar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olur [5]. Preterm bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklerde göre daha fazla serbest demir bulunur [6]. Oksidan streste 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 preterm bebeklerde görülen respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA) gibi morbiditelerin ve olabilecek mortalitenin altında oksidan stres rol oynamaktadır [7].

Total antioksidan kapasite (total antioxidant capacity=TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status=TAS), oksidatif strese yanıt olarak antioksidan üretimi ve tüketiminden kaynaklanan genel antioksidan durumunu değerlendirir [8]. Farklı oksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığı ve oksidan etkilerinin aditif olduğu için toplam oksidan durumu (total oxidant status=TOS) ölçülür [9]. Bazı çalışmalarda oksidatif stresin yenidoğan morbidite ve mortaliteleri üzerine etkisini araştırmak amacıyla oksidan ve antioksidan durumu değerlendirmek için TAS ve TOS kullanılmıştır [10, 11].

8-Hydroxy-2-Deoxy Guanosine (8-OHdG), oksidatif stres kaynaklı DNA hasarının yaygın olarak kullanılan bir belirtecidir. Klinik uygulamalar ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun bir örnekleme olan idrar ve serum gibi biyolojik sıvılarda oksidatif stresin biyobelirteci olarak 8-OHdG veya 8-OHG'nin ölçümü yapılmaktadır [8]. Preeklampside oksidatif stresin vasküler disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir. Preeklampside oksidatif stres düzeylerinin normal gebeliklerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Oksidatif

stresin DNA'ya verdiği hasar sonucu oluşan 8-OHdG'in preeklamptik gebelerde normal gebelerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir [12].

Advanced oxidative protein products (AOPPs), protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir [8]. Preeklamptik anne bebeklerinin yaşamının ilk bir haftalık döneminde AOPPs düzeyinin ardışık kan örnekleri ile yenidoğan dönemindeki seyri ve prognoz ilişkisini ortaya koyan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Preeklamptik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumun nasıl etkilendiğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar göstermektedir ki preeklamptik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumun nasıl etkilendiğini gösteren belirsizlik devam etmektedir. Bu çalışmamızda preeklamptik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumu değerlendirmek ve oksidatif stresin yenidoğan mortalitesi ve yenidoğan morbiditesinde rol oynayan RDS, PDA, BPD, ROP, İVK, NEK gibi serbest radikal hasarı ile ilişkili hastalıklar arasındaki ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

# II. GENEL BİLGİLER

## II.1. Gebelikte hipertansif bozukluklar

Hipertansif gebelik bozuklukları, dünya çapında anne ve perinatal ölümlerin önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır ve tüm gebeliklerin % 5-10'unda görülür [13].

### II.1.1. Gebelikte Hipertansif Bozuklukların Tanımları

#### II.1.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliğin 20. haftasından sonra uç organ hasarı olmaksızın en az iki kez 4 saat ara ile bakılan sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olmasıdır. Sistolik kan basıncı 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg olması durumunda gebelik hipertansiyonu şiddetli kabul edilir [1]. Kan basıncı postpartum 12. haftadan önce normale döner. Bu sebeple kesin tanı postpartum konabilir. Gestasyonel hipertansiyon tanılı hastaların %10-50'sinde 1-5 hafta içinde preeklampsi gelişmektedir [13]. Tanı anındaki gestasyon haftası <34 hafta, ortalama sistolik basınç >135 mmHg (24 saatlik kan basıncı izleminde), serum ürik asit yüksekliği durumlarında preeklampsiye ilerleme riski mevcuttur [14].

#### II.1.1.2. Preeklampsi

Preeklampsi, daha önce normal kan basıncı olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra en az iki kez 4 saat ara ile bakılan sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyon ve önemli son organ disfonksiyonu (trombositopeni, böbrek yetmezliği. bozulmuş karaciğer fonksiyonu, pulmoner ödem, ilaca yanıt vermeyen ve alternatif tanılar veya görsel semptomlarla açıklanmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı) olmasıdır.

Şiddetli aralıkta kan basıncı olan kadınlara (Sistolik kan basıncı 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg) şiddetli preeklampsi tanısı konulur. Dünya çapındaki gebeliklerin %2-8'i preeklampsi ile komplikedir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı yaklaşık %5'tir. Preeklampsi insidansı ülkeler arasındaki farklılık göstermektedir. Bu farklılık anne yaş dağılımındaki ve nullipar gebe hastaların oranındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır [13]. Preeklampsi tanı kriterleri [1] tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:**Preeklampsi Tanı Kriterleri

| |
|---|
| **Hipertansiyon** |
| Daha önce normal kan basıncı olan bir kadında 20 haftalık gebelikten sonra en az 4 saat arayla 140 mm/Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 90 mm/Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı |
| **Ve** |
| **Proteinüri** |
| 24 saatlik idrar toplama başına ≥300 mg proteinüri |
| Protein/kreatinin oranı ≥0,3 mg/dL |
| Daldırma çubuğunda 2+ dipstick okuması |
| **Veya** proteinürinin yokluğunda, aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlangıcı ile yeni başlangıçlı hipertansiyon: |
| Trombositopeni: Trombosit sayısı <100.000 × $10^9$/L |
| Serum kreatinin konsantrasyonları 1.1 mg/dL'den büyük veya diğer renal hastalıkların yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması |
| Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarını normal konsantrasyonun iki katına çıkması |
| Pulmoner ödem |
| Görsel semptomlar (bulanık görme, ışık çakmaları, skotom) |
| Alternatif tanılarla açıklanamayan baş ağrısı |

#### II.1.1.3. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsili bir hastada başka nedenlere bağlanamayan jeneralize nöbetler ile karakterize gebeliğin hipertansif bozukluğudur [15]. Epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve enfarktüs, intrakraniyal kanama veya ilaç kullanımı gibi nedenlerin yokluğunda yeni başlayan tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerle tanımlanır [1].

#### II.1.1.4. HELLP sendromu

İntravasküler hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize artmış maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen şiddetli preeklampsi formlarından biridir [1]. Şiddetli preeklampsili vakaların %10-20'sinde HELLP sendromu meydana gelmektedir. HELLP sendromunun prevalansı %0.5-0.9 arasındadır. Vakaların yaklaşık %70'i gebeliğin üçüncü trimesterinde, kalanı ise doğumdan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkar [16].

#### II.1.1.5. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyondur. Ayrıca gestasyonel hipertansiyon tanısı ile takip edilmiş olup postpartum 12. hafta ve sonrasında devam eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak adlandırılır. Kronik hipertansiyonun %13-40'ı maternal ve fetal/neonatal mortalite ve morbiditenin nedenlerinden biri olan preeklampsiye dönüşmektedir [13].

### II.1.2. Preeklampsi için risk faktörleri

Preeklampsinin risk faktörleri, maternal faktörler, paternal faktörler ve gestasyonel faktörlerdir. Maternal/genetik faktörler, annelerinde preeklampsi olan kadınların yanı sıra ailede preeklampsi öyküsünü içerir. Preeklampsi ile komplike olan gebelikten doğan erkeklerin, preeklampsi ile komplike olan başka bir gebeliğin babası olma olasılığı daha yüksektir. İn-vitro fertilizasyon (IVF) ile gebe kalan kadınların gebeliklerinin preeklampsi ile komplike olma riski 3 kat yüksektir. Maternal anne yaşı ≥35 gibi demografik özellikler ve yüksek irtifada yaşama, stres gibi çevresel faktörler preeklampsi riskini artırır. Sigara içmek ve büyük bir plasenta, uzun süreli gebelik, plasental hidrops ve kromozomal anormallikler gibi çeşitli faktörler de preeklampsi riskini artırır [17]. Preeklampsi risk faktörleri [1] tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Preeklampsi risk faktörleri

| |
|---|
| Nulliparite |
| Önceki gebelikte preeklampsi |
| Anne yaşı ≥35 |
| Kronik hipertansiyon |
| Diabetes mellitus (gebelik öncesi ve gebelikte) |
| Trombofili |
| Sistemik lupus eritematozus |
| Gebe Vücut Kitle İndeksi (VKI) >30 |
| Antifosfolipid antikor sendromu |
| Böbrek hastalığı |
| IVF gebelik |
| Obstrüktif uyku apnesi |

### II.1.3. Preeklampsi patofizyolojisi

Preeklampsi, iki aşamalı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Birinci aşama, sitotrofoblast hücrelerinin spiral arterlerin anormal invazyonu sonucu plasentasyon bozukluğunu içermektedir. İkinci aşama, sitokinlerde, oksijenasyonda ve reaktif oksijen türlerinde artışa neden olan plasentanın iskemi reperfüzyonunu içerir ve bu da artan oksidatif strese neden olur [17].

#### II.1.3.1. Anormal implantasyon ve vasküler remodelling

Preeklampsinin patofizyolojisinde plasentanın rolü, plasenta perfüzyonunun azalması ile ilişkilidir. Maternal kan akımının azalması ile gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi ve fizyolojik adaptasyonlar için plasentaya yeterli besin sağlayamamasıdır.

İmplantasyonun erken evrelerinde, <10 hafta, embriyo başlangıçta düşük oksijenli bir ortamdadır ve maternal damar ile beslenmez. Plasental sitotrofoblastlar, başlangıçtaki düşük oksijenli ortama proliferasyonla yanıt verir. Gebeliğin yaklaşık 10. haftasında, anne damarları embriyonik plasentayı perfüze etmeye başlar. Plasental sitotrofoblastlar artan oksijene proliferasyonda azalma ve invazyon ile yanıt verir. Uterus duvarı içinde, sitotrofoblastlar spiral arterleri derinden invaze eder, ardından bu damarları yukarı doğru hareket ettirir ve retrograd bir şekilde maternal endotelyal astarın yerini alır. Normal bir gebelikte, başlangıçta küçük çaplı olan spiral arterler, damarın desidual ucundan genişler. Sonuç olarak, spiral arterler, plasentayı yeterince perfüze etmek için gerekli olan fizyolojik özellikleri kazanır.

Preeklampside, interstisyel desidual kompartmanın sitotrofoblast invazyonu sıklıkla yüzeyseldir ve birçok yerde spiral arter invazyonu tam değildir. Bu durum plasental oksijenasyonun azalmasına (plasental hipoksi) ve ardından oksidatif strese yol açar [17].

### II.1.3.2. Anjiyojenik Faktörlerdeki Dengesizlik

Normal gebelik sırasında, maternal-fetal dolaşımı sağlamak için plasenta ve uterus dramatik bir şekilde vaskülarizasyona uğrar. Plasental vaskülarizasyon, vaskülogenez , anjiyogenez ve maternal spiral arter yeniden şekillenmesini içerir. Anjiyogenezi ve vasküler remodellingi düzenleyen hassas bir molekül dengesi gerektirir. Yetersiz vaskülarizasyon ve kusurlu vasküler remodelling plasental iskemiye yol açar.

Vaskülarizasyona katkıda bulunan vascular endothelial growth factor (VEGF) ve placental growth factor (PlGF) gibi proanjiogenik faktörler vardır. Preeklamptik annelerde, soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT1) ve soluble endoglin (sEng) gibi çeşitli antianjiyogenik faktörler, anormal plasentalar tarafından normal miktarlardan daha fazla üretilir. Dolaşımdaki yüksek sFLT-1 ve sEng'in, VEGF ve PlGF'e bağlandığı, VEGF ve PlGF düzeylerinin düştüğü ve bunlara bağlı olarak anjiogenezin bozulduğu düşünülmektedir

Dolaşımdaki proanjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin dengesizliğinin böbrek, karaciğer veya beyin gibi hedef organlarda mikroanjiyopatiyi indükleyerek preeklampsi başlangıcını tetiklediği düşünülmektedir [18].

#### II.1.3.3. Endotelyal Disfonksiyon

Endotelden salgılanan ve vazokonstriktör olan endotelin-1'in artması ile ilişkilidir. Preeklamptik annelerde yaklaşık 2-3 kat daha yüksek plazma endotelin konsantrasyonu bildirilmiştir [19]. Nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatörlerde azalma ve endotelin, tromboksan, süperoksit artışı ve anjiyotensin II'ye karşı artan vasküler duyarlılığın, toplam periferik direnci arttırmanın yanı sıra böbrek fonksiyonunu bozarak hipertansiyon gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir [17].

### II.1.4. Preeklampside Oksidatif Stres

Preeklampsinin patofizyolojisi iki evreli bir modeldir. Evre 1, trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin yeniden şekillenmesinde yetersizlik ile karakterizedir. Evre 2, hastanın jeneralize endotelyal disfonksiyon ile sistemik inflamatuar yanıt geliştirdiği evredir. Oksidatif stres (OS), bu modelin her aşamasında meydana gelir. Evre 1'de reaktif oksijen türleri (ROS) ikinci haberciler gibi davranır ve proliferasyon, migrasyon ve anjiyogenez gibi hücresel yanıtlardan sorumludur. Hücresel yanıt boyunca ROS, C ve E vitaminleri gibi antioksidanlar tarafından hızla yakalanır ve süperoksit dismutazlar (SOD), glutatyon peroksidazlar (GPx), katalaz, tioredoksinler ve peroksiredoksinler gibi antioksidan savunma sistemleri ile metabolize edilir. Bununla birlikte, ROS üretimi, antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aştığında, oksidatif stres başlar, böylece inflamatuar yanıtlar preeklampsi gelişimi ile sonuçlanır [20].

### II.1.5. Preeklampsinin Fetal-Neonatal Sonuçları

Fetüsü etkileyen temel durum uteroplasental iskemidir. Uteroplasental kan akımının azalması intrauterin hipoksiye neden olarak fetüsü etkiler. Hipoksik uyarıyla ROS yapımı artar. İntrauterin hipokseminin sonucu olarak bebeklerde intrauterin gelişme geriliği (IUGG), ve preterm doğum eylemi görülmektedir. Hipoksik durum ve yapımı artan ROS nedeniyle preeklamptik anneden doğan ve preterm bebeklerde respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA), prematüre retinopatisi (ROP) gibi mobidite ve mortalite artmaktadır [21].

## II.2. Prematüre Komplikasyonları

### II.2.1. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), yaşamın ilk 4 saatinde ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren takipne, inleme, çekilme ve siyanoz bulgularının olması, akciğer grafisinde hipoaerosyon, yaygın retikülograndüler opasitler ve hava bronkogramlarının olması, solunum distresine neden olabilecek diğer nedenlerin eşilik etmemesi ve klasik akciğer grafi bulguları ile birlikte siyanoz varlığı (oda havasında arteriyel oksijen basıncının ($PaO_2$)<50 mmHg) ve $PaO_2$>50 mmHg tutabilmek için ek oksijen desteği ihtiyacı olması olarak tanımlanan preterm bebekler açısından ciddi morbiditeler ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalıktır [22]

#### II.2.1.1. RDS İnsidansı

RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre hastalık insidansı 32 hafta altı 3490 preterm bebekte %70.3 iken surfaktan kullanım oranı %58.7 olarak belirlenmiştir. Aynı oranlar 28 hafta ve altı 1539 preterm bebekte sırasıyla %86.5 ve %78.8 olarak bulunmuştur [23].

#### II.2.1.2. RDS Patofizyolojisi

Akciğerde yapısal immatüriteyle birlikte alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Surfaktan, tip II pnömosit hücreleri olarak adlandırılan hava yolu epitel hücreleri tarafından oluşturulan bir fosfolipid karışımıdır ve yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Surfaktan eksikliğinde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur [24, 25].

#### II.2.1.3. RDS Klinik

RDS klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar [23]. Bebekler oda havasında solurken siyanotik olabilir. Ekspiryumu uzatmak ve fonksiyonel rezidüel kapasite oluşturmak için vokal kordları kısman kapattığında inleme olur. Atelektatik hava boşluklarını tekrar havalandırmak için yüksek transpulmoner basınç oluşturmaya çabalarken, çekilmeleri giderek artar [22].

### II.2.1.4. RDS Tanı

Solunum yetmezliği kan gazı değerleri ile tespit edilebilir ve tanı akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir [23]. Akciğer ultrasonu, RDS, yenidoğanın geçici takipnesi, konjenital pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu gibi hastalıkların teşhisi için değerli, invaziv olmayan bir tekniktir. Akciğer ultrasonu, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması, yatak başında yapılabilen ve noninvaziv bir teknik olması nedeniyle özellikle preterm bebeklerde RDS tanısında umut vadetmektedir. Kantitatif skorlar yenidoğanlarda valide edilmiştir. Bu skor 5 ve 6 üstünde olduğunda %88 sensitivite, %82 spesifite ile surfaktan ihtiyacını belirlemektedir. Yenidoğanlarda son yıllarda güvenilir ve etkin şekilde kullanımına dair veriler artmıştır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) başarısızlığının ön görülebilmesinde, surfaktan ve mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacının belirlenmesinde kullanılmaktadır [26]. Geleneksel akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında, akciğer ultrasonu, özellikle RDS için daha doğru ve spesifik bir tanı yaklaşımı sunar [27].

RDS ayırıcı tanısında yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir [23].

### II.2.1.5. RDS ve Antenatal Steroid Kullanımı

Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak İVK ile NEK gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacında ve ilk 48 saatte sepsis gelişme oranında azalma olur [25].

Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23 hafta ile 34+6 hafta arasındaki tüm gebelere önerilir. Önerilen tedavi şemaları öncelikle 24 saat arayla 12 mg betametazon intramuskuler (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon intramuskuler (toplam 4 doz) uygulamasıdır. Tek kürlük tedavinin gebeye ve kısa dönemde fetüse belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Tedavinin en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır. Ancak kür tamamlanamayacaksa bile gebede bir kontrendikasyon yok ve doğum kaçınılmaz değilse steroid tedavisine başlanmalıdır. 14. günden itibaren tedavinin etkinliği azalır [28].

#### II.2.1.6. RDS ve Surfaktan Tedavisi

Ekzojen surfaktan tedavisinin, RDS olan preterm bebeklerde mortaliteyi, mekanik ventilasyon ihtayıcını ve hava kaçağı oluşumunu önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Sürfaktanın alveolar yüzey gerilimini azaltarak akciğer mekaniğini iyileştirmekle beraber antiinflamuvar ve antioksidan rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır [29]. Surfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği en çok 30 hafta altı veya 1250 g altı doğum ağırlıklı preterm bebeklerde belirgindir [28].

RDS olan bebeklerde daha etkili olduğu gösterilmiş olan doğal surfaktanlar tercih edilmelidir. Ülkemizde proktant alfa, beraktant, kalfaktant olmak üzere 3 adet doğal surfaktan bulunmaktadır. Surfaktan aseptik yöntemlere dikkat edilerek uygulanır. İşlem sırasında ve sonrasında hasta yakın monitörize edilmeli; endotrakeal tüpte tıkaç, apne, desaturasyon, bradikardi, taşikardi, surfaktan reflüsü, volütravma, hiperventilasyon riski, pulmoner hemoraji, surfaktanın tek akciğere gitmesi ve PDA tedavi ihtiyacında artış açısından hasta takip edilmelidir. Surfaktan uygulaması sonrası hastanın kliniği izin veriyorsa 1-6 saat trakeal aspirasyon uygulanmamalıdır. Hastanın tedaviye yanıtı; $FiO_2$ ihtiyacında azalma,

solunum iş yükünde azalma, pulmoner mekaniklerde düzelme, solunum destek tedavisinde azalma, kan gazında ve radyolojik düzelme ile değerlendirilir [28].

En uygun surfaktan verilme zamanı konusunda yenidoğan uzmanları arasında tam bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. Profilaktik ve selektif surfaktan uygulamalarının çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. RDS bulguları gelişmeden önce yapılan profilaktik surfaktan (doğumdan sonra ilk 15 dakikada) uygulaması gereksiz entübasyon ve surfaktan kullanımına yol açabilir [30]. RDS saptanan ve surfaktan ihtiyacı olan bebeklere selektif surfaktan uygulaması, ventilasyon ihtiyacını, hava kaçağı riskini ve gereksiz sürfaktan kullanımı riskini azaltır. RDS bulguları gelişen ve surfaktan ihtiyacı ortaya çıkan bebeklerde erken kurtarıcı surfaktan (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) tedavisi akciğeri koruma yönünden önerilen stratejidir [31].

Surfaktan uygulaması, entübasyon ve MV konusunda deneyimli bir uygulayıcı gerektirir. Bugüne kadarki çoğu surfaktan tedavi yöntemi olarak, trakeal entübasyon, ya manuel olarak ya da bir ventilatör ile aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon kullanılarak bolus uygulama ile surfaktan dağılımını kullanılmıştır. Bu yöntemin ardından akciğer kompliyansı düzeldikçe mekanik ventilatörden ayrılma periyodu gelir [25]. Birçok preterm bebeğin profilaktik surfaktan uygulaması sonrası ekstübasyonu tolere edebileceğini ve non-invaziv solunum desteği verilebileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur [32]. Bu nedenle surfaktan uygulama yöntemi olarak INSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi kullanılabilir. INSURE tekniği sürfaktanın devam eden MV olmadan verilmesine izin verir [25]. Entübasyon uygulanmadan daha ince bir kateter ile spontan solunum sırasında surfaktan uygulanması alternatif olarak düşünülmüştür. Kribs ve ark. tarafından geliştirilen ve LISA (Less Invasive Surfactant Administration) adıyla anılan yöntemde endotrakeal tüp yerine esnek bir kateter (beslenme sondası) magill forsepsi ile trakeaya yerleştirilip surfaktan uygulanmaktadır. İkinci yöntem ise Dargaville ve ark. tarafından geliştirilen, surfaktan uygulama aracı olarak rijid bir 16G vasküler kateterin kullanıldığı MIST (Minimally Invasive Surfactant

Therapy) olarak anılan yöntemdir [28]. Yöntemleri karşılaştıran randomize çalışmalar ve meta-analizler yapılmıştır. Bunlar, MV ihtiyacını azaltma ve mortalite açısından LISA'nın üstün olduğunu göstermektedir [33]. Bolus surfaktan uygulamak için kısa süreli entübasyon veya trakeal kanülasyon bile deneyim gerektiren invaziv bir prosedür olmaya devam etmekte ve hava yolu travması, hipoksi ve bradikardi ile ilişkili olabilmektedir. Bu durumlar göz önüne alındığında surfaktan tedavisini entübasyon veya trakeal kanülasyon olmaksızın aerosol ile uygulama seçeneği avantajlı olacaktır. RDS için aerosol haline getirilmiş yüzey aktif maddenin verilmesi ilk kez 1967'de Chu ve arkadaşları tarafından minimal bir başarı ile denenmiştir. 1997'de yapılan bir pilot çalışmada, jet nebülizör ile aerosol haline getirilen ve CPAP ile verilen surfaktanın preterm bebeklerde tedaviyi takiben iyileştirilmiş oksijenasyonunu göstermiştir. Aerosol haline getirilmiş surfaktan ile ilişkin sonraki çalışmalar, muhtemelen aerosol haline getirme tekniği ve/veya farklı surfaktan türlerinin fiziksel özellikleri ile ilgili olarak, akciğerlere etkili doz verilmesinde sorunlar göstermiştir. Etkili aerosol surfaktan dağıtımının, daha küçük damlacık boyutu elde etmek için farklı aerosolizasyon tekniklerinin bir kombinasyonuna, seyreltilmemiş yüzey aktif madde kullanımına ve soluk senkronizasyonuna bağlı olabileceği, böylece ekshalasyon boyunca surfaktanın üretilmeyeceği ve boşa harcanmayacağı öne sürülmüştür. Son zamanlardaki hayvan çalışmaları, aerosol haline getirilmiş yüzey aktif cisminin etkili bir şekilde verilebileceğini göstermektedir [34].

#### II.2.1.7. RDS ve Non-İnvaziv Solunum Desteği

Solunum sıkıntısı varlığında non-invaziv yöntemler ile solunum desteği uygulanabilir. Non-invaziv solunum desteği yöntemleri olarak CPAP, NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation), HHHFNC (heated humidified high flow nasal cannulae) ve nazal HFOV (nasal high frequency oscillatory ventilation) kullanılabilir. RDS riski taşıyan preterm bebeklere doğumdan itibaren nazal CPAP tedavisi başlanması hem mekanik ventilasyon ihtiyacı

hem de surfaktan tedavisi gereksinimini azaltır. NIPPV, nazal pronglar aracılığıyla invaziv ventilasyonda uygulanan tepe basınçların konvansiyonel mekanik ventilatörler kullanılarak uygulanmasıdır. Basınç ayarları klinik durum, kan gazı ve hedef saturasyon aralığı dikkate alınarak düzenlenmelidir [28].

### II.2.1.8. RDS ve İnvaziv Solunum Desteği

Non-invaziv solunum desteğine rağmen devam eden respiratuvar asidoz (arteryel pH<7,2 ve $PaCO_2$>60-65 mmHg), oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi (PaO2<50 mmHg) ve tekrarlayan apne durumunda entübasyon ve MV gerekir. MV, akciğer hasarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır [28].

### II.2.1.9. RDS ve Oksidatif Stres

OS, ROS oluşumu ve onları nötralize etme yeteneğinin yetersiz kaldığı bir organizmada ortaya çıkan dengesizliği ifade eder. Antioksidan enzimlerin fetal seviyeleri gebelik sırasında giderek artar. Eş zamanlı olarak akciğer surfaktan içeriğinde de paralel hızda bir artış vardır. Preterm bebekler, hem antioksidan moleküllerin plasental-fetal transferinin uygun olmayan şekilde kesilmesi hem de yetersiz endojen antioksidan üretimi nedeniyle olgunlaşmamış antioksidan enzim sistemine sahip olurlar. Yetersiz antioksidan enzim sistemi ile nötralize edilemeyen ROS, proteinler, lipidler ve nükleik asit dahil olmak üzere çeşitli hücresel makro moleküllerde hasara yol açarak, solunum hücresi hasarına sebep olarak RDS gelişimine yatkınlık yaratır [35].

### II.2.2. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD), akciğerlerde gaz değişimini bozan anormal alveolar ve vasküler gelişim ile karakterize, preterm bebeklerde sık görülen bir morbiditedir [36]. İlk kez 50 yıl önce, RDS nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği almış, preterm bebeklerin fibrozisle karakterli kronik akciğer hastalığı olarak algılanmıştır. Günümüzde BPD, RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumda gebelik yaşı <32 hafta olan preterm bebekler için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik yaşı >32 hafta olan preterm bebekler için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında oksijen gereksiniminin olması olarak tanımlanmıştır [37].

#### II.2.2.1. BPD Sınıflaması

BPD sınıflandırması geç postnatal yaşta yapılmakta ve ateriyel oksijen satürasyonunu normal düzeylerde tutmak için gerekli solunum desteğine göre derecelendirilmektedir [38]. Sınıflama tablo 3'de gösterilmiştir [37].

**Tablo 3:**Bronkopulmoner displazi sınıflandırması

| Değerlendirme zamanı | Gebelik Yaşı <32 hafta | Gebelik Yaşı ≥32 hafta |
|---|---|---|
| | Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) | >28. gün- <56.gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) |
| Hafif BPD | En az 28 gün ≥%21 O2 gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması | En az 28 gün ≥%21 O2 gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması |
| Orta BPD | PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması | Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması |
| Ağır BPD | PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi | Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi |

2001'den sonra geliştirilen müdahaleleri hesaba katmadığı, uzun vadeli solunum sonuçlarını yetersiz tahmin ettiği ve erken ölümcül BPD'yi hesaba katmadığı için BPD için 2001 tanımı sınırlıydı. 2016 yılında, BPD tanımını gözden geçirmek ve bilgi boşluklarını ele almak için araştırma fırsatı alanlarını belirlemek için bir Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) çalıştayı düzenlendi. 2001 tanımına dahil edilmeyen noninvaziv ventilasyon modları dahil edildi. Tanıma pulmoner parankimal hastalığın radyografik kanıtı eklendi ve yeniden sınıflandırılma yapılarak doğum sonrası 14 gün-36 hafta arasında akciğer hastalığı ile ölen bebekler için erken ölümcül BPD kategorisi (IIIA) eklendi. 2016 revizyonundan sonra oksijen desteğinin derecesine değil, yalnızca solunum desteği moduna bağlı basitleştirilmiş bir versiyon 2019 yılında tanımlandı [39, 40].

**Tablo 4:**Oksijen konsantrasyonuna dayalı NICHD kriterlerinin 2016 revizyonu

| | İnvaziv PBV | nCPAP, NIPPV veya ≥3 L/dk nazal kanül | 1-3 L/dk nazal kanül | <1 L/dk nazal kanül | Hood $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| I (hafif) | - | 21 | 22-29 | 22-70 | 22-29 |
| II (orta) | 21 | 22-29 | ≥30 | ≥70 | ≥30 |
| III (ağır) | >21 | ≥30 | - | - | - |
| III (A) | - | - | - | - | - |

**Tablo 5:**Prospektif NICHD çalışmasına göre tanı kriterlerinin 2019 revizyonu

| | İnvaziv PBV | nCPAP veya NIPPV | >2 L/dk nazal kanül akışı | <2 L/dk nazal kanül akışı |
|---|---|---|---|---|
| Hafif | - | - | - | ≥21 |
| Orta | - | ≥21 | ≥21 | - |
| Ağır | ≥21 | - | - | - |

### II.2.2.2. BPD İnsidansı

Sıklık tanıma göre çok değişkenlik gösterdiğinden BPD'nin gerçek insidansını belirlemek güçtür. En sık kabul edilen iki ayrı tanımlamaya göre; postnatal 28. günde ve postkonsepsiyonel 36. haftada bile görülme sıklıkları farklı olmaktadır. Hangi tanımın kullanıldığına bağlı olarak insidansı %32 ile %59 arasında değişmektedir [36].

### II.2.2.3. BPD Patofizyolojisi

Primer akciğer hasarı her zaman doğumda belirgin değildir. Kalıcı akciğer hasarının ikincil gelişimi, anormal bir tamir süreci ile ilişkilidir ve alveolizasyonda duraklama ve pulmoner vasküler disgenezi gibi yapısal değişikliklere neden olmaktadır.

BPD gelişiminde en önemli faktör inflamasyondur. Sonradan BPD gelişen bebeklerde yaşamın ilk birkaç gününde anormal inflamatuar yanıt meydana gelmiştir. Volutravma/barotravma BPD gelişiminde anahtar risk faktörlerinden biridir. Hiperoksinin akciğer dokusu üzerinde önemli etkileri vardır. Alveoler tip II hücre ve fibroblast proliferasyonu, sürfaktan sisteminde değişiklikler, inflamatuar hücre ve sitokinlerde artış, artmış kolajen birikimi ve azalmış alveolerizasyon ve mikrovasküler yoğunluk  bu etkiler arasında yer almaktadır [38].

### II.2.2.4. BPD ve Koruyucu Solunum Destek Stratejileri

Preterm bebeklerin akciğerleri yapısal ve işlevsel olarak immatürdür. Akciğer hasarına aday bu bebeklerin doğum salonundan itibaren ilk solunum desteği için nazal-CPAP uygulaması fizyolojik bir fonksiyonel rezidüel

kapasite sağlanmaya çalışılırken, barotravma, volütravma, atelektotravmadan korumakta ve surfaktan inaktivasyonunun azaltmaktadır [37]. NIPPV, CPAP'ta uygulanan ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) üzerine bindirilmiş tepe inspiratuar basınçların (PIP) eklenmesiyle invaziv olmayan bir ventilasyon şeklidir. Erken NIPPV ile erken CPAP kullanımını karşılaştıran 1061 bebeği içeren on çalışmanın Cochrane analizi, erken NIPPV'de entübasyon ve solunum yetmezliği riskinin azaldığını, BPD riskinde azalma olmadığını bulmuştur [41].

Preterm bebeklerde BPD'nin önlenebilmesi için temel solunum destek stratejisi, bebeğin mümkünse hiç entübe edilmemesidir. İnvazif olmayan solunum desteği altında spontan solunum çabası yetersiz kalan bebekler entübe edilerek invazif solunum desteği uygulanır. Konvansiyonel ventilasyon sırasında immatür alveolleri barotravmadan korumak amacıyla son yıllarda "tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon" tercih edilmektedir. MV süresi ile BPD ilişkisi iyi bilinmektedir. Mekanik ventilatörde izlenen preterm bebeklerde en kısa sürede ekstübasyon denenmelidir [37].

#### II.2.2.5. BPD ve İlaç Tedavileri

Prematüre apnesi için kafein tedavisi verilmesi BPD insidansını azaltır. BPD'nin erken çocukluk döneminde nörogelişimsel gerilik için risk faktörü olduğu bilinmesi kafeinin uzun dönem yararlarını ortaya koymaktadır [42]. Doğum ağırlığı <1250 gram, gebelik haftası <28 hafta olan ve BPD riski taşıyan preterm bebeklerde yaşamının ilk gününden başlanarak, postmenstrüel 36. haftaya kadar kafein sitrat kullanımı önerilir [37].

Steroidler BPD riski taşıyan bebeklerde inflamasyonu azaltarak akciğer fonksiyonlarını düzeltebilir. Sistemik steroidlerin BPD tanısı alan preterm bebeklerde akciğer fonksiyonlarını iyileştirmesine ve MV ihtitiyacını azaltmasına rağmen uzun dönemde nörolojik sekeller ile ilgili endişeler,

sistemik steroid kullanımını hem Amerikan Pediatri Akademisi hem de Kanada Pediatri Derneği tarafından kısıtlanmıştır [43]. İnhale kortikosteroidlerin uzun dönem güvenilirliği konusunda yeterli kanıt yoktur. Erken inhale “Budesonid”in, gebelik haftası <28 hafta olan preterm bebeklerde BPD’yi azaltmak için kullanımı önerilmektedir [37].

Ventilasyon, oksijen desteği, sıvı alımı, beslenme, glukokortikoidler, sürfaktanlar, A vitamini ve kafein dahil olmak üzere BPD için mevcut tüm yaklaşımlar destekleyici tedavilerdir. Bu nedenle, hücre temelli tedavi gibi BPD için yeni tedavileri keşfetmek amacıyla daha fazla çalışma yapılmaktadır. Kök hücreler, gelecekte BPD için tek korunma ve tedavi aracı olacak gibi görünmektedir [44].

#### II.2.2.6. BPD ve Oksidatif Stres

Fetüs, nispeten hipoksik koşullarda büyür. Doğumda atmosferdeki oksijen konsantrasyonu, neonatal maruziyette fetal koşullara göre yüksektir. Bebeği hiperoksiden koruyan anti-oksidatif sistem aktivitesidir. Preterm bebeklerde pulmoner yetmezlik, alveolar sürfaktan eksikliği, endojen antioksidan enzimlerin immatüritesi nedeniyle anti-oksidatif sistemi aktivitesi yetersiz kalır ve böylece oksidatif hasar meydana gelir. Hiperoksiye maruz kalmanın neden olduğu akciğer hasarı, esas olarak alveolar epitelde ve vasküler endotelde hücre nekrozu veya apoptozudur. Hiperoksi, oksidatif stres sırasında birçok proinflamatuar sitokin aktive ederek inflamatuar hücrelerin toplanmasına ve akciğer hasarına yol açar.

Sonuç olarak oksidatif stres yanıtı, hiperoksiye bağlı BPD'ye neden olan mekanizmada önemli bir rol oynar. Oksidan/antioksidan dengesi birçok faktör tarafından bozulabilir. Hiperoksiye maruz kalma koşulu altında, sürekli oksidasyon akciğer gelişimi, alveolar gelişim ve anjiyogenez sürecini etkileyerek sonunda BPD'ye yol açar [45].

### II.2.3. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan bebeklerdeki en önemli gastrointestinal acillerden biridir. Başlıca preterm yenidoğanları etkileyen bağırsakların iskemik ve inflamatuar nekrozudur [46].

#### II.2.3.1. NEK İnsidansı

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %3-15 sıklığında görülmektedir. Etkilenen bebeklerin >%90'ını 32 gestasyon haftasının altındaki preterm bebekler oluşturmaktadır. Erken tanı ve agresif tedaviye rağmen %15-30 oranında mortaliteye yol açmaktadır [47].

#### II.2.3.2. NEK Patofizyolojisi

NEK'in patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Preterm bebeklerde meydana gelen vakaların %90'ı , immatür intestinal sistemin ve abartılı immun yanıtın eşzamanlı varlığını, disbiyozise yol açan tetikleyicileri ve sitokinlerin salınımı ile hiperinflamatuar konak tepkisini içeren çok faktörlü bir mekanizmayı desteklemektedir [48]

Preterm bebekler NEK gelişimine karşı hassastır çünkü immünolojik ve intestinal immatürite, bebeği mukozal hasar için duyarlı hale getirmektedir. NEK riski gebelik haftası azaldıkça artar. Gebelik haftası <28 hafta olanlarda risk en fazladır [48]. Mukozal bariyerlerin immatür olması nedeniyle geçirgenlik artmıştır. Epitelyal hücreler ve goblet hücrelerinin yetersizliği nedeniyle bariyer fonksiyonları bozulmuştur. Preterm bebeklerde sekretuvar IgA yeterli salgılanamamaktadır. Bu durumlar bakteriyel penetrasyon riskini artırmaktadır [49]. Sağlıklı bir mikrobiyota bariyer fonksiyonu görerek bakteriyel penetrasyona engel olmaktadır. Antibiyotik tedavisi, H2 reseptör blokerlerinin kullanımı ,mama ile beslenme disbiyozise yol açarak NEK gelişimine katkıda bulunmaktadır [50].

Gastrointestinal sistemin iskemiye maruz kalması NEK gelişimine katkıda bulunmaktadır. Preterm bebeklerde, bağırsak kan akımında azalma hipoksiye neden olur. Hipoksik sürece yanıt ortaya çıkan reperfüzyonun bağırsak hasarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir[48].

Literatür son yıllarda, ROS'un NEK patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Özellikle preterm bebeklerde antioksidan kapasiteyi aşan ROS üretimi mukozal hasara neden olmakta ve NEK gelişimi için uygun ortam sağlamaktadır [10].

.

### II.2.3.3. NEK Tanı

Tanı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konulur

NEK letarji, apne atakları, ısı düzensizlikleri, perfüzyon bozukluğu gibi özgün olmayan bulgulardan hızla ilerleyen şok, peritonit ve ölümle sonuçlanan ağır bir tabloya kadar farklı klinik seyir gösterebilir. Gastrointestinal sisteme özgü en erken bulgular beslenme intoleransı, kusma ve abdominal distansiyondur. Abdominal hassasiyet, karın cildinde eritem, ele gelen kitle daha ileri gastrointestinal bulgulardır.

Başlıca radyolojik bulgular erken dönemde gaz distansiyonu, dilate bağırsak ansları ve bağırsak duvarında ödem gibi özgül olmayan bulgulardır. NEK için tanı koydurucu radyolojik bulgu ise bakteriler tarafından üretilen bağırsak duvarında gaz ile karakterize olan pnömatozis intestinalistir [47].

### II.2.3.4. NEK Sınıflaması

İlk kez Bell ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından Modifiye Bell Kriterleri adıyla yeniden düzenlenmiştir. Modifiye Bell Kriterleri tablo 6'te gösterilmiştir [51].

**Tablo 6:** Modifiye Bell Kriterleri

| Evre | | Abdominal Bulgular | Sistemik Bulgular | Radyolojik Bulgular |
|---|---|---|---|---|
| **Şüpheli NEK** | **IA** | Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan | Apne<br>Letarji<br>Isı düzensizliği | Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon |
| | **IB** | IA ile aynı bulgular.<br>Dışkıda aşikar kan | IA ile aynı bulgular | Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon |
| **Kesin NEK** | **IIA** | Distansiyon<br>Bağırsak seslerinin kaybolması<br>Abdominal hassasiyet | IA ile aynı bulgular | İntestinal dilatasyon<br>Pnömatozis intestinalis |
| | **IIB** | Distansiyon<br>Bağırsak seslerinin kaybolması<br>Abdominal hassasiyet<br>Abdominal selülit<br>Palpabl bağırsak ansları | Apne<br>Letarji<br>Isı düzensiszliği<br>Orta derecede metabolik asidoz<br>Trombositopeni | İntestinal dilatasyon<br>Pnömatozis intestinalis<br>Portal vende gaz<br>Asit |
| **İleri NEK** | **IIIA** | Distansiyon<br>Bağırsak seslerinin kaybolması<br>Abdominal hassasiyet<br>Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle<br>Generalize peritonit | Ciddi apne<br>Hipotansiyon<br>Miks asidoz,<br>Koagülopati<br>Nötropeni | İntestinal dilatasyon<br>Pnömatozis intestinalis<br>Portal vende gaz<br>Belirgin asit |
| | **IIIB** | IIIA ile aynı bulgular | IIIA ile aynı bulgular | İntestinal dilatasyon<br>Pnömatozis intestinalis<br>Portal vende gaz<br>Belirgin asit<br>Pnömoperitonyum |

### II.2.3.5. NEK Tedavisi

NEK tedavisi, tıbbi tedavi yönetimi ve bazı durumlarda cerrahi tedaviyi kapsar. Bell evre I ve evre II olan hastalar için destekleyici tıbbi tedavi verilmektedir. İlerlemiş NEK hastalığı ve bağırsak perforasyonu olan Bell evre III NEK tanılı hastalara cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Bell evre II olup tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalarda da cerrahi tedavi düşünülmektedir [52, 53]. Enteral beslenmenin durdurulması NEK yönetiminin önemli bir

unsurudur. Beslenmeye, evre II NEK için 7 gün ve evre III NEK için 14 gün ara verilmektedir [54]. Enteral beslenme başlayana kadar gerekli kalori, lipid, protein ve elektrolit desteği total parenteral beslenme olarak verilmelidir. Transmural bağırsak iltihaplanması, kapiller kaçak intravasküler sıvı kaybına yol açabilmektedir bu nedenle sıvı replasmanı titizlikle yapılmalıdır [55]. Kültür için uygun örnekler aldıktan sonra genel olarak gram negatif ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır [56]. Tıbbi tedavi yöntemlerine rağmen, yaklaşık %50 hasta cerrahi tedaviye ihtiyaç duyacak duruma ilerlemektedir [52]. Kök hücrenin hasarlı bağırsağa doğrudan uygulanmasının iyileşme sürecine katkıda bulunabileceği, uzun dönemde de kısa bağırsak riski olan hastalarda bu komplikasyonu azaltabileceği fikrinden yola çıkılarak kök hücre tedavisi araştırmaları planlanmaktadır [57].

#### II.2.3.6. NEK ve Oksidatif Stres

OS, bağırsak hasarına neden olan inflamatuar kaskadın bir bileşeni olarak hareket eder. Nitrik oksit (NO), biyolojik olarak ROS elementlerinden biridir. NO, OS ile ilişkili NEK hasarında çok önemli ve belirsiz bir rol oynar. NO, esas olarak eNOS ve iNOS olarak bilinen iki NO sentaz (NOS) tarafından bağırsakta katalize edilen bir reaksiyonda argininden üretilir. eNOS, bağırsak kapiller damarlarında eksprese edilir ve vasküler tonusun düzenlenmesinden düşük NO konsantrasyonları sorumludur. iNOS esas olarak immün hücrelerde bulunur ve inflamasyon ve patojen yanıtı sırasında proinflamatuar sitokinler tarafından aktive edilir. NEK gelişimi sırasında preterm bebeklerde bağırsak mukozasında iNOS'un sürekli artışının meydana geldiği bilinmektedir [58].

### II.2.4. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisinin (ROP), yeni oluşmakta olan retinal damarların normal ilerleyişinin kesintiye uğraması sonucunda retinal vaskülarizasyon gelişiminde meydana gelen bozukluktur [59]. Ülkemizde yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı çok daha küçük preterm bebeklerin yaşama şansları artmaktadır. Bu durum görme sorunlarına ve körlüğe neden olabilen ROP'un daha sık bir sorun olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır [60].

#### II.2.4.1. ROP İnsidansı

Türk Neonatoloji Derneği tarafından yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %11 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde ROP sıklığı %6,1, ileri evre ROP %0,6 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gram olan 41 bebekte ve DA>2000 g olan 3 bebekte ileri evre ROP bulunmuştur [61].

#### II.2.4.2. ROP Risk Faktörleri

ROP gelişimi için en önemli risk faktörü prematüreliktir. Bununla birlikte, düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilatör tedavisi, uzun süreli oksijen tedavisi ve yüksek oksijen konsantrasyonu, sürfaktan tedavisi, fazla kan transfüzyon sayısı ve hacmi, tartı alımının az olması, hiperglisemi ve insülin tedavisi de risk faktörleri arasında yer almaktadır. Anne sütünün ROP'u önlemede rol oynadığı bilinmektedir [62].

### II.2.4.3. ROP Patofizyolojisi

Prematüre retinopatisinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte iki aşamalı bir süreçte geliştiği düşünülmektedir. Preterm doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı etkiyle duraklar. Uzamış hiperoksi, asfiksi, hipotermi, asidoz ve E vitamini eksikliği gibi faktörler ilk hasarlanmanın olası nedenleri arasındadır. ROP'un erken döneminde (Faz I) hiperoksi nedeniyle VEGF ve eritropoetinin baskılanması, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) yokluğu, postnatal büyümenin iyi olmaması normal vasküler gelişimi inhibe eder. Retinanın vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik hale gelir. Retinanın karşılaştığı hipoksi faz II'yi başlatır. Hipoksinin tetiklemesiyle VEGF, eritropoetin, IGF-I gibi mediyatörlerin düzeylerinde artış olur ve neovaskülarizasyon başlar. Neovaskülarizasyon vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Neovaskülarizasyon, sızıntı ve ödem oluşumuna ve görme kaybına yol açan retina dekolmanına neden olabilir [62, 63].

### II.2.4.4. ROP Sınıflandırma

Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflandırması (ICROP-3), hastalığın kapsamını ve ciddiyetini belgelemek için tek tip bir yaklaşım sağlar. ICROP-3'te dört özellik (yerleşim durumu, evre, yayılım derecesi, artı hastalık varlığı veya yokluğu) değerlendirilir.

Yerleşim durumu (Zonlar): Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye ayrılmaktadır.

Evre (Vasküler proliferasyon derecesi): Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak evrelere ayrılmaktadır. Vasküler ve avasküler

arasındaki çizgi şeklindeki demarkasyon hattı olarak ifade edilen evre 1'den, total retina dekolmanı olarak bilinen evre 5'e toplam 5 evreye ayrılır.

Yayılım derecesi: Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30º'lik açıyla 12 kadrana bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir.

Artı veya plus hastalığın varlığı veya yokluğu, hastalık şiddetinin en önemli göstergesidir. Optik sinir başı etrafında en az iki kadrandaki damarlarda dilatasyon ve tortuosite artışı plus hastalık olarak değerlendirilir [62, 64].

### II.2.4.5. ROP Tarama

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisine göre doğum ağırlığı ≤1500 gram ve/veya gestasyonel hafta (GH) ≤30 hafta olan tüm bebekler ile GH >30 hafta, doğum ağırlığı 1500–2000 gram ve kardiyopulmoner destek alan bebeklerin taranması önerilmektedir [65]. Ülkemizde daha büyük bebeklerde ROP saptanması üzerine GH <34 hafta veya doğum ağırlığı ≤1700 gram olan tüm bebeklerin ve GH ≥34 hafta veya doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi almış klinisyenin ROP açısından riskli gördüğü bebeklerin taranması önerilmektedir. İlk oftalmolojik muayenenin GH <27 hafta olan bebeklerde PM 30-31. haftada, GH ≥27 hafta olan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılması önerilmektedir [60].

### II.2.4.6. ROP Tedavi

Tedavi kriterleri çok merkezli ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Bu kriterlere göre

yüksek risk taşıyan eşik öncesi ROP bulguları (Tip 1 ROP) olan hastalara tedavi uygulanır. Zon I'de evre 1 veya evre 2 ROP ve "artı" hastalık, zon I'de evre 3 ROP, Zon II'de evre 2 veya evre 3 ROP ve "artı" hastalık ve A-ROP Tip 1 ROP kriterlerini karşılar ve tedavi endikedir [66]. Lazer fotokoagülasyon ROP tedavisinde altın standart yöntemdir. Bununla birlikte, anti-VEGF ajanların daha kolay uygulanması, genel anestezi gerektirmemesi, hızlı cevap alınması, korneanın/lensin opak, vitreusun bulanık olduğu ve pupillanın iyi dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma olmaması nedeniyle avantajlarıdır [67]. ROP tedavisi öncelikle lazer fotokoagülasyon tedavisi, skleral serklaj, vitrektomi ve anti-VEGF tedavisini içerir. Geleneksel tedavinin yıkıcılık ve geri dönüşü olmayan periferik görme kaybı gibi dezavantajları vardır ve optimal anti-VEGF dozu belirsizliğini korumaktadır. Bu sorunlar kök hücre tedavisinin gündeme gelmesine ve bu konu ile ilgili araştırma yapılmasının planlanmasına sebep olmuştur [44].

#### II.2.4.7. ROP ve Oksidatif Stres

Doğum sürecinin kendisi yenidoğan için oksidatif stres kaynağıdır. Yenidoağan, nispeten düşük oksijen içeriğine sahip intrauterin ortamdan doğum sonrası daha yüksek oksijen içeriğine sahip bir ortama geçiş ve preterm bebeklerdeki düşük antioksidan sistem nedeniyle oksidatif strese maruz kalır. Preterm bebeklerde, dar bir perfüzyon basıncı aralığında retinanın kan ağının otoregülasyonu yeterli değildir. Otoregülasyonun olmaması retina hiperoksisine yol açar. Pro-oksidanlar ve antioksidanların dengesindeki bozukluk, retina dokusunda ROP gelişimine yol açan inflamatuar süreci başlatır [68].

### II.2.5. İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama (İVK), özellikle preterm bebeklerde görülen beyin hasarının önemli bir nedenidir. İVK mortaliteye neden olan ve nörolojik gelişimi olumsuz etkileyen ciddi bir sorundur [69].

#### II.2.5.1. İVK İnsidansı

İVK sıklığı matürite ile ters orantılıdır ve 32. gestasyonel hafta ve 1500 gramın altında doğan preterm bebeklerde sıktır. Güncel literatürde insidans, %20-25 olarak bildirilmektedir. İVK genellikle yaşamın ilk günlerinde görülmektedir. Vakaların büyük çoğunluğu ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkar. Kraniyal ultrasonografi taraması ile günlere göre saptanan İVK sıklığı, postnatal 1. günde yaklaşık %50, 2. günde %25, 3.günde %15 ve ≥4. günde %10'dur [70].

#### II.2.5.2. İVK Patofizyolojisi

İçinde nöroglial öncül hücreler olan germinal matriks, hızlı çoğalan, kanlanmanın fazla olduğu, frajil, immatür kapiller damarlardan zengin bir bölgedir. Fetal ventriküler sistem komşuluğunda yer alan bu yapı, 36. gebelik haftasında kaybolmaktadır. Frajil kapiller damarlar germinal matriks etrafını U şeklinde dönen ve sistemin ana veni olan terminal vene drene olur. Bu venöz sistemdeki iskemi, reperfüzyon, venöz konjesyon gibi durumlar germinal matriksin hasarlanmasına neden olabilmektedir. İntraventriküler kanama patogenezinde serebral kan akımındaki değişikliklerin önemli bir rolü vardır. Serebral otoregülasyon ile serebral kan akımında ciddi değişiklikler beklenmemektedir. Preterm bebeklerde, bu otoregülasyon mekanizmasının

tam gelişmediği ve bu nedenle kan basınçlarındaki ani değişikliklerin beyin üzerine direkt etkisinin olduğu bilinmektedir. Prematürite dışında düşük doğum ağırlığı ve hipotansiyon serebral otoregülasyonun gelişmesini engellemektedi. Preterm bebeklerde sıklıkla karşılaşılan hiperkarbi, hipoksi, hipoglisemi serebral vazodilatasyona neden olmakta ve bu durum İVK riskini artırmaktadır. İnflamasyonun ve koryoamniyonitin İVK patogenezindeki yeri net olarak aydınlatılamamıştır. İnflamasyonun tetiklenmesiyle sitokin salınımının gerçekleşir. Salınan bu sitokinlerin endotel hasarı ile koagulasyon sistemi ve hemodinamik değişikliklerin olmasına neden olduğu ve böylece serebral otoregülasyonun bozulduğu düşünülmektedir [71].

### II.2.5.3. İVK Risk Faktörleri

En önemli risk faktörü, çok düşük gestasyon haftasıyla dünyaya gelmektir. Kız cinsiyette, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az; MV tedavisi, RDS, pulmoner kanama, pnömotoraks, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülmektedir [71].

### II.2.5.4. İVK Klinik

IVK preterm bebeklerde 3 farklı klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Sessiz tablo, semptomsuzdur ve rutin ultrason taraması ile tespit edilmektedir. IVK olan olguların yaklaşık %25-50'sinde görülmektedir. Akut tablo günler içerisinde kademli olarak ilerler. Beslenme bozuklukları, solunum fonksiyonlarında bozulma, bilinç düzeyi değişiklikleri ve anormal nörolojik muayene bulguları ile görülen klinik tablodur. Katastrofik tablo, saatler içerisinde gelişen en az görülen sunumdur. Düzensiz solunum, hipoventilasyon veya apne, kraniyal sinir anormallikleri, hipotoni, deserebre postür, özellikle tonik formda nöbetler, stupor veya koma, hipotansiyon,

bradikardi, hematokritte ani düşüş, metabolik asidoz ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması ile karakterize klinik tablodur [72].

### II.2.5.5. İVK Tanı

Kraniyal ultrasonografi (KUS), tanıda ilk seçilecek yöntemdir. Portabl ve ucuz oluşu, iyonize radyasyon içermemesi ve IVK yeri, kapsamı, ventrikül dilatasyonu hakkında bilgi vermesi başlıca avantajlarıyken; serebellum kanamasını, beyaz ve gri cevherdeki küçük hasarları net gösterememesi dezavantajlarıdır [72].

GH'sı <28 hafta olan preterm bebeklere doğumu takiben ilk 24 saat içinde KUS yapılması önerilmektedir. Bu tarama ile antenatal kanamalar ve doğum odasında resüsitasyon sırasında ortaya çıkan kanamalar tespit edilebilmektedir. İVK çok büyük oranda postnatal ilk 72 saat içerisinde ortaya çıktığından, ilk 72 saat tamamlandığında ikinci bir tarama yapılmasını önerilmektedir. İVK'nın en büyük boyutuna ulaşması ve komplikasyonlarının başlangıç zamanı düşünülerek postnatal 1. hafta tamamlandığında üçüncü bir tarama yapılmalıdır. Sonraki taramalar ise postnatal 2. hafta tamamlandığında ve sonrasında postmenstrüel 34. Haftaya ulaşana kadar 2 hafta aralıklarla taramanın tekrar edilmesi, taburculuk öncesi de taburculuk hazırlığının bir parçası olarak tekrarlanması önerilmektedir.

GH'sı $28^{0/7}$–$31^{6/7}$ hafta olan preterm bebeklerde postnatal ilk 72 saatin bitiminde ilk taramanın yapılması, postnatal 1. haftanın bitiminde taramanın tekrarlanması önerilmektedir. Postnatal 2. hafta ve 4. hafta tamamlandığında birer kere daha taramanın tekrar edilmesini sonrasında ise taburculuk öncesi de taburculuk hazırlığının bir parçası olarak tekrarlanması önerilmektedir [69].

### II.2.5.6. İVK Sınıflama

Günümüzde ortak bir dil kullanabilmek için KUS bulguları baz alınarak Volpe tarafından geliştirilmiş olan sınıflamanın kullanılmaktadır (Tablo 7) [70].

**Tablo 7:** Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve KUS Bulguları

| Evre | Parasagital kraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüm |
|---|---|
| Evre I | Germinal matriks kanaması (GMK)<br>Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur |
| Evre II | Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama |
| Evre III | Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama<br>(posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir) |
| Periventriküler hemorajik infarkt | Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama<br>(herhangi bir evreye eşlik edebilir) |

2021 yılında neonatologlar ve radyologlar arasındaki tanı ve sınıflandırmadaki değişkenliği azaltmak için preterm beyin hasarını saptamak ve sınıflandırmak için Kanada'da büyük bir çalışma yapılmış ve fikir birliğine varılmıştır. Tablo 8'de Kanada Konsensus Raporuna göre sınıflama gösterilmiştir [73].

**Tablo 8:**Kanada Konsensus Raporu'na göre GMK-İVK Sınıflaması

| Evre | |
|---|---|
| Evre I | Germinal matrikse sınırlı kanama |
| Evre II | İntraventriküler alanda hemoraji ve anterior horn genişliği ölçümü <6 mm |
| Evre III | İntraventriküler alanda hemoraji ve anterior horn genişliği ölçümü >6 mm |
| Periventriküler hemorajik infarkt | Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir) |

### II.2.5.7. İVK Tedavi

IVK ortaya çıktıktan sonra kanamayı sınırlayacak spesifik bir tedavi mevcut değildir. IVK tedavisi destekleyicidir ve serebral perfüzyonun korunmasına, oluşabilecek beyin hasarı riskinin en aza indirilmesine ve komplikasyonların erken saptanmasına yöneliktir. Destekleyici tedavi

hipotermiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipokarbi ve hiperkarbiden, hipotansiyon ve hipertansiyondan, sıvı-elektrolit ve kan gazı parametrelerinin dengesizliklerinden kaçınılmasını içermektedir [70].

Son zamanlarda, insan umbilikal kord kanından üretilen mezenkimal kök hücrelerin ksenotransplantasyonunun, bağışıklığı yeterli yenidoğan sıçanlarda şiddetli İVK'den sonra beyin hasarını ve posthemorajik hidrosefaliye ilerlemesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [74]. Bu bulgular, allojenik insan umbilikal kord kanından üretilen mezenkimal kök hücrelerin transplantasyonunun, preterm bebeklerde şiddetli İVK'nın tedavisi için yeni ve umut verici bir terapötik modalite olabileceğini düşündürmüş ve şiddetli İVK'lı preterm bebeklere mezenkimal kök hücrelerin intraventriküler transplantasyonunun güvenliğini ve uygulanabilirliğini değerlendiren bir Faz-I çalışması yapılmıştır. Mezenkimal kök hücrelerin intraventriküler transplantasyonunun güvenli ve uygulanabilir olduğu bulunmuştur [75].

#### II.2.5.8. İVK ve Oksidatif Stres

İVK'nın gelişimi, inflamasyonu tetikleyen, ROS oluşturan ve periventriküler germinal matriste ve bitişik beyaz cevherde glutamat eksitotoksisitesine neden olan bir dizi sinyal kaskadını uyarır. Oksidatif stres, eksitotoksisite ve inflamasyon, glial hücre reaksiyonlarının kanama varlığı ile bağlantılı sonuçlarıdır. Aktive edilmiş mikroglial hücreler ve makrofajlar, inflamatuar yanıta sebep olan ve oksidatif hasarı indükleyen çeşitli proinflamatuar sitokinler, kemokinler, ROS ve reaktif nitrojen türleri salgılar. Preterm bebeklerdeki düşük antioksidan seviyeleri, onları serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı term bebeklere göre daha savunmasız hale getirir. Serbest radikallerin aşırı üretimi, apoptotik hücre ölümü ve inflamasyonu indükleyerek beyaz cevhere zarar verir [76].

### II.2.6. Patent Duktus Arteriosus

Patent duktus arteiozus (PDA), duktusun doğum sonrası kapanmaması anlamına gelir. Term bebeklerde PDA nadir görülür. Buna karşılık duktusun henüz immatür olması, hipoksik nedenlerle vazodilatörler olarak bilinen prostoglandin ve NO'nun lokal olarak sentezlenmesi yada ilk günlerde fazla intravenöz sıvı yüklenmesi sonucu, preterm bebeklerde kapanma gecikmekte veya olmamaktadır [77].

Preterm bebeklerde PDA görülme sıklığı 1750 gr altında doğan bebeklerde %45'e, 1000 gr altında doğan bebeklerde %80'lere çıkmaktadır [78]. GH <28 hafta olan preterm bebeklerde PDA görülme sıklığı %50'yi aşmaktadır. PDA'nın spontan kapanma oranı yüksek olmasına rağmen GH <28 hafta olan erken doğmuş bebeklerin %60-70'inde medikal veya cerrahi tedavi uygulanır [79].

#### II.2.6.1. PDA Patofizyolojisi

Fetal duktus, kanı yüksek dirençli pulmoner dolaşımdan inen aortaya yönlendirdiği için gereklidir. Doğumu takiben duktusun kapanması saatler içinde olur bazen 3-4 güne kadar sürer. Duktusun açıklığı çeşitli daraltıcı etkilerle (oksijen gibi) gevşemeyi sağlayan pek çok maddenin (prostoglandin E gibi) arasındaki dengeye bağlıdır. Oksijenin daraltıcı etkisi gestasyonel haftanın azalmasıyla birlikte azalır. Duktusun prostoglandin E2'nin gevşetici etkisine duyarlılığı immatürlerde en fazladır ve gestasyonel haftanın artışı ile azalır. Term yenidoğanlarda bu yanıt ile duktus kısa sürede kaybolur ancak preterm yenidoğanlarda duktusta bu olmaz ve duktus açık kalır [78].

### II.2.6.2. PDA Risk Faktörleri

PDA riski, azalan gebelik yaşı ve azalan doğum ağırlığı ile artar [79]. Neonatal respiratuar distres sendromu olan, antenatal kortikosteroid almayan, metabolik asidozu olan, sepsis tanısı alan veya koryoamniyonite maruz kalan bebeklerde de PDA riskini artırır [80, 81].

### II.2.6.3. PDA Klinik Bulguları

Klinik bulgular PDA büyüklüğüne göre değişir. Üfürüm ilk olarak 24-72 saatler arasında duyulur. Küçük PDA'sı olan hastalarda üfürüm tespit edilemeyebilir. Orta ve büyük PDA'ları olan hastalarda, kardiyak oskültasyon sıklıkla sol sternal kenar boyunca, 2-3. interkostal aralıkta üfürüm duyulur. Üfürüm başlangıçta sadece sistolde duyulur. Çünkü doğumda pulmoner vasküler direnç yüksektir ve aort basıncı pulmoner basınçtan sadece sistolde daha fazladır. Pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncı düştüğünde, aort basıncı hem sistol hem de diyastol sırasında pulmoner arter basıncından daha yüksek olur. Böylece duktus boyunca devamlı üfürüm duyulur [82, 83].

PDA için tek bir bulgu spesifik değildir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan hastalarda takipne, apne, solunum desteği ihtiyacında artış görülür. Sistemik dolaşım bulgusu 25 mmHg'den daha yüksek genişlemiş nabız basıncını veya sistolik kan basıncı değerinin yarısını aşan sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki farkı içerir. Zayıf sistemik perfüzyona bağlı asidoz, oligüri görülebilir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan bebeklerde pulmoner ödem, BPD, NEK, İVK, kalp yetmezliği, uzun süreki ventilatör desteği ve akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar görülebilir [84].

### II.2.6.4. PDA Tanısı

Doppler ultrasonografiyi de içeren iki boyutlu ekokardiyografi PDA tanısında kullanılan en duyarlı yöntemdir. Duktus doğrudan görülebilir ve akım yönü gösterilebilir. Akciğer grafisinde pulmoner ödeme gidebilen pulmoner pletore ve artmış interstisyel sıvı saptanabilir. Geç bir bulgu olarak telekardiyografide kardiyomegali görülebilir [78].

### II.2.6.5. PDA Tedavisi

PDA'ya ikincil solunum sıkıntısında MV ihtiyacı doğabilir veya zaten ventile edilen bebeklerde ventilatör gereksinimi artabilir. Sıvı alımını mümkün olduğu kadar azaltmak hem PDA şantını hem de akciğerlerde sıvı birikimini azaltır. RSD'li bebeklerde yaşamın ilk haftalarında fazla sıvı alımı duktusun açık kalma riskini artırır. Hematokrit değerinin %40-45 üzerine çıkması soldan şağa şantı azaltır.

İndometazin, duktusun kapanmasında etkin olduğu kanıtlanmış bir prostoglandin sentetaz inhibitörüdür. Etkisi preterm bebeklerde ve postnatal yaşın artışıyla birlikte azalır. İbuprofen, duktus kapatan bir diğer nonselektif siklooksijenaz inhibitörüdür. Klinik çalışmalar ibupofenin de preterm bebeklerde indometazin kadar etkin olduğunu göstermiştir. Mezenterik ve renal kan akımını indometazin kadar azaltmaması avantajıdır ve renal yan etkisi daha azdır. İlaç seçimi daha çok uygulamayı yapan birimin tercihine kalmaktadır. Tıbbi tedavinin başarısız olduğu durumlarda hemadinamik anlamlı PDA olan hastalara cerrahi uygulanmalıdır [78].

### II.2.6.6. PDA ve Oksidatif Stres

Doğumdan sonra $PaO_2$ fetal dönemden daha yüksek seviyeye çıkar ve ROS artar. Yanıt olarak, antioksidanlar ROS'u temizlemek için aşırı üretilir. Fakat preterm bebeklerde antioksidan sistem iyi gelişmemiştir. Antioksidanlar tarafından temizlenemeyen ROS, membran depolarizasyonuna ve sonuçta DA'yı sınırlayan hücre içi kalsiyum akışına neden olan K+ kanallarını inhibe eder, DA sınırlanamaz ve kapanması gecikir [85] .

## II.3. Preeklampsi, prematürite ve oksidatis stres

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal olarak canlı organizmalarda üretilir. Önemli ROS elementleri arasında hidroksil ($OH^{\bullet}$), süperoksit ($O^{-2\bullet}$), nitrik oksit ($NO^{\bullet}$), hidrojen peroksit ($H_2O_2$), ozon ($O_3$), organik peroksit (ROOH), ve peroksinitrit ($ONOO^-$) vardır. Fizyolojik konsantrasyonlarda üretildiğinde, ROS, hemen hemen tüm hücresel fonksiyonların önemli aracıları gibi davranır. Fazla üretildiğinde, membran lipidlerinin peroksidasyonu, protein fonksiyonu ve yapısındaki değişiklikler ve DNA hasarı yoluyla doku ve hücresel hasardan sorumlu olan oksidatif strese (OS) neden olur. ROS, hipoksi, iskemi-reperfüzyon, hiperoksijenasyon, nötrofil ve makrofaj aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, endotelyal hücresel hasar ve prostaglandin metabolizması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla üretilir. ROS, endojen ve eksojen, enzimatik ve enzimatik olmayan, vitamin ve vitamin olmayan bileşenleri içeren antioksidan sistemler tarafından nötralize edilir. SOD, katalaz, GPx, glutatyon redüktaz, glutatyon (GSH), flavonoidler, bilirubin, ürik asit, melatonin, endojen organik selenyum ve metal bağlayıcı proteinler transferrin, ferritin, laktoferrin, seruloplazmin ve albümin bilinen endojen antioksidanlar arasında yer alır. C vitamini, E vitamini, karotenoidler, fenolik asitler, flavonoidler, asetilsistein, eksojen selenyum, çinko,

magnezyum ve bakır ise eksojen antioksidanlar arasındadır. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasında hassas bir denge vardır. OS, ROS üretimi antioksidan kapasiteyi aştığında veya alternatif olarak antioksidan sistem arızalı olduğunda ortaya çıkar [58].

Plasenta, yüksek metabolik hızı ve yüksek mitokondriyal aktivitesi nedeniyle OS temel kaynağıdır. Plasental dokular ilk trimesterde düşük antioksidan enzim aktivitesine sahiptir ve trofoblastik hücreler oksidatif hasara daha duyarlıdır. Sinsitiyotrofoblastta antioksidan enzim konsantrasyonları özellikle düşüktür ve bu nedenle bu doku OS'e karşı özellikle hassastır. Böylece, ikinci trimesterin başlangıcında maternal arteriyel akımın başlamasıyla intervillöz boşlukta oksijen gerilimi üç kat arttığında, plasentada bir OS patlaması gözlenir. Bu oksidatif hasar, plasentanın yeniden şekillenmesini ve işlevini değiştirir ve sonraki gebelik sürecini etkilemektedir. Serbest radikal üretimi fizyolojiktir ve sağlıklı gebelik sürecinde antioksidan redoks sistemleri tarafından dengelenir. Plasental antioksidan savunmalarının yüksek oranda reaktif ve potansiyel olarak zarar verici serbest radikallerin etkilerini azaltma yeteneği, sağlıklı plasenta fonksiyonu ve fetüsün optimal büyümesi ve gelişmesi için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, bazen, gelişmekte olan fetüs, aşırı serbest radikal üretimi ve azaltılmış bir antioksidan savunma kapasitesi nedeniyle yüksek düzeyde OS'ye maruz kalabilir. İlk trimesterdeki anormal plasentasyon iskemi-reperfüzyon hasarından kaynaklanan OS'ye yol açar ve sonuçta ortaya çıkan endotelyal disfonksiyon, preeklampsi, preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında anahtar rol oynar [86].

OS, bu preterm doğuma katkıda bulunan patofizyolojik bir durum olarak gösterilmiştir. Preterm bebeklerde iyi gelişmiş antioksidan ve bağışıklık savunma mekanizmalarından yoksundur. Bu durum peterm bebekleri oksidatif stres hasarına daha duyarlı hale getirir. İntrauterin ortamdan ekstrauterin ortama geçiş, normalde antioksidan sistemi tarafından dengelenen serbest radikal üretimini büyük ölçüde artırır. Oksidatif stres, bu düzenlemede bir dengesizlik olduğunda oluşan yüksek ROS

konsantrasyonlarından kaynaklanır. ROS, serbest radikalleri ve serbest radikal olmayan oksijenli molekülleri içerir. Her ikisi de oksidatif stres ve redoks reaksiyonu dengesizliği oluşturabilir. Serbest oksijen radikalleri son derece reaktif kimyasal türlerdir; fosfolipidler, amino asitler ve nükleik asitler gibi çeşitli hücresel moleküllerle reaksiyona girerler ve lipid peroksidasyonuna, DNA zincir kırılmalarına ve hücresel hasarla sonuçlanan diğer hasar verici süreçlere yol açarlar. Oksidatif stres kaynaklı hasar, RDS, BPD, ROP, NEK, ve İVK gibi yenidoğan hastalıklarında yer alan çeşitli patolojik yollarda önemli bir role sahiptir [87].

Farklı oksidan ve antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Fakat bu ölçümleri yapmak zaman alıcı, yoğun iş yükü, pahalı ve komplike teknikleri gerektirir. Farklı oksidan ve antioksidan moleküllerini ayrı ayrı ölçmek antioksidan etkileri aditif (binişik) olduğu için pratik değildir. Bu nedenle oksidan moleküllerin ölçümlerine alternatif olarak toplam oksidatif durumu (total oxidation status=TOS); antioksidan moleküllerin ölçümüne alternatif olarak total antioksidan kapasite (total antioxidant capacity=TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status=TAS) ölçümü yapılması en çok kabul gören yöntemdir [8, 9].

## II.4. Preeklampsi, prematürite ve DNA hasarı

Endojen olarak oluşturulan serbest oksijen radikalleri önemli fizyolojik fonksiyona sahiptirler, ama bunların reaktif doğası membranlarda, proteinlerde ve DNA da oksidatif hasara sebep olur. Tüm aerobik organizmalarda normal fizyolojik koşullarda, endojen oksidanlar ve birçok sayıda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmaları arasında dengesizlik oluşunca, DNA'ya oksidatif hasar verirler. Tüm yaşayan hücrelerde, hasar gören DNA enzimatik yolla tamir edilir, böylece normal fonksiyonlarını yerine getirebilir, tamir edilmeyen DNA mutasyonlara (baz

değişimleri, kayıpları ve iplik açılmaları) ve kansere sebep olur. DNA'daki oksidatif hasar ürünleri fazla olmasına rağmen (baz ve şeker modifikasyonları, kovalent çapraz bağlar, tekli ve ikili olarak kırılmalar), daha çok nükleo baz modifikasyonları ile ilgilenilmektedir ve 8-oxo-2-deoksiguanozin bozunmaları en önemlileridir, çünkü in vivoda oluşur ve DNA'nın tamamlayıcı bazlarının hidrolizini takiben kantitatif olarak ölçülebilir. Basit biyomoleküllerde (proteinler, membran lipitleri ve DNA) hasara sebep olan en önemli serbest oksijen radikali; hidroksil radikalidir. Hidroksil radikali birçok mekanizma ile oluşur, özellikle hidrojen peroksitin Fenton reaksiyonu ile üretilir. DNA'da tüm pürin ve pirimidin bazları arasında guanin oksidasyona daha çok yatkındır. DNA zincirindeki guanin gibi nükleo bazların hidroksil radikalleri ile etkileşimi, C8-hidroksigouanin 8-OH guanozin veya bunu nükleozit formu olan deoksi guanozin (8-hidroksi-2'-deoksi guanozin) oluşumuna sebep olur. İlk olarak, hidroksil radikalleri eklenmesi reaksiyonu serbest radikal eklentilerinin oluşumuna sebep olur, sonrasında tek elektron ayrılınca, 8-OHdG oluşur. 8-OHdG keto-enol tautomerizm gösterir ki bunun okside ürünü 8-okso-7,8dihidro-2'-deoksi guanozin oluşur. Klinik uygulamalar ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun bir örnekleme olan idrar ve serum gibi biyolojik sıvılarda oksidatif stresin biyobelirteci olarak 8-OHdG veya 8-OHG'nin ölçümü yapılmaktadır [88].

Preeklampside oksidatif stresin vasküler disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir. Preeklampside oksidatif stres düzeylerinin normal gebelerinkinden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Oksidatif stresin DNA ya verdiği hasar sonucu oluşan 8-OHdG'in preeklamptik gebelerin plasentasında normal gebelerin plasentasına oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir [89].

## II.5. Preeklampsi, prematürite ve Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu (AOPPs)

İlk kez Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPPs), protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPPs'un, kendi klirensini de önleyebilen yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu, yüksek oranda disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından oluştuğu, hem saflaştırılmış hem de plazmada bulunan albüminden farklı olduğu, kromatografik ve elektroforetik tekniklerle gösterilmiş ve oksidatif modifikasyona uğrayan albüminin son çapraz bağlanma ürünleri, AOPPs olarak tanımlanmıştır [90, 91].

Perinatal hipoksik-iskemik yaralanma, neonatal morbiditenin önemli bir nedenidir. Çok sayıda deneysel çalışma, fetal yaşamda hipoksinin neden olduğu serbest radikal üretimini ve oksidatif hasarı göstermiştir. Özellikle erken doğmuş bebekler OS açısından yüksek risk altındadır ve serbest radikallerin oksidatif hasarına karşı çok hassastır. Doğumda preterm hipoksik yenidoğanların plazmasında yüksek protein oksidasyon ürünleri tespit edilmiştir [92].

Maternal vasküler endotel disfonksiyonuna yol açan plasental iskeminin preeklampsi patogenezinde büyük rol oynadığı kabul edilmiştir. Birkaç çalışma, preeklamptik gebeliklerde dolaşımdaki lipid peroksitlerde bir artış olduğunu göstermiştir, bu nedenle oksidatif stresin preeklampside endotel disfonksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Preeklamptik hastalarda, normal kontrollere göre AOPPs seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüş ve preeklampside protein oksidasyonunun oksidatif stres ile ilişkili olduğu bulunmuştur [93].

# III. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında yürütüldü (Etik kurul karar tarih / no: 06/01/2021 / 20.478.486). Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklendi (Proje no:2021-006). Bu tarihler arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan 60 preterm bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastanın ailesinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu aracılığıyla yazılı onay alındı.

Çalışmanın örneklem boyutu GPower 3.1 programında orta etki büyüklüğü kabul edilerek hata payı %5, güven aralığı %95, güç %80 kabul edilerek her iki gruptan 30'ar hasta toplamda 60 hasta olacak şekilde oluşturuldu.

## III.1. Çalışma grubu

Çalışmaya kontrol grubu olarak Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde preeklamptik olmayan anneden doğup yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan ve ailesi tarafından katılım onayı verilen toplam 30 preterm (son adet tarihine göre GH 37 hafta altı) bebek çalışmaya alındı. Yenidoğan döneminde prognozu etkileyebilecek konjenital malformasyonu olan bebekler, preeklampsi dahil gebelik komplikasyonu olan anne bebekleri ve ailesi onam vermeyen bebekler kontrol grubundan dışlandı.

Çalışmaya hasta grubu olarak Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde preeklamptik anneden doğup yenidoğan yoğun

bakım ihtiyacı olan ve ailesi tarafından katılım onayı verilen toplam 30 preterm (son adet tarihine göre GH 37 hafta altı) bebek çalışmaya alındı. Yenidoğan döneminde prognozu etkileyebilecek konjenital malformasyonu olan bebekler, preeklampsi dışında gebelik komplikayonu olan anne bebekleri ve ailesi onam vermeyen bebekler hasta grubundan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki yenidoğan bebeklerin olgu rapor formuna; anne yaşı, ikili/üçlü test, amniosentez, antenatal steroid uygulaması, anneye tokolitik uygulaması, varsa gebelik komplikasyonları, sigara/alkol kullanımı, infertilite tedavisi olup olmadığı, düzenli gebelik izlemi olup olmadığı, annenin kaçıncı gebeliği olduğu, varsa daha önceki gebeliklerindeki preeklampsi öyküsü, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, son adet tarihine göre GH, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, İUBK varlığı, cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, resüstasyon ihtiyacı, perinatal asfiksi, RDS olup olmadığı, surfaktan tedavisi alıp almadığı aldıysa yöntemi, oksijen tedavi gereksinimi varlığı, oksijen tedavisi aldıysa yöntemi ve süresi, kafein kullanımı, NEK tanısı olup olmadığı, hemodinamik anlmalı PDA olup olmadığı, sepsis tanısı alıp almadığı, varsa IVK'sı ve derecesi, varsa ROP tanısı ve tedavi tercihi, BDP tanısı olup olmadığı ve sınıflaması, hiperbilirubinemi olup olmadığı, beslenmeye başlama zamanı ve beslenme ürünü, TPN kullandıysa süresi, kulandıysa eoprotin ve protein suplementasyonu, işitme testi sonucu, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, TOS, TAS, 8-OHdG, AOPPs değerleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki yenidoğan bebeklerin olgu rapor formuna; anne yaşı, preeklampsi varlığı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, ikili/üçlü test, amniosentez, annede antihipertansif kullanımı olup olmadığı, antenatal steroid uygulaması, anneye tokolitik uygulaması, varsa gebelik komplikasyonları, sigara/alkol kullanımı, infertilite tedavisi olup olmadığı, düzenli gebelik izlemi olup olmadığı, annenin kaçıncı gebeliği olduğu, varsa daha önceki gebeliklerindeki preeklampsi öyküsü, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, son adet tarihine göre GH, doğum şekli,

doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, İUBK varlığı, cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, resüstasyon ihtiyacı, perinatal asfiksi, RDS olup olmadığı, surfaktan tedavisi alıp almadığı aldıysa yöntemi, oksijen tedavi gereksinimi varlığı, oksijen tedavisi aldıysa yöntemi ve süresi, kafein kullanımı, NEK tanısı olup olmadığı, hemodinamik anlmalı PDA olup olmadığı, sepsis tanısı alıp almadığı, varsa IVK'sı ve derecesi, varsa ROP tanısı ve tedavi tercihi, BDP tanısı olup olmadığı ve sınıflaması, hiperbilirubinemi olup olmadığı, beslenmeye başlama zamanı ve beslenme ürünü, TPN kullandıysa süresi, kulandıysa eoprotin ve protein suplementasyonu, işitme testi sonucu, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, TOS, TAS, 8-OHdG, AOPPs değerleri kaydedildi.

Yenidoğan yoğun bakıma yatırılma endikasyonu olan bu bebeklerden kord kanından, yaşamının 1., 3. ve 7.günü vital fonksiyonlarının kontrolleri için alınması zorunlu olan rutin kan alımları sonrası artan kan serum örnekleri kullanıldı. Artan serum örnekleri -80$^0$C'de saklandı.

Bebeklerin klinik izlemleri sırasında yoğun bakımda kullanılan protokole göre morbidite değerlendirildi. Bebeğin gestasyonel haftası, solunum sıkıntısı bulguları, akciğer grafisi bulguları, kan gazı parametreleri ve oksijen ihtiyacı göz önüne alınarak RDS tanısı konuldu. Bebeğin gestasyonel haftası ve oksijen ihtiyacı göz önüne alınarak uluslararası tanı kriterlerine göre hafif, orta, ağır olarak değerlendirilerek BPD sınıflaması yapıldı. 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 sınıflandırılarak NEK tanısı kondu. Yaşamının 1. ve 3. günü çekilen kranial USG ye göre evre 1 (germinal matriks kanaması), evre 2 (parasagital görüntüde ventrikül içi %10-50 kanama), evre 3 (parasagital görüntüde ventrikül içi %50 den fazal kanama ve hidrosefali) periventriküler hemorajik infarkt (kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama) şeklinde sınıflandırılarak İVK tanısı kondu. 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 sınıflandırılma yapılarak ROP tanısı kondu. Rutin çekilen ekokardiyografi sonucuna göre: PDA var ve hemodinamik anlamlı (PDA çapı >1,5mm ve veya LA/Ao >1,4) PDA var ve hemodinamik anlamsız, PDA yok şeklinde değerlendirildi.

### III.2. Laboratuvar Analizi

Yenidoğan yoğun bakıma yatırılma endikasyonu olan bu bebeklerden kord kanından, yaşamının 1., 3. ve 7.günü vital fonksiyonlarının kontrolleri için alınması zorunlu olan kan örnekleri antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alınıp Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldıktan sonra çalışılmış olan tüp alınıp 15 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek serum örneği 8-OHdG, AOPPs, TOS, TAS düzeyleri analiz edilene kadar MCBÜ Hafta Sultan Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuarında -80$^0$C'de analiz edilinceye kadar saklandı. Ayrılan serum örnekleri; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından çalışıldı.

Serum Human Advanced oxidation protein products (AOPPs) ve 8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine) konsantrasyonları Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edildi. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapıldı, absorbans okumaları ELİSA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirildi.

Serum Human Advanced oxidation protein products (AOPPs) düzeyleri Human Advanced oxidation protein products (AOPPs) ELİSA kit (MyBioSource, San Diego, Kaliforniya, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 0.05 ng/mL'dir. Kitin ölçüm

aralığı 0.156-10 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri <%8, inter-assay precision CV değerleri <%12 hesaplandı.

Serum 8-OHdG düzeyleri Human 8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine) ELİSA Kit (Elabscience Biotechnology Inc, Houston, Texas, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 0.94 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 1.56-100 ng/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %3.6-%5.69 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %3.9- %5.95 aralığında hesaplandı.

Total antioksidan statü (TAS) ve Total oxidan statü (TOS) Rel Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) marka kit kullanılarak, Beckman Coulter Au5800 (Miami, Florida, ABD) otomatik biyokimya analizöründe kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

### III.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 for Windows" programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna shapiro-wilk ya da kolmogorov-smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise medyan (min, max) olarak belirtildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerde gruplar arası analizler çapraz tablolar oluşturarak ki-kare testi ile yapıldı. Nümerik değişkenlerde iki grup karşılaştırması normal dağılım gösteren değişkenlerde t-testi, normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerde ise mann whitney u testi ile yapıldı.

AOPPs, 8-OHdG, TAS, TOS, apgar skoru değişkenleri ölçümlerinin gruplarda zamana bağlı değişimi, parametrik olmayan yöntem Brunner-

Langer model (F1-LD-F1 dizayn) ile, R 3.5.2 yazılımı (R software, version 3.5.2, package: nparLD, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; http://r-project.org) yardımıyla analiz edildi. Brunner-Langer modeli sonucunda gruplarda zamana bağlı değişim benzer bulunmadığında (etkileşim<0,1) her bir grupta zaman karşılaştırması yine Brunner Langer (LD-F1 dizayn) ile ayrı ayrı yapılmış ve ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli olarak verildi. İlk izlem döneminde (bazal) gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı, ardından Z2-Z1 (bazal) ve Z3-Z1 (bazal) farkları alınarak gruplar yine aynı test ile karşılaştırıldı.

# IV. BULGULAR

Çalışmaya kontrol grubu olarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışını gerektirecek durumu olan preeklamptik olamayan anneden doğan 30 preterm ve hasta grubu olarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışını gerektirecek durumu olan preeklamptik anneden doğan 30 preterm toplam 60 yenidoğan bebek dahil edildi.

Bebeklerin demografik özelliklerine bakıldığında 33'ü (%55) kız, 27'si (%45) erkekti. 1 bebeğin (%1,7) NSVD, 59 bebeğin (%98,3) ise C/S ile doğduğu görüldü. Bebeklerin ortalama GH'sı 32,08±3,52 (23-36) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1931,41±794,49 (500-3740) g, ortalama doğum boyu 41,55±5,7 (29-52) cm, ortalama baş çevresi 29,68±3,85 (21-37) cm bulundu (Tablo 9).

Ortalama anne yaşı 29,90±5,85 (18-42) idi. Annelerin 54'ünün (%90) düzenli gebelik tabiki mevcuttu. Annelerin 46'sı (%76,7) multipar, 14'ü (%23,3) primipardı. Annelerin 34'üne (%56,7) antenatal steroid uygulandı. Annelerin 19'üne (%30) tokolitik olarak magnezyum, 9'una (%15) nifedipin uygulanırken 33'ü (%55) tokolitik almadı. Toplam 30 (%50) annede gebelik komplikasyonu mevcuttu ve bu gebelik komplikasyonu preeklampsiydi. Annelerin 42'si (%70) ikili test yaptımıştı. İkili test yaptranlar arasında 6'sının (%14,3) sonucu riskliydi. Anne-baba arasında akrabalık olan 13 (%21,7) bebek mevcuttu (Tablo 9).

**Tablo 9:**Çalışma Grubunu Oluşturan 60 Bebeğin Demografik Özellikleri

| | |
|---|---|
| **Cinsiyet (%)** | |
| **Kız** | 33 (%55) |
| **Erkek** | 27 (%45) |
| **Doğum Şekli (%)** | |
| **NSVD** | 1 (%1,7) |
| **C/S** | 59 (98,3) |
| **Doğum Ağırlığı (g)** | 1931,41±794,49 (500-3470) |
| **Doğum Boy (cm)** | 41,55±5,7 (29-52) |
| **Doğum Baş Çevresi (cm)** | 29,68±3,85 (21-37) |
| **Gestasyonel Hafta (hafta)** | 32,08±3,52 (23-36) |
| **Anne Yaş (yıl)** | 29,90±5,85 (18-42) |
| **Anne Doğum Sayısı** | |
| **Primipar** | 14 (%23,3) |
| **Multipar** | 46 (%76,7) |
| **Antenatal Steroid Uygulaması** | |
| **Yok** | 26 (%43,3) |
| **Var** | 34 (%56,7) |
| **Tokolitik Uygulaması** | |
| **Yok** | 33 (%55) |
| **Magnezyum** | 19 (%30) |
| **Nifedipin** | 8 (%15) |
| **Anne Gebelik Komplikasyonu** | |
| **Var** | 30 (%50) |
| **Yok** | 30 (%50) |
| **Anne ikili test** | |
| **Var** | 42 (%70) |
| **Yok** | 18 (%30) |
| **Anne Baba Arasında Akrabalık** | |
| **Yok** | 47 (%78,3) |
| **Var** | 13 (%21,7) |

Kontrol grubundaki 30 bebeğin demografik özellikleri incelendiğinde; bebeklerin 15'i (%50) kız, 15'i (%50) erkekti ve 1 bebek (%3,3) NSVD, 29 bebek (%96,7) C/S ile doğmuştu. Bebeklerin ortalama GH'sı 32,43±3,44 (23-36) hafta, ortalama doğum ağırlığı 2117,5±746,12 (590-3470) g, ortalama doğum boyu 42,85±5,51 (29-52) cm, ortalama baş çevresi 30,58±3,64 (23-37) cm olarak bulundu (Tablo 10).

Kontrol grubunun ortalama anne yaşı 30,43±6,27 (20-42) olarak bulundu. Annelerin 7'si (%23,3) primipar ve 23'ü (%76,7) anne multipardı. Kontrol grubundaki annelerin 18'ine (%60) antenatal steroid uygulandı. Kontrol grubundaki annelerin 6'sına (%20) tokolitik olarak magnezyum, 7'sine (%23,3) tokolitik olarak nifedipin uygulandı. 27 (%90) annenin düzenli gebelik izlemi olduğu görüldü. Kontrol grubundaki annelerin ortalama hastanede yatış süreleri 4,5 (3-21) gündü (Tablo 10).

Hasta grubundaki 30 bebeğe bakıldığında 18'i (%60) kız, 12'si (%40) erkekti ve bu bebeklerin tamamı C/S ile doğmuştu. Hasta grubunun ortalama GH'sı 31,73±3,63 (24-36) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1745,33±809,86 (500-3450) g, ortalama doğum boyu 40,25±5,68 (30-49) cm, ortalama baş çevresi 28,78±3,91 (21-35) cm olarak bulundu (Tablo 10).

Hasta grubunun ortalama anne yaşı 29,37±5,46 (18-40) olarak bulundu. 7 (%23,3) anne primipar ve 23 (%76,7) anne multipardı. Hasta grubundaki annelerin 20'si (%66,7) antihipertansif kullanırken 10'u (%33,3) antihipertansif kullanmıyordu. Hasta grubundaki annelerin 16'sına (%53,3) antenatal steroid uygulandı. Hasta grubundaki annelerin 12'sine (%40) tokolitik olarak magnezyum, 2'sine (%6,7) tokolitik olarak nifedipin uygulandı. 27 (%90) annenin düzenli gebelik izlemi olduğu görüldü. Hasta grubundaki annelerin ortalama hastanede yatış süreleri 5 (0-25) gündü (Tablo 10).

**Tablo 10:**Kontrol ve Hasta grubunun Demografik Özellikleri

| | **Kontrol Grubu (n=30)** | **Hasta Grubu (n=30)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **Cinsiyet (%)** | | | 0,436 |
| **Kız** | 15 (%50) | 18 (%60) | |
| **Erkek** | 15 (%50) | 12 (%40) | |
| **Doğum Şekli (%)** | | | 1,000 |
| **NSVD** | 1 (%3,3) | 0 (%0) | |
| **C/S** | 29 (%96,7) | 30 (%100) | |
| **Doğum Ağırlığı (g)** | 2117,5±746,12 (590-3470) | 1745,33±809,86 (500-3450) | 0,069 |
| **Doğum Boy (cm)** | 42,85±5,51 (29-52) | 40,25±5,68 (30-49) | 0,078 |
| **Doğum Baş Çevresi (cm)** | 30,58±3,64 (23-37) | 28,78±3,91 (21-35) | 0,070 |
| **Gestasyonel Hafta (hafta)** | 32,43±3,44 (23-36) | 31,73±3,63 (24-36) | 0,447 |
| **Anne Yaş (yıl)** | 30,43±6,27 (20-42) | 29,37±5,46 (18-40) | 0,485 |
| **Anne Doğum Sayısı** | | | 1,000 |
| **Primipar** | 7 (%23,3) | 7 (%23,3) | |
| **Multipar** | 23 (%76,7) | 23 (%76,7) | |
| **Annede Antihipertansif Kullanımı** | | | 0,000 |
| **Yok** | 30 (%100) | 10 (%33,3) | |
| **Var** | 0 (%0) | 20 (%66,7) | |
| **Antenatal Steroid Uygulaması** | | | 0,602 |
| **Yok** | 12 (%40) | 14 (%46,7) | |
| **Var** | 18 (%60) | 16 (%53,3) | |
| **Tokolitik Uygulaması** | | | 0,090 |
| **Yok** | 17 (%56,7) | 16 (%53,3) | |
| **Magnezyum** | 6 (%20) | 12 (%40) | |
| **Nifedipin** | 7 (%23,3) | 2 (%6,7) | |
| **Düzenli Gebelik İzlemi** | | | 1,000 |
| **Yok** | 3 (%10) | 3 (%10) | |
| **Var** | 27 (%90) | 27 (%90) | |
| **Anne Baba Arasında Akrabalık** | | | 0,117 |
| **Yok** | 26 (%86,7) | 21 (%70) | |
| **Var** | 4 (%13,3) | 9 (%30) | |

Kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, gestasyon haftası, anne yaşı, anne doğum sayısı, antenatal steroid uygulaması, düzenli gebelik izlemi, tokolitik uygulaması, anne baba arasında akrabalık açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Antihipertansif ilaç kullananların tamamı hasta grubundaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p<0,05). Kontrol ve hasta grubundaki bebeklerin demografik özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 10'da gösterildi.

Kontrol grubundaki annelerin 24'ü (%80) ikili test yaptırmıştı. İkili test yaptıranların tamamının ikili test sonucu normaldi. Hasta grubu annelerinin 18'i (%60) ikili test yaptırmıştı. İkili test yaptıran hasta grubunun 6'sının (%33,3) test sonucu riskli değerlendirilmiş olarak görüldü. Tüm çalışmada riskli ikili test sonucu olan hasta sayısı 6'ydı ve anormal ikili test sonucu olan annelerin tamamı preeklampsi grubundaydı. Kontrol ve hasta grubundan ikili test yaptıranlar karşılaştırıldığında ikili test sonucu riskli olanların tümünün preeklampsi grubunda olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Kontrol ve Hasta grubunun ikili test sonucu Tablo 11'de gösterildi.

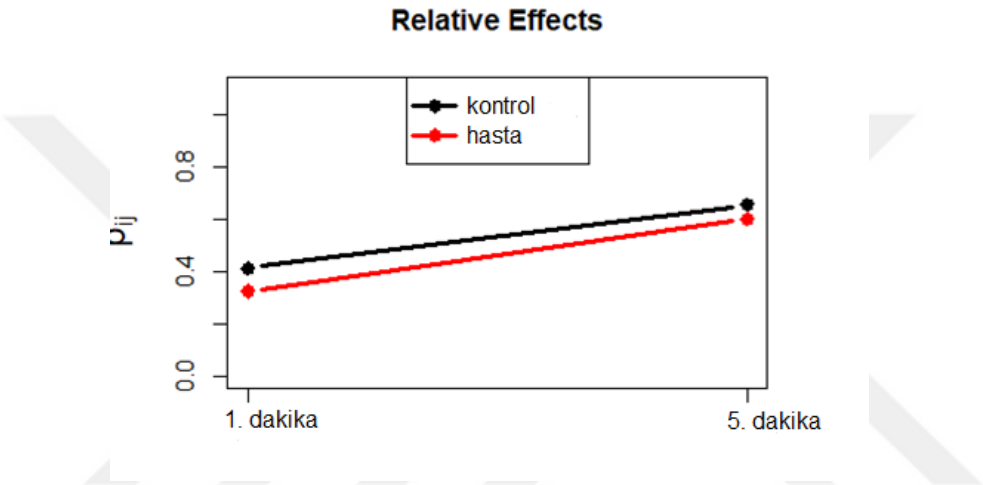
**Tablo 11:**Kontrol ve Hasta grubunun ikili test sonucu

| | **Kontrol Grubu (n=24)** | **Hasta Grubu (n=18)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **İkili Test** | | | 0,004 |
| **Normal** | 24 (%100) | 12 (%66,7) | |
| **Riskli** | 0 (%0) | 6 (%33,3) | |

**Tablo 12:**Kontrol ve Hasta grubunun APGAR skoru

| | | **Kontrol Grubu (n=30)** | | **Hasta Grubu (n=30)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| APGAR | 1. Dakika | 6,7±1,57 | 7(1-8) | 6,03±1,97 | 6,5(0-8) |
| | 5. Dakika | 7,77±1,38 | 8(2-9) | 7,57±1,52 | 8(2-9) |

Hasta grubunun 1. dakika APGAR sonucu 6,5(0-8), 5. dakika APGAR skoru 8(2-9) saptandı. Kontrol grubunun 1. dakika APGAR sonucu 7(1-8), 5. dakika APGAR skoru 8(2-9) saptandı (Tablo 12). APGAR skoru için hasta ve kontrol grupları arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,247) ancak bu gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,384) . Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p<0,001) (Tablo 13, Şekil 1).




**Şekil 1:**kontrol/ hasta gruplarına göre APGAR skoru için göreli etkiler

**Tablo 13:**Brunner-Langer metoduna göre APGAR skorunun grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| APGAR | 0,247 | <0,001 | 0,384 |

Çalışmaya dahil edilen 60 yenidoğandan 5'inde (%8,3) perinatal asfiksi görüldü. Perinatal asfiksi saptanan olgular içinde 2'si (%40) kontrol, 3'ü (%60) hasta grubundaydı. Perinatal asfiksi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Toplam 15 (%25) yenidoğana RDS tanısı kondu. RDS tanısı alan 4 (%26,7) bebek kontrol grubunda; 11 (%73,3) bebek hasta grubundandı. Çalışmaya dahil edilen 15 (%25) yenidoğana yaşamlarının birinci saati içinde surfaktan uygulandı.

Surfaktan uygulanan 15 bebekten 4'ü (%26,7) kontrol, 11'i (%73,3) hasta grubundaydı. Kontrol ve hasta grubu RDS tanısı ve surfaktan uygulaması açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,037). Kontrol grubunda 8 (%26,7) bebeğin ve hasta grubunda 18 (%60) bebeğin kafein kullandığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen ve kafein tedavisi alan 26 (%43,3) hastadan %69,2'si hasta grubundaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p=0,009). Çalışmaya dahil edilen 13 (%21,7) bebeğe inhale steroid tedavisi uygulandığı ve bunlardan 10'u (%76,9) hasta grubundaydı. İnhale steroid tedavisi açısından gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p=0,028). İzlem süresince 6 (%10) bebek hafif, 2 (%3,3) bebek orta, 5 (%8,3) bebek ağır BPD tanısı aldı. Hafif BPD tanısı alanların %50'si hasta, %50'si kontrol grubundaydı. Orta BPD tanısı alan 2 (%100) bebek de hasta grubundaydı. Ağır BPD tanısı alan 1 (%20) bebek kontrol grubundayken 4'ü (%80) hasta grubundaydı. Fakat iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değildi (p>0,05). Kontrol grubundan 1 (%3,3) bebekte, hasta grubundan 8 (%26,7) bebekte evre 2 ve üzeri NEK geliştiği görüldü. Evre 2 ve üzeri NEK tanısı alanların %88,9'u hasta grubundaydı. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,026). Kontrol grubunda 5 (%16,7) bebek, hasta grubunda 8 (%26,7) bebek ROP tanısı aldı. ROP tanısı alan bebeklerin %61,5'i hasta grubundan olmasına rağmen hasta ve kontrol grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Kontrol grubunda 5 (%16,7), hasta grubunda 7 (%23,3) bebekte evre 1 İVK görüldü. Kontrol grubunda 2 (%6,7), hasta grubunda 2 (%6,7) bebekte evre 2 İVK görüldü. Evre 1 İVK olanların %58,3'ü, evre 2 İVK olanların %50'si hasta grubundaydı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Kontrol grubunun 3'ünde (%10), hasta grubunun 11'inde (%36,7) hemodinamik olarak anlamlı PDA görüldü. Hemodinamik olarak anlamlı PDA görülen hastaların %78,6'sı hasta grubundaydı ve gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,015). Hasta ve kontrol grubunun erken neonatal sonuçları Tablo 14'te gösterildi.

**Tablo 14:**Hasta ve Kontrol grubunun erken neonatal sonuçları

| | Kontrol Grubu (n=30) | Hasta Grubu (n=30) | P |
|---|---|---|---|
| **Perinatal asfiksi** | | | 1,000 |
| **Yok** | 28 (%93,3) | 27 (%90) | |
| **Var** | 2 (%6,7) | 3 (%10) | |
| **RDS** | | | 0,037 |
| **Yok** | 26 (%86,7) | 19 (%63,3) | |
| **Var** | 4 (%13,3) | 11 (%36,7) | |
| **Surfaktan Kullanımı** | | | 0,037 |
| **Yok** | 26 (%86,7) | 19 (%63,3) | |
| **Var** | 4 (%13,3) | 11 (%36,7) | |
| **Cafein Kullanımı** | | | 0,009 |
| **Yok** | 22 (%73,3) | 12 (%40) | |
| **Var** | 8 (%26,7) | 18 (%60) | |
| **İnhale Steroid** | | | 0,028 |
| **Yok** | 27 (%90) | 20 (%66,7) | |
| **Var** | 3 (%10) | 10 (%33,3) | |
| **BPD** | | | 0,228 |
| **Yok** | 26 (%86,7) | 21 (%70) | |
| **Hafif** | 3 (%10) | 3 (%10) | |
| **Orta** | 0 (%0) | 2 (%6,7) | |
| **Ağır** | 1 (%3,3) | 4 (%13,3) | |
| **NEK** | | | 0,026 |
| **Yok** | 29 (%96,7) | 22 (%73,3) | |
| **≥Evre 2** | 1 (%3,3) | 8 (%26,7) | |
| **ROP** | | | 0,347 |
| **Yok** | 25 (%83,3) | 22 (%73,3) | |
| **Var** | 5 (%16,7) | 8 (%26,7) | |
| **IVK** | | | 0,809 |
| **Yok** | 23 (%76,7) | 21 (%70) | |
| **Evre 1** | 5 (%16,7) | 7 (%23,3) | |
| **Evre 2** | 2 (%6,7) | 2 (%6,7) | |
| **PDA** | | | 0,015 |
| **Yok** | 27 (%90) | 19 (%63,3) | |
| **Var** | 3 (10) | 11 (%36,7) | |

Çalışmaya dahil edilen 14 (%23,3) bebek invaziv mekanik ventilator desteği aldı. İnvaziv MV desteği alan bebeklerden %71,4'ü hasta grubundaydı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Gruplar arasında non-invaziv mekanik ventilatör tedavisi, nSIPPV modunda izlenme, nCPAP modunda izlenme ve oksijen tedavisi alma açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Kontrol ve Hasta grubunun invaziv/non invaziv ventilatör desteği Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo 15:**Kontrol ve Hasta grubunun invaziv-non invaziv ventilatör desteği

| | **Kontrol Grubu (n=30)** | **Hasta Grubu (n=30)** | **P** |
|---|---|---|---|
| **İnvaziv MV** | | | 0,067 |
| **Yok** | 26 (%86,7) | 20 (%66,7) | |
| **Var** | 4 (%13,3) | 10 (%33,3) | |
| **Non-invaziv MV** | | | 1,000 |
| **Yok** | 4 (%13,3) | 4 (%13,3) | |
| **Var** | 26 (%86,7) | 26 (%86,7) | |
| **NSIPPV** | | | 1,000 |
| **Yok** | 10 (%33,3) | 10 (%33,3) | |
| **Var** | 20 (%66,7) | 20 (%66,7) | |
| **NCPAP** | | | 1,000 |
| **Yok** | 4 (%13,3) | 4 (%13,3) | |
| **Var** | 26 (%86,7) | 26 (%86,7) | |
| **Oksijen Tedavisi** | | | 1,000 |
| **Yok** | 4 (%13,3) | 3 (%10) | |
| **Var** | 26 (%86,7) | 27 (%90) | |

Kontrol grubunun nCPAP'ta kalma süresi 2 (1-34), hasta grubunun nCPAP'ta kalma süresi 4,5 (1-46) gündü. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p=0,038). Hasta ve kontrol grubunun invaziv MV'de kalma süreleri, non-invaziv mekanik ventilatöre izlenme süreleri, nSIPPV modunda izlenme süreleri değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). Hasta ve kontrol grubunun invaziv/non invaziv ventilatör tedavi süreleri tablo 16'da gösterildi.

**Tablo 16:**Hasta ve kontrol grubunun invaziv-non invaziv ventilatör tedavi süreleri

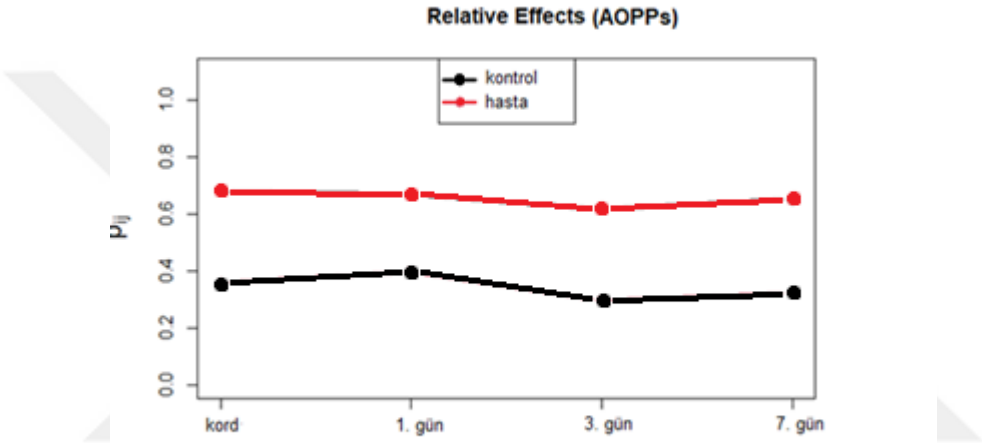
| | **Kontrol Grubu [median(min-max)]** | **Hasta Grubu [median(min-max)]** | **P** |
|---|---|---|---|
| **İnvaziv MV süresi** | 14,5 (1-77) | 14,5 (1-82) | 0,670 |
| **Non-invaziv MV süresi** | 6 (1-60) | 7,5 (1-61) | 0,218 |
| **NSIPPV süresi** | 5 (1-26) | 5 (2-48) | 0,376 |
| **NCPAP süresi** | 2 (1-34) | 4,5 (1-46) | 0,038 |

**Tablo 17:** AOPPs değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **Kontrol Grubu (n=30)** | | **Hasta Grubu (n=30)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| AOPPs | kord | 0,344±0,175 | 0,317 (0,049-0,729) | 0,563±0,168 | 0,534 (0,273-1,031) |
| | 1. gün | 0,370±0,180 | 0,381 (0,039-0,697) | 0,564±0,175 | 0,525 (0,244-0,946) |
| | 3. gün | 0,311±0,150 | 0,304 (0,018-0,637) | 0,526±0,152 | 0,457 (0,361-0,978) |
| | 7. gün | 0,327±0,185 | 0,279 (0,028-0,803) | 0,575±0,225 | 0,515 (0,317-1,105) |

OS biyobelirteci olarak öngörülen AOPPs, hasta grubunun kord kanında 0,534 (0,273-1,031) ng/ml, 1. gün serumunda 0,525 (0,244-0,946) ng/ml, 3. gün serumunda 0,457 (0,361-0,978) ng/ml, 7. gün serumunda 0,515 (0,317-1,105) ng/ml saptandı. AOPPs seviyesi, kontrol grubunun kord kanında 0,317 (0,049-0,729) ng/ml, 1. gün serumunda 0,381 (0,039-0,697) ng/ml, 3. gün

serumunda 0,304 (0,018-0,637) ng/ml, 7. gün serumunda 0,279 (0,028-0,803) ng/ml saptandı. Bir haftalık izlem boyunca hasta grubunun AOPPs seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti (Tablo 17). AOPPs biyobelirteci için hasta ve kontrol gruplarında zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,695). Hasta ve kontrol grupları arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (grup p<0,001). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p=0,038) (Tablo 18, Şekil 2).




**Şekil 2:**kontrol/ hasta gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 18:**Brunner-Langer metoduna göre AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| AOPPs | <0,001 | 0,038 | 0,695 |

Grupların İkili zaman karşılaştırmaları yapıldığında 1. gün ile 3. gün arasında değişimin anlamlı olduğu görüldü (p=0,014). Diğer ikili zaman karşılatırmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 19)

**Tablo 19:**Brunner-Langer metoduna göre AOPPs için ikili zaman karşılaştırmaları

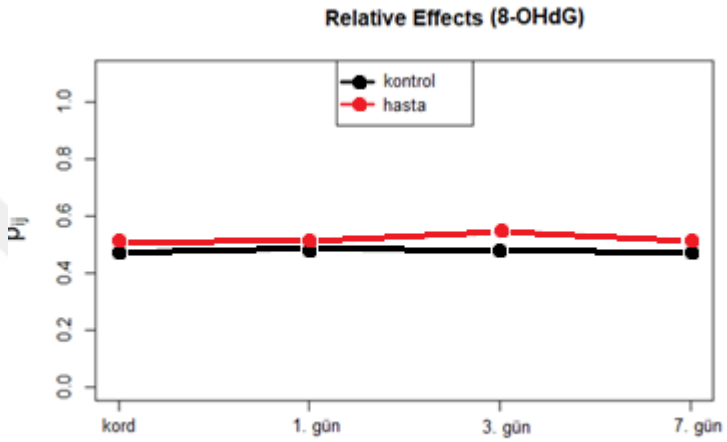
| **Zaman** | AOPPs |
|---|---|
| | Düzeltilmiş p değeri |
| Kord ile 1. gün | 1 |
| Kord ile 3. gün | 0,131 |
| Kord ile 7. gün | 1 |
| 1. gün ile 3. gün | 0,014 |
| 1. gün ile 7. gün | 1 |
| 3. gün ile 7. gün | 1 |

**Tablo 20:**8-OHdG değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **Kontrol Grubu (n=30)** | | **Hasta Grubu (n=30)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| 8-OHdG | kord | 6,665±3,926 | 5,373 (1,833-14,681) | 6,260±2,225 | 6,000 (3,190-14,807) |
| | 1. gün | 6,488±3,475 | 5,234 (1,450-14,042) | 6,275±2,414 | 6,276 (2,478-14,004) |
| | 3. gün | 6,570±3,924 | 5,308 (2,150-17,845) | 6,472±2,125 | 6,247 (2,863-14,376) |
| | 7. gün | 6,496±3,785 | 5,533 (2,278-18,987) | 6,254±2,054 | 5,738 (2,744-10,993) |

DNA hasarını gösteren 8-OHdG, hasta grubunun kord kanında 6,000 (3,190-14,807) ng/ml, 1. gün serumunda 6,276 (2,478-14,004) ng/ml, 3. gün serumunda 6,247 (2,863-14,376) ng/ml, 7. gün serumunda 5,738 (2,744-10,993) ng/ml saptandı. 8-OHdG, kontrol grubunun kord kanında 5,373 (1,833-14,681) ng/ml, 1. gün serumunda 5,234 (1,450-14,042) ng/ml, 3. gün serumunda 5,308 (2,150-17,845) ng/ml, 7. gün serumunda 5,533 (2,278-18,987) ng/ml saptandı (Tablo 20).

8-OHdG biyobelirteci için hasta ve kontrol gruplarında zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,889) ancak gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,533). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,903) (Tablo 21, Şekil 3).




**Şekil 3:**kontrol/ hasta gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler

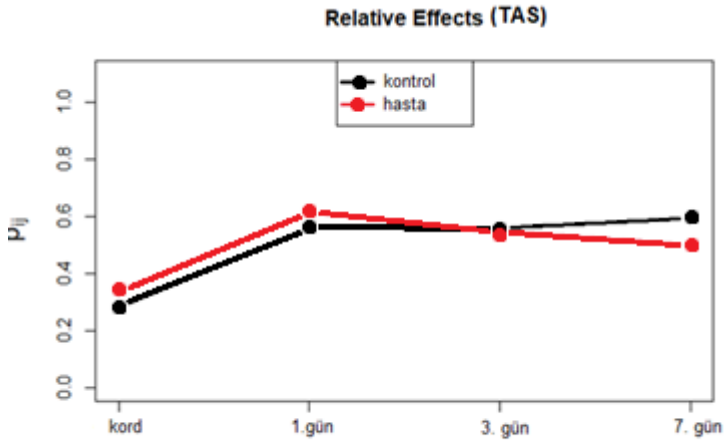
**Tablo 21:**Brunner-Langer metoduna göre 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| 8-OHdG | 0,533 | 0,903 | 0,889 |

**Tablo 22:**TAS değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **Kontrol Grubu (n=30)** | | **Hasta Grubu (n=30)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TAS | kord | 1,526±0,610 | 1,350 (0,830-4,080) | 1,633±0,475 | 1,545 (1,020-3,580) |
| | 1. gün | 1,844±0,346 | 1,840 (1,180-2,950) | 1,877±0,237 | 1,885 (1,290-2,490) |
| | 3. gün | 1,806±0,313 | 1,840 (1,060-2,410) | 1,804±0,266 | 1,835 (1,140-2,360) |
| | 7. gün | 1,855±0,306 | 1,865 (1,120-2,390) | 1,806±0,444 | 1,720 (1,150-3,710) |

Antioksidan kapasite durumu gösteren TAS, hasta grubunun kord kanında 1,545 (1,020-3,580) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,885 (1,290-2,490) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,835 (1,140-2,360) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,720 (1,150-3,710) mmol Trolox Equiv./L saptandı. TAS seviyesi kontrol grubunun kord kanında 1,350 (0,830-4,080) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,840 (1,180-2,950) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,840 (1,060-2,410) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,865 (1,120-2,390) mmol Trolox Equiv./L saptandı. Kord ve 1. gün TAS serum seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksekti. Zamanla hasta grubunun serum TAS seviyesinin azaldığı ve 7. günde kontrol grubunun serum TAS seviyesinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 22). TAS biyobelirteci için bu gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,272). Hasta ve kontrol grupları arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,984). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p<0,001) (Tablo 23, Şekil 4)




**Şekil 4:**kontrol/ hasta gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 23:**Brunner-Langer metoduna göre TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TAS | 0,984 | <0,001 | 0,272 |

Grupların ikili zaman karşılaştırmaları yapıldığında kord ile 1. gün, kord ile 3. gün, kord ile 7. gün arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (<0,001). Grupların diğer ikili zaman karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo:24).

**Tablo 24:**Brunner-Langer metoduna göre TAS için ikili zaman karşılaştırmaları

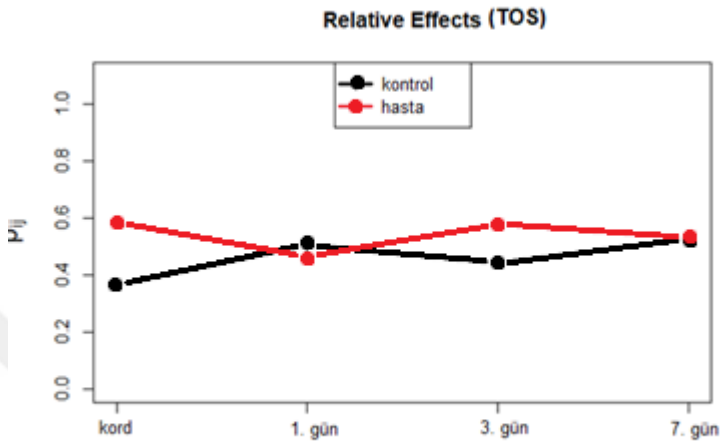
| **Zaman** | TAS |
|---|---|
| | Düzeltilmiş p değeri |
| Kord ile 1. gün | <0,001 |
| Kord ile 3. gün | <0,001 |
| Kord ile 7. gün | <0,001 |
| 1. gün ile 3. gün | 1 |
| 1. gün ile 7. gün | 1 |
| 3. gün ile 7. gün | 1 |

**Tablo 25:**TOS değişkeni için kontrol/ hasta gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **Kontrol Grubu (n=30)** | | **Hasta Grubu (n=30)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TOS | kord | 4,394±4,044 | 2,950 (0,420-15,420) | 10,657±10,705 | 7,920 (0,020-47,520) |
| | 1. gün | 7,396±6,747 | 6,210 (0,200-29,550) | 6,747±6,390 | 3,815 (0,390-22,700) |
| | 3. gün | 5,988±5,670 | 4,320 (0,320-22,770) | 9,368±7,317 | 6,330 (0,590-23,990) |
| | 7. gün | 8,843±8,271 | 5,600 (0,040-31,860) | 8,589±8,562 | 5,190 (0,530-38,100) |

Oksidatif durumu gösteren TOS, hasta grubunun kord kanında 7,920 (0,020-47,520) μmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 3,815 (0,390-22,700) μmol H2O2 Equiv./L'ye düştüğü, 3. günde 6,330 (0,590-23,990) μmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği ve 7. gün serum TOS seviyesinin 5,190 (0,530-38,100) μmol H2O2 Equiv./L olduğu görüldü. Kontrol grubunun kord kanında serum TOS seviyesi 2,950 (0,420-15,420) μmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 6,210 (0,200-29,550) μmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği, 3. günde 4,320 (0,320-22,770) μmol H2O2 Equiv./L'ye düştüğü ve 7. gün serum TOS seviyesinin 5,600 (0,040-31,860) μmol H2O2 Equiv./L olduğu görüldü (Tablo 25). TOS biyobelirteci için hasta ve kontrol gruplarının zamana bağlı ilerleyişi benzer değildi (etkileşim p=0,027). Etkileşim anlamlı bulunduğu için her grubun kendi içinde zamansal değişimi incelendi ve her iki grubun da zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Etkileşim anlamlı olduğu için gruplar, her zaman noktasında ayrı ayrı karşılaştırıldı ve hasta kord kanı serum TOS seviyesi kontrol grubu kord kanı serum TOS seviyesine göre yüksek gözlendi

ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005). Gruplar arası diğer zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 26, Şekil 5).




**Şekil 5:**kontrol/ hasta gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler

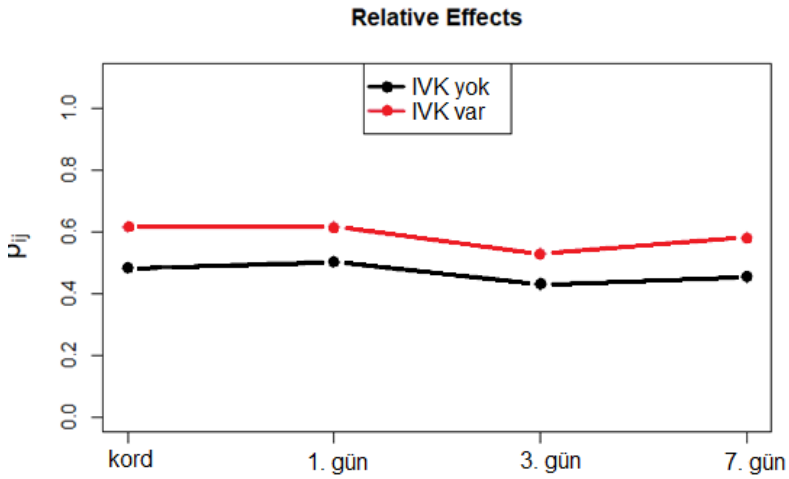
**Tablo 26:**Brunner-Langer metoduna göre TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TOS | 0,077 | 0,615 | 0,027 |
| | **Etkileşim sonrası grup içi zaman karsılaştırmaları** | | |
| **Kontrol** | 0,094 | | |
| **Hasta** | 0,232 | | |
| | **Etkileşim sonrası zamanlarda grup karşılaştırmaları** | | |
| **kord** | 0,005 | | |
| **1. gün** | 0,620 | | |
| **3. gün** | 0,079 | | |
| **7. gün** | 0,941 | | |

**Tablo 27:**AOPPs değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **İVK yok (n=44)** | | **İVK var (n=16)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| AOPPs | kord | 0,427±0,189 | 0,462 (0,049-0,937) | 0,526±0,226 | 0,572 (0,162-1,031) |
| | 1. gün | 0,446±0,196 | 0,457 (0,039-0,894) | 0,525±0,210 | 0,512 (0,055-0,946) |
| | 3. gün | 0,400±0,171 | 0,396 (0,078-0,842) | 0,470±0,217 | 0,447 (0,018-0,978) |
| | 7. gün | 0,422±0,221 | 0,400 (0,028-1,105) | 0,530±0,276 | 0,477 (0,076-1,095) |

İVK olan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,572 (0,162-1,031) ng/ml, 1. gün serumunda 0,512 (0,055-0,946) ng/ml, 3. gün serumunda 0,447 (0,018-0,978) ng/ml, 7. gün serumunda 0,477 (0,076-1,095) ng/ml saptandı. İVK olmayan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,462 (0,049-0,937) ng/ml, 1. gün serumunda 0,457 (0,039-0,894) ng/ml, 3. gün serumunda 0,396 (0,078-0,842) ng/ml, 7. gün serumunda 0,400 (0,028-1,105) ng/ml saptandı. Bir haftalık izlem boyunca İVK tanısı alan grubun AOPPs serum seviyesi daha yüksek saptandı (Tablo 27). AOPPs biyobelirteci için İVK olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,947). İVK olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,100). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,156) (Tablo 28, Şekil 6).




**Şekil 6:**İVK yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler

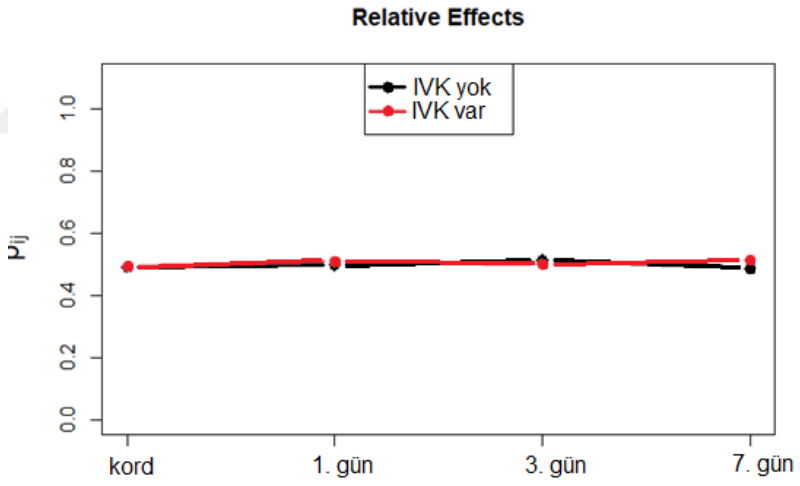
**Tablo 28:**Brunner-Langer metoduna göre İVK tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| AOPPs | 0,100 | 0,156 | 0,947 |

**Tablo 29:** 8-OHdG değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **İVK yok (n=44)** | | **İVK var (n=16)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| 8-OHdG | kord | 6,424±3,089 | 5,669 (1,833-14,807) | 6,570±3,488 | 6,219 (2,574-14,681) |
| | 1. gün | 6,290±2,795 | 6,212 (2,124-14,042) | 6,634±3,489 | 5,478 (1,450-14,004) |
| | 3. gün | 6,485±3,037 | 6,170 (2,150-17,845) | 6,621±3,473 | 5,580 (2,340-14,376) |
| | 7. gün | 6,318±3,019 | 5,537 (2,278-18,987) | 6,531±3,124 | 6,542 (2,620-12,365) |

8-OHdG seviyesi İVK olan grubun kord kanında 6,219 (2,574-14,681) ng/ml, 1. gün serumunda 5,478 (1,450-14,004) ng/ml, 3. gün serumunda 5,580 (2,340-14,376) ng/ml, 7. gün serumunda 6,542 (2,620-12,365) ng/ml saptandı. 8-OHdG seviyesi İVK olmayan grubun kord kanında 5,669 (1,833-14,807) ng/ml, 1. gün serumunda 6,212 (2,124-14,042) ng/ml, 3. gün serumunda 6,170 (2,150-17,845) ng/ml, 7. gün serumunda 5,537 (2,278-18,987) ng/ml saptandı (Tablo 29). 8-OHdG biyobelirteci için İVK olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,935). İVK olan ve İVK olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,937). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,963) (Tablo 30, Şekil 7).




**Şekil 7:**İVK yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler

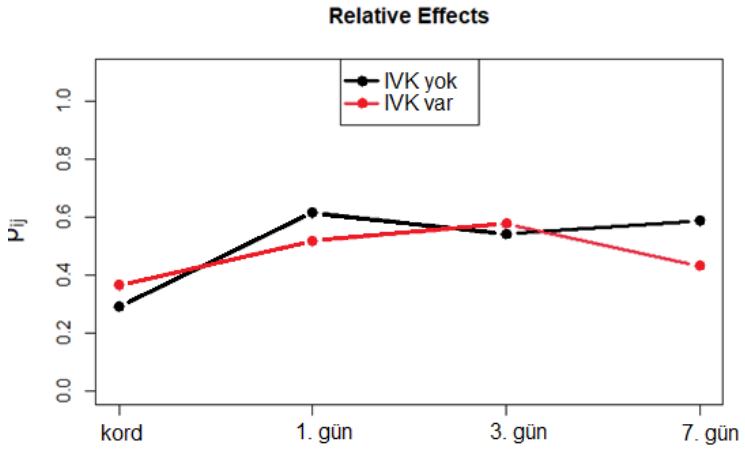
**Tablo 30:**Brunner-Langer metoduna göre İVK tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| 8-OHdG | 0,937 | 0,963 | 0,935 |

**Tablo 31:**TAS değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **İVK yok (n=44)** | | **İVK var (n=16)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TAS | kord | 1,511±0,330 | 1,430 (0,960-2,400) | 1,768±0,897 | 1,540 (0,830-4,080) |
| | 1. gün | 1,894±0,306 | 1,875 (1,190-2,950) | 1,766±0,244 | 1,755 (1,180-2,080) |
| | 3. gün | 1,798±0,250 | 1,805 (1,080-2,360) | 1,823±0,383 | 1,875 (1,060-2,410) |
| | 7. gün | 1,851±0,286 | 1,855 (1,150-2,400) | 1,774±0,570 | 1,655 (1,120-3,710) |

TAS seviyesi İVK olan grubun kord kanında 1,540 (0,830-4,080) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,755 (1,180-2,080) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,875 (1,060-2,410) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,655 (1,120-3,710) mmol Trolox Equiv./L saptandı. TAS seviyesi İVK olmayan grubun kord kanında 1,430 (0,960-2,400) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,875 (1,190-2,950) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,805 (1,080-2,360) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,855 (1,150-2,400) mmol Trolox Equiv./L saptandı. Kord kanı TAS seviyesi İVK olanlarda İVK olmayanlara göre daha yüksekti. İVK olan grupta TAS seviyesinin 1. gün ve 3. günde artış eğiliminde olduğu ve 7. günde düştüğü görüldü. İVK olmayan grupta TAS seviyesi 1. günde artmış, 3. günde azalmış, 7. günde 3. güne göre artmış görüldü (Tablo 31). TAS biyobelirteci için İVK olan ve olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer gözlendi (etkileşim p=0,128). İVK olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,477). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p<0,001) (Tablo 32, Şekil 8).




**Şekil 8:**İVK yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler

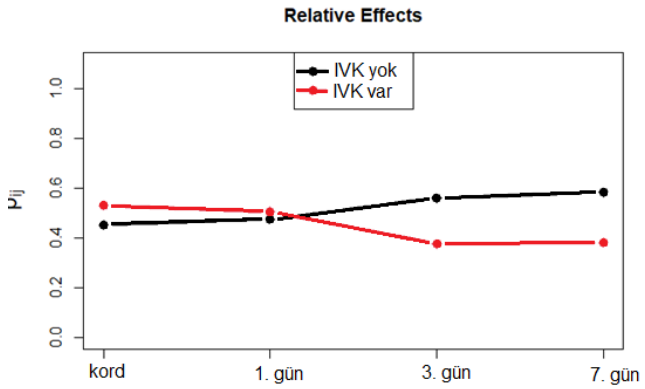
**Tablo 32:**Brunner-Langer metoduna göre İVK tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TAS | 0,477 | <0,001 | 0,128 |

**Tablo 33:**TOS değişkeni için İVK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **İVK yok (n=44)** | | **İVK var (n=16)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TOS | kord | 6,875±7,377 | 4,415 (0,020-36,710) | 9,315±11,477 | 4,795 (1,200-47,520) |
| | 1. gün | 6,874±6,474 | 5,860 (0,200-29,550) | 7,615±6,842 | 5,505 (0,420-22,700) |
| | 3. gün | 8,754±7,085 | 6,330 (0,460-23,990) | 4,721±4,526 | 3,905 (0,320-17,270) |
| | 7. gün | 10,204±9,019 | 7,430 (0,510-38,100) | 4,623±4,066 | 4,105 (0,040-15,180) |

TOS seviyesi İVK olan grubun kord kanında 4,795 (1,200-47,520) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 5,505 (0,420-22,700) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği, 3. günde 3,905 (0,320-17,270) µmol H2O2 Equiv./L'ye düştüğü ve 7. gün serum TOS seviyesinin 4,105 (0,040-15,180) µmol H2O2 Equiv./L olduğu görüldü. İVK tanısı olmayan grubun kord kanında serum TOS seviyesi 4,415 (0,020-36,710) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 5,860 (0,200-29,550) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği, 3. günde 6,330 (0,460-23,990) µmol H2O2 Equiv./L'e artışın devam ettiği ve 7. gün serum TOS seviyesinin 7,430 (0,510-38,100) µmol H2O2 Equiv./L olduğu görüldü (Tablo 33). TOS değişkeni için İVK olan ve İVK olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer değildi (etkileşim p=0,016). Etkileşim anlamlı bulunduğu için her iki grubun kendi içinde zamansal değişimi incelenmiştir ve her iki grubun da zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim sonrası gruplar karşılaştırıldığında İVK olmayan grubun 3. ve 7. gün TOS seviyesi İVK olan gruba göre anlamlı yüksekti (Tablo 34, Şekil 9).




**Şekil 9:**IVK yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 34:**Brunner-Langer metoduna göre IVK tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

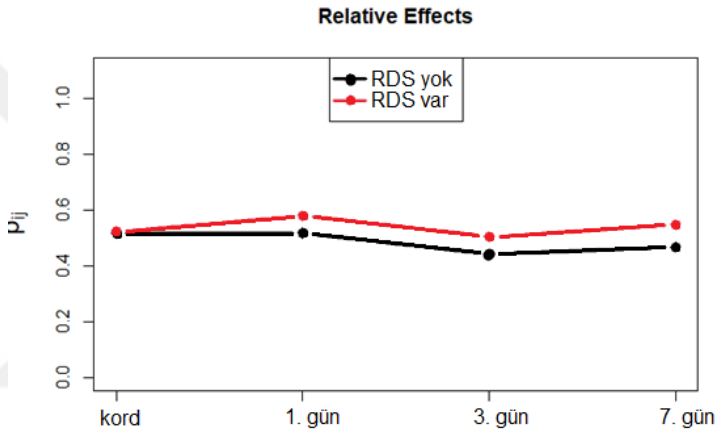
| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TOS | 0,131 | 0,966 | 0,016 |
| | **Etkileşim sonrası grup içi zaman karsılaştırmaları** | | |
| **IVK yok** | 0,052 | | |
| **IVK var** | 0,220 | | |
| | **Etkileşim sonrası zamanlarda grup karşılaştırmaları** | | |
| **Kord** | 0,300 | | |
| **1. gün** | 0,694 | | |
| **3. gün** | 0,029 | | |
| **7. gün** | 0,015 | | |

**Tablo 35:**AOPPs değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **RDS yok (n=45)** | | **RDS var (n=15)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| AOPPs | kord | 0,454±0,209 | 0,478 (0,049-1,031) | 0,452±0,189 | 0,462 (0,162-0,764) |
| | 1. gün | 0,455±0,195 | 0,468 (0,039-0,894) | 0,502±0,221 | 0,492 (0,055-0,946) |
| | 3. gün | 0,403±0,169 | 0,423 (0,078-0,842) | 0,465±0,225 | 0,401 (0,018-0,978) |
| | 7. gün | 0,433±0,213 | 0,412 (0,028-1,105) | 0,504±0,265 | 0,426 (0,076-1,095) |

RDS olan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,462 (0,162-0,764) ng/ml, 1. gün serumunda 0,492 (0,055-0,946) ng/ml, 3. gün serumunda 0,401 (0,018-0,978) ng/ml, 7. gün serumunda 0,426 (0,076-1,095) ng/ml saptandı. RDS olmayan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,478 (0,049-1,031) ng/ml, 1. gün serumunda 0,468 (0,039-0,894)

ng/ml, 3. gün serumunda 0,423 (0,078-0,842) ng/ml, 7. gün serumunda 0,412 (0,028-1,105) ng/ml saptandı. Kord AOPPs seviyesi her iki grupta da hemen hemen aynı iken bir haftalık izlemde RDS olan grubun, RDS olmayan gruba göre serum AOPPs seviyesinin yüksek seyrettiği gözlendi (Tablo 35). AOPPs biyobelirteci için RDS olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,757). RDS olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,489). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,248) (Tablo 36, Şekil 10).




**Şekil 10:**RDS yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler

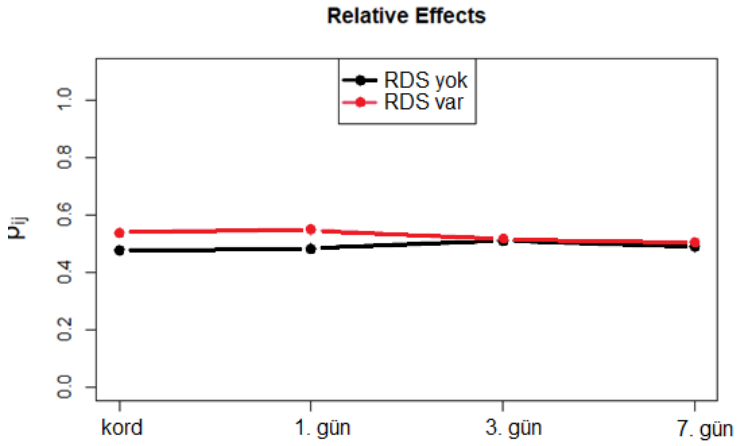
**Tablo 36:**Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| AOPPs | 0,489 | 0,248 | 0,757 |

**Tablo 37:**8-OHdG değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **RDS yok (n=45)** | | **RDS var (n=15)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| 8-OHdG | kord | 6,302±3,119 | 5,545 (1,833-14,807) | 6,945±3,384 | 6,336 (3,190-14,681) |
| | 1. gün | 6,182±2,911 | 6,172 (1,450-14,042) | 6,981±3,158 | 5,843 (2,941-14,004) |
| | 3. gün | 6,474±3,078 | 6,086 (2,150-17,845) | 6,663±3,384 | 6,488 (2,536-14,376) |
| | 7. gün | 6,353±3,088 | 5,610 (2,278-18,987) | 6,441±2,916 | 6,051 (2,744-12,365) |

8-OHdG seviyesi RDS olan grubun kord kanında 6,336 (3,190-14,681) ng/ml, 1. gün serumunda 5,843 (2,941-14,004) ng/ml, 3. gün serumunda 6,488 (2,536-14,376) ng/ml, 7. gün serumunda 6,051 (2,744-12,365) ng/ml saptandı. 8-OHdG seviyesi RDS olmayan grubun kord kanında 5,545 (1,833-14,807) ng/ml, 1. gün serumunda 6,172 (1,450-14,042) ng/ml, 3. gün serumunda 6,086 (2,150-17,845) ng/ml, 7. gün serumunda 5,610 (2,278-18,987) ng/ml saptandı (Tablo 37). 8-OHdG biyobelirteci için RDS olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,759). RDS olan ve RDS olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,632). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,950) (Tablo 38, Şekil 11).




**Şekil 11:**RDS yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler

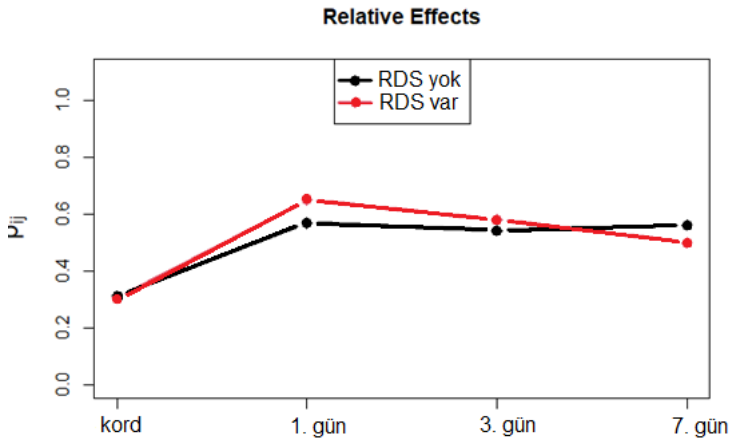
**Tablo 38:**Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| 8-OHdG | 0,632 | 0,950 | 0,759 |

**Tablo 39:**TAS değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **RDS yok (n=45)** | | **RDS var (n=15)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TAS | kord | 1,544±0,346 | 1,430 (1,060-2,460) | 1,686±0,927 | 1,540 (0,830-4,080) |
| | 1. gün | 1,830±0,242 | 1,840 (1,190-2,370) | 1,952±0,413 | 1,960 (1,180-2,950) |
| | 3. gün | 1,796±0,280 | 1,800 (1,060-2,360) | 1,830±0,321 | 1,860 (1,140-2,410) |
| | 7. gün | 1,822±0,276 | 1,840 (1,120-2,390) | 1,855±0,604 | 1,750 (1,150-3,710) |

TAS seviyesi RDS olan grubun kord kanında 1,540 (0,830-4,080) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,960 (1,180-2,950) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,860 (1,140-2,410) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,750 (1,150-3,710) mmol Trolox Equiv./L saptandı. TAS seviyesi RDS olmayan grubun kord kanında 1,430 (1,060-2,460) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,840 (1,190-2,370) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,800 (1,060-2,360) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,840 (1,120-2,390) mmol Trolox Equiv./L saptandı. Kord kanı TAS seviyesi RDS olanlarda RDS olmayanlara göre daha yüksekti. RDS olan gruptaki serum TAS seviyesinin 1. gün ve 3. günde de RDS olmayan gruba göre yüksek olduğu gözlendi. Yedinci gün serum TAS seviyesinin RDS olmayan grupta daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 39). TAS değişkeni için RDS olan ve olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer gözlendi (etkileşim p=0,590). RDS olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,818). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p<0,001) (Tablo 40, Şekil 12).




**Şekil 12:**RDS yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 40:**Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

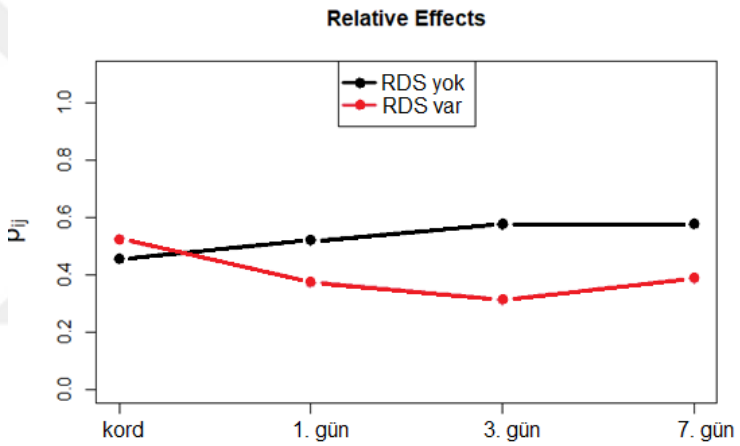
| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| TAS | 0,818 | <0,001 | 0,590 |

**Tablo 41:**TOS değişkeni için RDS yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | RDS yok (n=45) | | RDS var (n=15) | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TOS | kord | 6,891±7,385 | 4,450 (0,020-36,710) | 9,429±11,692 | 4,440 (0,040-47,520) |
| | 1. gün | 7,799±6,870 | 6,350 (0,420-29,550) | 4,889±4,918 | 3,610 (0,200-17,250) |
| | 3. gün | 8,947±6,902 | 7,220 (0,460-23,990) | 3,872±4,395 | 2,030 (0,320-17,270) |
| | 7. gün | 10,180±9,060 | 8,140 (0,510-38,100) | 4,325±2,851 | 4,280 (0,040-9,650) |

TOS seviyesi RDS olan grubun kord kanında 4,440 (0,040-47,520) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 3,610 (0,200-17,250) µmol H2O2 Equiv./L'ye, 3. günde 2,030 (0,320-17,270) µmol H2O2 Equiv./L'ye düştüğü ve 7. gün serum TOS seviyesinin 4,280 (0,040-9,650) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği gözlendi. RDS olmayan grubun kord kanında serum TOS seviyesi 4,450 (0,020-36,710) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 6,350 (0,420-29,550) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği, 3. günde 7,220 (0,460-23,990) µmol H2O2 Equiv./L'e ve 7. gün serum TOS seviyesinin 8,140 (0,510-38,100) µmol H2O2 Equiv./L'e artışın devam ettiği görüldü (Tablo 41).

TOS biyobelirteci için RDS olan ve RDS olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer değildi (etkileşim p=0,019). Etkileşim anlamlı bulunduğu için her iki grubun kendi içinde zamansal değişimi incelenmiştir ve her iki grubun da zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim sonrası gruplar karşılaştırıldığında RDS olmayan grubun 3. ve 7. gün TOS seviyesi RDS olan gruba göre anlamlı yüksekti (Tablo 42, Şekil 13).




**Şekil 13:**RDS yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler

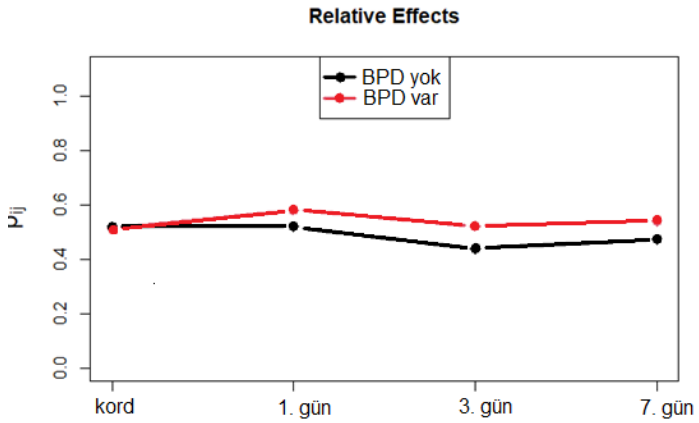
**Tablo 42:**Brunner-Langer metoduna göre RDS tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TOS | 0,003 | 0,774 | 0,019 |
| | **Etkileşim sonrası grup içi zaman karsılaştırmaları** | | |
| **RDS yok** | 0,093 | | |
| **RDS var** | 0,158 | | |
| | **Etkileşim sonrası zamanlarda grup karşılaştırmaları** | | |
| **kord** | 0,458 | | |
| **1. gün** | 0,099 | | |
| **3. gün** | 0,002 | | |
| **7. gün** | 0,023 | | |

**Tablo 43:**AOPPs değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **BPD yok (n=47)** | | **BPD var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| AOPPs | kord | 0,457±0,199 | 0,478 (0,072-1,031) | 0,442±0,225 | 0,462 (0,049-0,764) |
| | 1. gün | 0,450±0,183 | 0,468 (0,039-0,819) | 0,527±0,258 | 0,493 (0,146-0,946) |
| | 3. gün | 0,401±0,168 | 0,423 (0,018-0,842) | 0,481±0,232 | 0,401 (0,078-0,978) |
| | 7. gün | 0,437±0,226 | 0,412 (0,028-1,105) | 0,500±0,287 | 0,505 (0,075-1,095) |

BPD olan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,462 (0,049-0,764) ng/ml, 1. gün serumunda 0,493 (0,146-0,946) ng/ml, 3. gün serumunda 0,401 (0,078-0,978) ng/ml, 7. gün serumunda 0,505 (0,075-1,095) ng/ml saptandı. BPD olmayan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,478 (0,072-1,031) ng/ml, 1. gün serumunda 0,468 (0,039-0,819) ng/ml, 3. gün serumunda 0,423 (0,018-0,842) ng/ml, 7. gün serumunda 0,412 (0,028-1,105) ng/ml saptandı (Tablo 43). AOPPs biyobelirteci için BPD olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,618). BPD olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,565). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,337) (Tablo 44, Şekil 14).




**Şekil 14:**BPD yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler

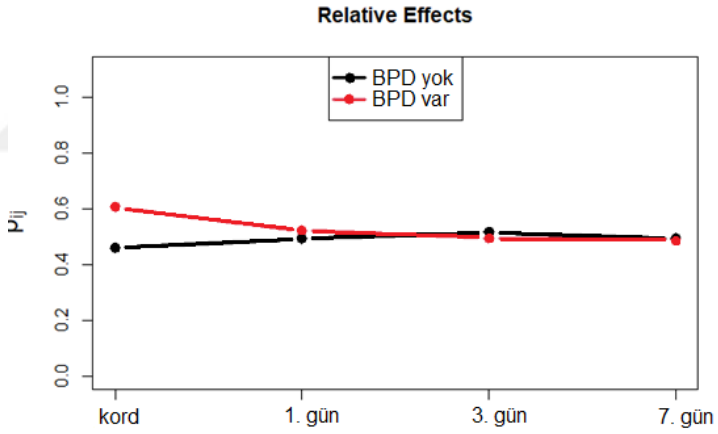
**Tablo 44:**Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| AOPPs | 0,565 | 0,337 | 0,618 |

**Tablo 45:**8-OHdG değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **BPD yok (n=47)** | | **BPD var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| 8-OHdG | kord | 6,004±2,693 | 5,531 (1,833-13,424) | 8,120±4,222 | 6,732 (3,190-14,807) |
| | 1. gün | 6,237±2,867 | 6,252 (1,450-14,004) | 6,905±3,381 | 5,605 (2,941-14,042) |
| | 3. gün | 6,578±3,201 | 6,126 (2,150-17,845) | 6,316±2,964 | 6,078 (2,536-11,623) |
| | 7. gün | 6,184±2,456 | 5,642 (2,278-14,471) | 7,066±4,595 | 5,528 (2,744-18,987) |

8-OHdG seviyesi BPD olan grubun kord kanında 6,732 (3,190-14,807) ng/ml, 1. gün serumunda 5,605 (2,941-14,042) ng/ml, 3. gün serumunda 6,078 (2,536-11,623) ng/ml, 7. gün serumunda 5,528 (2,744-18,987) ng/ml saptandı. 8-OHdG seviyesi BPD olmayan grubun kord kanında 5,531 (1,833-13,424) ng/ml, 1. gün serumunda 6,252 (1,450-14,002) ng/ml, 3. gün serumunda 6,126 (2,150-17,845) ng/ml, 7. gün serumunda 5,642 (2,278-14,471) ng/ml saptandı (Tablo 45). 8-OHdG biyobelirteci için BPD olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,222). BPD olan ve BPD olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,643). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,798) (Tablo 46, Şekil 15).




**Şekil 15:**BPD yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler

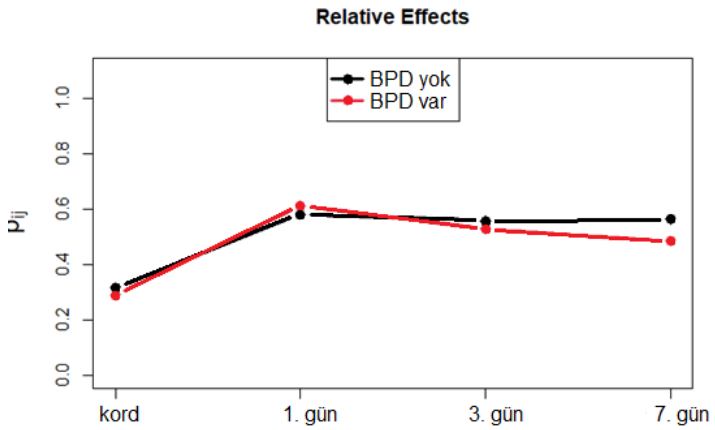
**Tablo 46:**Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| 8-OHdG | 0,643 | 0,798 | 0,222 |

**Tablo 47:**TAS değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **BPD yok (n=47)** | | **BPD var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TAS | kord | 1,546±0,350 | 1,480 (0,920-2,460) | 1,703±0,985 | 1,360 (0,830-4,080) |
| | 1. gün | 1,841±0,241 | 1,870 (1,190-2,370) | 1,930±0,445 | 1,930 (1,180-2,950) |
| | 3. gün | 1,810±0,280 | 1,850 (1,060-2,360) | 1,786±0,327 | 1,800 (1,140-2,410) |
| | 7. gün | 1,822±0,279 | 1,840 (1,120-2,390) | 1,861±0,637 | 1,720 (1,150-3,710) |

TAS seviyesi BPD olan grubun kord kanında 1,360 (0,830-4,080) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,930 (1,180-2,950) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,800 (1,140-2,410) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,720 (1,150-3,710) mmol Trolox Equiv./L saptandı. TAS seviyesi BPD olmayan grubun kord kanında 1,480 (0,920-2,460) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,870 (1,190-2,370) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,850 (1,060-2,360) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,840 (1,120-2,390) mmol Trolox Equiv./L saptandı (Tablo 47). TAS biyobelirteci için BPD olan ve olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer gözlendi (etkileşim p=0,797). BPD olan ve BPD olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,686). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p<0,001) (Tablo 48, Şekil 16).




**Şekil 16:**BPD yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler

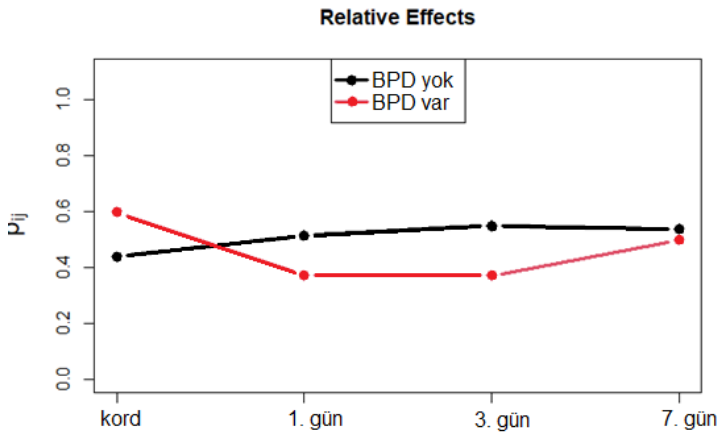
**Tablo 48:**Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TAS | 0,686 | <0,001 | 0,797 |

**Tablo 49:**TOS değişkeni için BPD yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **BPD yok (n=47)** | | **BPD var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TOS | kord | 6,568±7,297 | 4,390 (0,020-36,710) | 10,989±12,033 | 6,400 (1,200-47,520) |
| | 1. gün | 7,811±6,956 | 6,070 (0,390-29,550) | 4,397±3,721 | 3,430 (0,200-11,870) |
| | 3. gün | 8,423±6,907 | 6,420 (0,460-23,990) | 4,985±5,334 | 2,210 (0,320-17,270) |
| | 7. gün | 9,504±9,177 | 5,280 (0,040-38,100) | 5,867±2,923 | 5,430 (1,700-11,800) |

TOS seviyesi BPD olan grubun kord kanında 6,400 (1,200-47,520) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 3,430 (0,200-11,870) µmol H2O2 Equiv./L'ye, 3. günde 2,210 (0,320-17,270) µmol H2O2 Equiv./L'ye düştüğü ve 7. gün serum TOS seviyesinin 5,430 (1,700-11,800) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği gözlendi. BPD olmayan grubun kord kanında serum TOS seviyesi 4,390 (0,020-36,710) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 6,070 (0,390-29,550) µmol H2O2 Equiv./L'ye, 3. günde 6,420 (0,460-23,990) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği ve 7. gün serum TOS seviyesinin 5,280 (0,040-38,100) µmol H2O2 Equiv./L'ye düştüğü görüldü (Tablo 49). TOS biyobelirteci için BPD olan ve BPD olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer değildi (etkileşim p=0,014). Etkileşim anlamlı bulunduğu için her iki grubun kendi içinde zamansal değişimi incelenmiştir ve her iki grubun da zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim sonrası gruplar karşılaştırıldığında BPD olmayan grubun 3. gün TOS seviyesi BPD olan gruba göre anlamlı yüksekti (Tablo 50, Şekil 17).




**Şekil 17:**BPD yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 50:**Brunner-Langer metoduna göre BPD tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

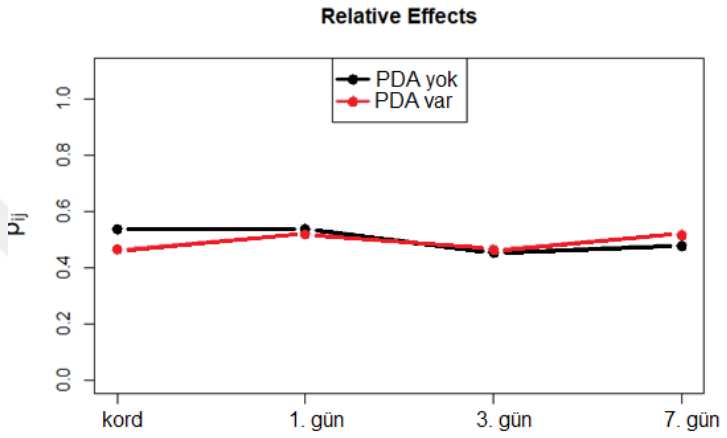
| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TOS | 0,263 | 0,401 | 0,014 |
| | **Etkileşim sonrası grup içi zaman karsılaştırmaları** | | |
| **BPD yok** | 0,171 | | |
| **BPD var** | 0,068 | | |
| | **Etkileşim sonrası zamanlarda grup karşılaştırmaları** | | |
| **Kord** | 0,087 | | |
| **1. gün** | 0,125 | | |
| **3. gün** | 0,045 | | |
| **7. gün** | 0,560 | | |

**Tablo 51:**AOPPs değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **PDA yok (n=46)** | | **PDA var (n=14)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| AOPPs | kord | 0,464±0,205 | 0,481 (0,049-1,031) | 0,420±0,200 | 0,448 (0,126-0,764) |
| | 1. gün | 0,469±0,199 | 0,483 (0,055-0,894) | 0,459±0,217 | 0,457 (0,039-0,946) |
| | 3. gün | 0,412±0,178 | 0,423 (0,018-0,842) | 0,442±0,212 | 0,397 (0,088-0,978) |
| | 7. gün | 0,443±0,232 | 0,416 (0,028-1,105) | 0,478±0,268 | 0,455 (0,057-1,095) |

PDA olan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,448 (0,126-0,764) ng/ml, 1. gün serumunda 0,457 (0,039-0,946) ng/ml, 3. gün serumunda 0,397 (0,088-0,978) ng/ml, 7. gün serumunda 0,455 (0,057-1,095) ng/ml saptandı. PDA olmayan grupta AOPPs serum seviyesi kord kanında 0,481 (0,049-1,031) ng/ml, 1. gün serumunda 0,483 (0,055-0,894) ng/ml, 3. gün serumunda 0,423 (0,018-0,842) ng/ml, 7. gün serumunda 0,416 (0,028-1,105) ng/ml saptandı (Tablo 51).

AOPPs biyobelirteci için PDA olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,502). PDA olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,904). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,355) (Tablo 52, Şekil 18).




**Şekil 18:**PDA yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler

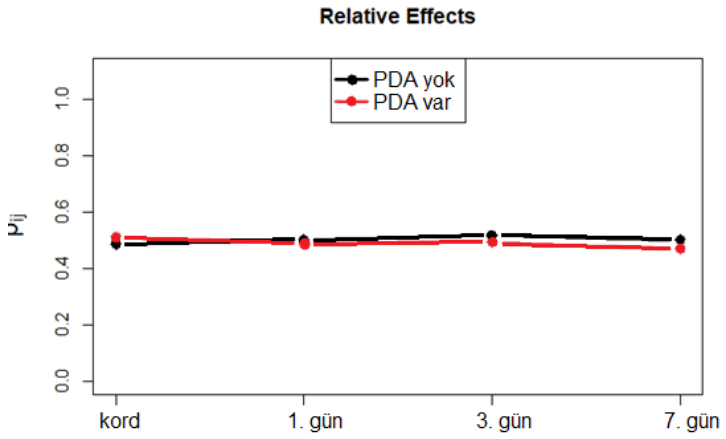
**Tablo 52:**Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| AOPPs | 0,904 | 0,355 | 0,502 |

**Tablo 53:**8-OHdG değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **PDA yok (n=46)** | | **PDA var (n=14)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| 8-OHdG | kord | 6,380±3,136 | 5,779 (1,833-14,807) | 6,735±3,388 | 5,879 (3,190-14,681) |
| | 1. gün | 6,423±3,099 | 6,212 (1,450-14,042) | 6,245±2,591 | 5,724 (2,941-11,829) |
| | 3. gün | 6,656±3,360 | 6,170 (2,150-17,845) | 6,076±2,255 | 6,007 (2,536-11,506) |
| | 7. gün | 6,439±3,088 | 5,626 (2,278-18,987) | 6,166±2,894 | 5,620 (2,744-12,365) |

8-OHdG seviyesi PDA olan grubun kord kanında 5,879 (3,190-14,681) ng/ml, 1. gün serumunda 5,724 (2,941-11,829) ng/ml, 3. gün serumunda 6,007 (2,536-11,506) ng/ml, 7. gün serumunda 5,620 (2,744-12,365) ng/ml saptandı. 8-OHdG seviyesi PDA olmayan grubun kord kanında 5,779 (1,833-14,807) ng/ml, 1. gün serumunda 6,212 (1,450-14,042) ng/ml, 3. gün serumunda 6,170 (2,150-17,845) ng/ml, 7. gün serumunda 5,642 (2,278-18,987) ng/ml saptandı (Tablo 53). 8-OHdG biyobelirteci için PDA olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,856). PDA olan ve PDA olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,880). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,946) (Tablo 54, Şekil 19).




**Şekil 19:**PDA yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler

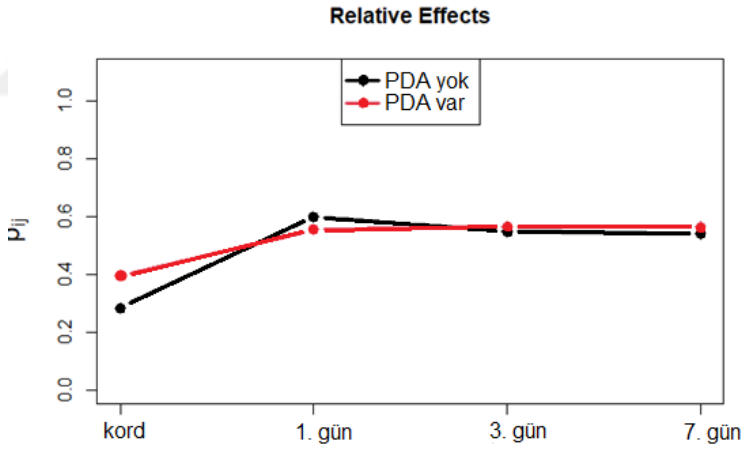
**Tablo 54:**Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| 8-OHdG | 0,880 | 0,946 | 0,856 |

**Tablo 55:**TAS değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **PDA yok (n=46)** | | **PDA var (n=14)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TAS | kord | 1,511±0,330 | 1,420 (0,960-2,460) | 1,805±0,948 | 1,605 (0,830-4,080) |
| | 1. gün | 1,875±0,281 | 1,870 (1,190-2,950) | 1,811±0,342 | 1,880 (1,180-2,490) |
| | 3. gün | 1,800±0,272 | 1,820 (1,060-2,360) | 1,821±0,346 | 1,875 (1,140-2,410) |
| | 7. gün | 1,800±0,287 | 1,815 (1,120-2,390) | 1,928±0,595 | 1,815 (1,150-3,710) |

TAS seviyesi PDA olan grubun kord kanında 1,605 (0,830-4,080) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,880 (1,180-2,490) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,875 (1,140-2,410) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,815 (1,150-3,710) mmol Trolox Equiv./L saptandı. TAS seviyesi PDA olmayan grubun kord kanında 1,420 (0,960-2,460) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,870 (1,190-2,950) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,820 (1,060-2,360) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,815 (1,120-2,390) mmol Trolox Equiv./L saptandı (Tablo 55). TAS biyobelirteci için PDA olan ve olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer gözlendi (etkileşim p=0,586). PDA olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,652). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p<0,001) (Tablo 56, Şekil 20).




**Şekil 20:**PDA yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 56:**Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

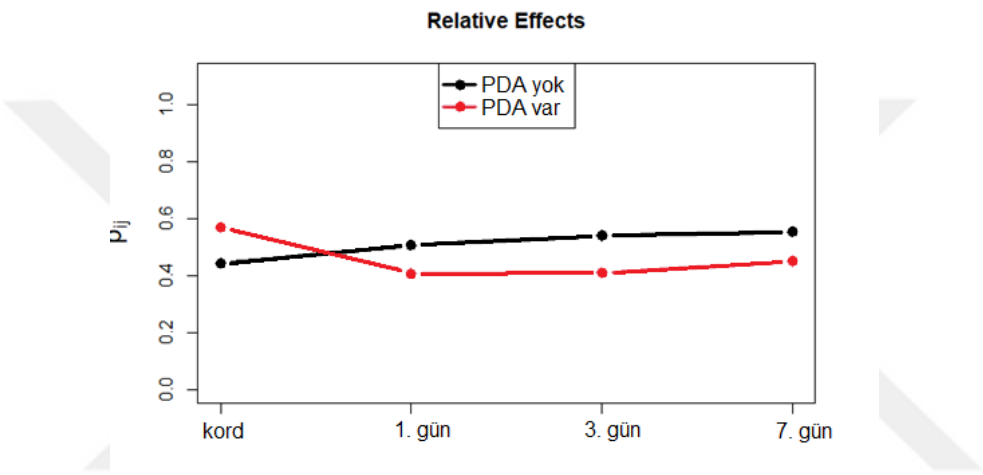
| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| TAS | 0,652 | <0,001 | 0,586 |

**Tablo 57:**TOS değişkeni için hemodinamik olarak anlamlı PDA yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **PDA yok (n=46)** | | **PDA var (n=14)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TOS | kord | 6,286±5,986 | 4,420 (0,020-21,730) | 11,598±13,786 | 5,325 (1,200-47,520) |
| | 1. gün | 7,600±6,885 | 6,055 (0,200-29,550) | 5,335±4,980 | 3,520 (0,420-17,250) |
| | 3. gün | 8,199±6,882 | 6,220 (0,460-23,990) | 5,966±6,021 | 3,575 (0,320-17,270) |
| | 7. gün | 9,761±9,139 | 6,320 (0,510-38,100) | 5,284±3,254 | 4,755 (0,040-11,800) |

TOS seviyesi PDA olan grubun kord kanında 5,325 (1,200-47,520) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 3,520 (0,420-17,250) µmol H2O2 Equiv./L'ye düştüğü, 3. günde 3,575 (0,320-17,270) µmol H2O2 Equiv./L'ye ve 7. gün serum TOS seviyesinin 4,755 (0,040-11,800) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği gözlendi. PDA olmayan grubun kord kanında serum TOS seviyesi 4,420 (0,020-21,730) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 6,055 (0,200-29,550) µmol H2O2 Equiv./L'ye, 3. günde 6,220 (0,460-23,990) µmol H2O2 Equiv./L'ye ve 7. günde 6,320 (0,510-38,100) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği görüldü (Tablo 57).

TOS biyobelirteci için PDA var ve PDA yok gruplarının zamana bağlı ilerleyişi benzer değildi (etkileşim p=0,097). Etkileşim anlamlı bulunduğu için her iki grubun kendi içinde zamansal değişimi incelenmiştir ve her iki grubun da zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim sonrası grup karşılaştırmalarında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 58, Şekil 21).




**Şekil 21:**PDA yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 58:**Brunner-Langer metoduna göre hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

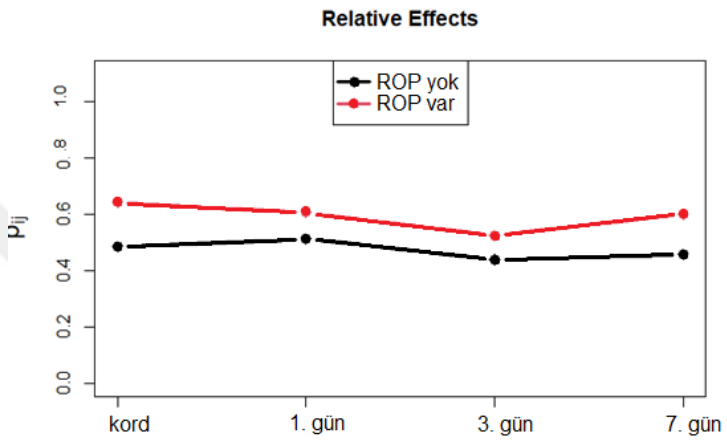
| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TOS | 0,306 | 0,802 | 0,097 |
| | **Etkileşim sonrası grup içi zaman karşılaştırmaları** | | |
| **PDA yok** | 0,187 | | |
| **PDA var** | 0,342 | | |
| | **Etkileşim sonrası zamanlarda grup karşılaştırmaları** | | |
| **Kord** | 0,152 | | |
| **1. gün** | 0,302 | | |
| **3. gün** | 0,133 | | |
| **7. gün** | 0,202 | | |

**Tablo 59:**AOPPs değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **ROP yok (n=47)** | | **ROP var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| AOPPs | kord | 0,435±0,209 | 0,426 (0,049-1,031) | 0,521±0,167 | 0,490 (0,126-0,764) |
| | 1. gün | 0,452±0,193 | 0,468 (0,055-0,894) | 0,519±0,228 | 0,493 (0,039-0,946) |
| | 3. gün | 0,401±0,170 | 0,423 (0,018-0,842) | 0,482±0,226 | 0,419 (0,088-0,978) |
| | 7. gün | 0,428±0,229 | 0,410 (0,028-1,105) | 0,533±0,266 | 0,516 (0,057-1,095) |

ROP olan grupta AOPPs seviyesi kord kanında 0,490 (0,126-0,764) ng/ml, 1. gün serumunda 0,493 (0,039-0,946) ng/ml, 3. gün serumunda 0,419 (0,088-0,978) ng/ml, 7. gün serumunda 0,516 (0,057-1,095) ng/ml saptandı. ROP olmayan grupta AOPPs seviyesi kord kanında 0,426 (0,049-1,031) ng/ml, 1. gün serumunda 0,468 (0,055-0,894) ng/ml, 3. gün serumunda 0,423 (0,018-0,842) ng/ml, 7. gün serumunda 0,410 (0,028-1,105) ng/ml saptandı. Bir haftalık izlem boyunca ROP olan grubun serum AOPPs seviyesi ROP olmayan gruba göre yüksek gözlendi (Tablo 59).

AOPPs biyobelirteci için ROP olan ve ROP olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,721). ROP olan ve ROP olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,113). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,158) (Tablo 60, Şekil 22).




**Şekil 22:**ROP yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler

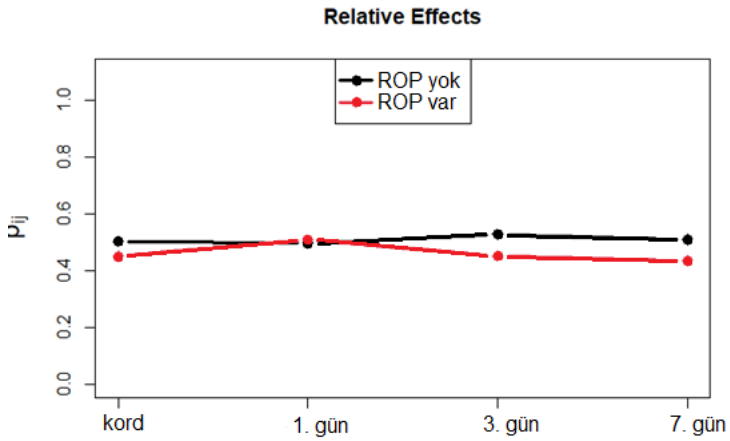
**Tablo 60:**Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| AOPPs | 0,113 | 0,158 | 0,721 |

**Tablo 61:**8-OHdG değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **ROP yok (n=47)** | | **ROP var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| 8-OHdG | kord | 6,480±3,068 | 6,240 (1,833-14,807) | 6,401±3,651 | 5,531 (3,190-14,681) |
| | 1. gün | 6,350±3,022 | 6,172 (1,450-14,042) | 6,496±2,877 | 5,422 (2,941-11,829) |
| | 3. gün | 6,694±3,227 | 6,214 (2,150-17,845) | 5,897±2,772 | 5,929 (2,536-11,506) |
| | 7. gün | 6,554±3,153 | 5,642 (2,278-18,987) | 5,729±2,490 | 5,610 (2,744-12,365) |

8-OHdG seviyesi ROP olan grubun kord kanında 5,531 (3,190-14,681) ng/ml, 1. gün serumunda 5,422 (2,941-11,829) ng/ml, 3. gün serumunda 5,929 (2,536-11,506) ng/ml, 7. gün serumunda 5,610 (2,744-12,365) ng/ml saptandı. 8-OHdG seviyesi ROP olmayan grubun kord kanında 6,240 (1,833-14,807) ng/ml, 1. gün serumunda 6,172 (1,450-14,042) ng/ml, 3. gün serumunda 6,214 (2,150-17,845) ng/ml, 7. gün serumunda 5,642 (2,278-18,987) ng/ml saptandı (Tablo 61). 8-OHdG biyobelirteci için ROP olan ve ROP olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,691). ROP olan ve ROP olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,529). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,866) (Tablo 62, Şekil 23).




**Şekil 23:**ROP yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler

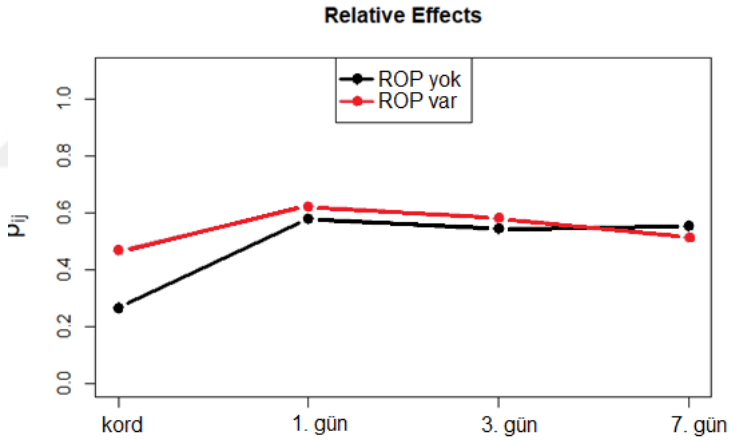
**Tablo 62:**Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| 8-OHdG | 0,529 | 0,866 | 0,691 |

**Tablo 63:**TAS değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **ROP yok (n=47)** | | **ROP var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TAS | kord | 1,483±0,309 | 1,400 (0,920-2,400) | 1,930±0,962 | 1,670 (0,830-4,080) |
| | 1. gün | 1,841±0,232 | 1,870 (1,190-2,370) | 1,930±0,463 | 1,960 (1,180-2,950) |
| | 3. gün | 1,801±0,251 | 1,800 (1,080-2,360) | 1,816±0,408 | 1,890 (1,060-2,410) |
| | 7. gün | 1,813±0,281 | 1,840 (1,150-2,390) | 1,892±0,630 | 1,790 (1,120-3,710) |

TAS seviyesi ROP olan grubun kord kanında 1,670 (0,830-4,080) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,960 (1,180-2,950) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,890 (1,060-2,410) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,790 (1,120-3,710) mmol Trolox Equiv./L saptandı. TAS seviyesi ROP olmayan grubun kord kanında 1,400 (0,920-2,400) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,870 (1,190-2,370) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,800 (1,080-2,360) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,840 (1,150-2,390) mmol Trolox Equiv./L saptandı (Tablo 63). TAS biyobelirteci için ROP olan ve olmayan gruplarının zamana bağlı ilerleyişi benzer gözlendi (etkileşim p=0,322). ROP olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,302). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p=0,003) (Tablo 64, Şekil 24).




**Şekil 24:**ROP yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 64:**Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

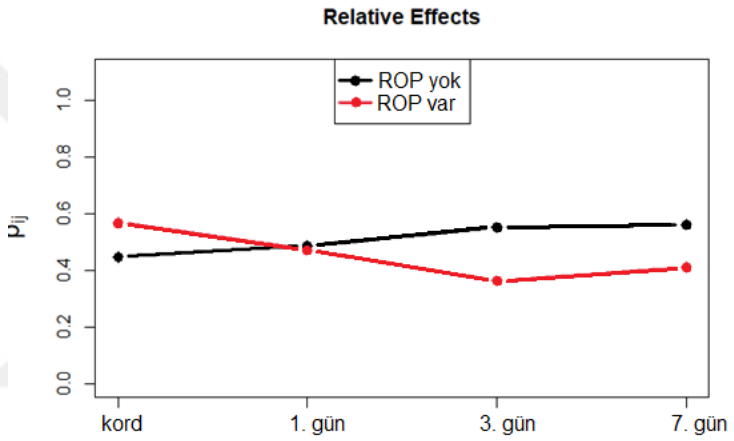
| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| TAS | 0,302 | 0,003 | 0,322 |

**Tablo 65:**TOS değişkeni için ROP yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **ROP yok (n=47)** | | **ROP var (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TOS | kord | 6,034±5,400 | 4,390 (0,020-21,730) | 12,919±14,612 | 6,210 (0,040-47,520) |
| | 1. gün | 7,200±6,693 | 5,680 (0,420-29,550) | 6,606±6,101 | 6,430 (0,200-22,700) |
| | 3. gün | 8,621±7,073 | 6,240 (0,460-23,990) | 4,271±3,680 | 3,060 (0,320-13,180) |
| | 7. gün | 9,843±9,0145 | 6,720 (0,040-38,060) | 4,642±2,855 | 4,890 (0,550-9,650) |

TOS seviyesi ROP olan grubun kord kanında 6,210 (0,040-47,520) µmol H2O2 Equiv./L, 1. gün serumunda 6,430 (0,200-22,700) µmol H2O2 Equiv./L, 3. gün serumunda 3,060 (0,320-13,180) µmol H2O2 Equiv./L ve 7. gün serumunda 4,890 (0,550-9,650) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. ROP olmayan grubun kord kanında serum TOS seviyesi 4,390 (0,020-21,730) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. Birinci günde TOS serum seviyesinin 5,680 (0,420-29,550) µmol H2O2 Equiv./L'ye, 3. günde 6,240 (0,460-23,990) µmol H2O2 Equiv./L'ye ve 7. günde 6,720 (0,040-38,060) µmol H2O2 Equiv./L'ye yükseldiği görüldü (Tablo 65).

TOS biyobelirteci için ROP olan ve ROP olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer değildi (etkileşim p=0,042). Etkileşim anlamlı bulunduğu için her iki grubun kendi içinde zamansal değişimi incelenmiştir ve her iki grubun da zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim anlamlı olduğu için etkileşim sonrası ayrı zaman noktalarında gruplar karşılaştırıldı ve 3. gün serum TOS seviyesi ROP olmayanlarda daha yüksekti. ROP olan ve olmayan gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Etkileşim sonrası diğer zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 66, Şekil 25).




**Şekil 25:**ROP yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler

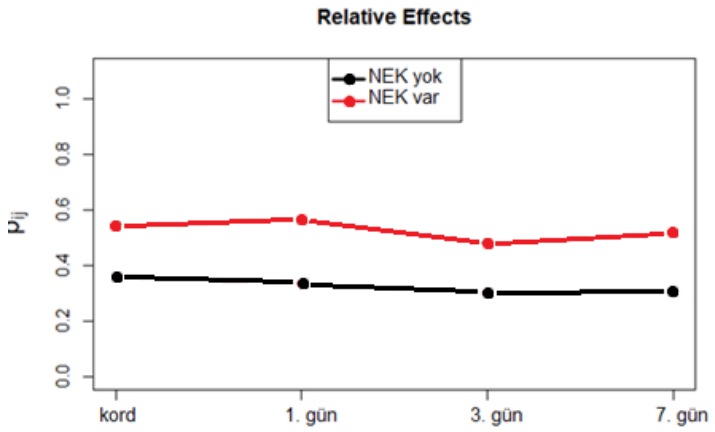
**Tablo 66:**Brunner-Langer metoduna göre ROP tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| **TOS** | 0,265 | 0,863 | 0,042 |
| | **Etkileşim sonrası grup içi zaman karşılaştırmaları** | | |
| **ROP yok** | 0,094 | | |
| **ROP var** | 0,232 | | |
| | **Etkileşim sonrası zamanlarda grup karşılaştırmaları** | | |
| **Kord** | 0,219 | | |
| **1. gün** | 0,865 | | |
| **3. gün** | 0,038 | | |
| **7. gün** | 0,097 | | |

**Tablo 67:**AOPPs değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **NEK yok (n=51)** | | **NEK var (n=9)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| AOPPs | kord | 0,325±0,229 | 0,238 (0,049-0,614) | 0,473±0,193 | 0,479 (0,072-1,031) |
| | 1. gün | 0,345±0,249 | 0,324 (0,039-0,851) | 0,485±0,189 | 0,491 (0,055-0,946) |
| | 3. gün | 0,319±0,211 | 0,286 (0,078-0,749) | 0,434±0,178 | 0,424 (0,018-0,978) |
| | 7. gün | 0,315±0,250 | 0,263 (0,057-0,814) | 0,472±0,233 | 0,426 (0,028-1,105) |

NEK olan grupta AOPPs seviyesi kord kanında 0,479 (0,072-1,031) ng/ml, 1. gün serumunda 0,491 (0,055-0,946) ng/ml, 3. gün serumunda 0,424 (0,018-0,978) ng/ml, 7. gün serumunda 0,426 (0,028-1,105) ng/ml saptandı. NEK olmayan grupta AOPPs seviyesi kord kanında 0,238 (0,049-0,614) ng/ml, 1. gün serumunda 0,324 (0,039-0,851) ng/ml, 3. gün serumunda 0,286 (0,078-0,749) ng/ml, 7. gün serumunda 0,263 (0,057-0,814) ng/ml saptandı. Bir haftalık izlem boyunca AOPPs serum seviyesi NEK olanlarda yüksek izlendi (Tablo 67). AOPPs biyobelirteci için NEK olan ve NEK olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,889). NEK olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,068). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,424) (Tablo 68, Şekil 26).




**Şekil 26:**NEK yok/var gruplarına göre AOPPs değişkeni için göreli etkiler

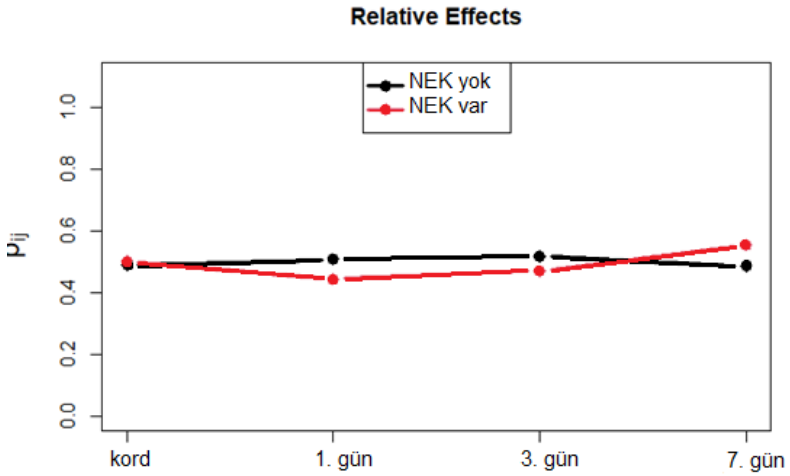
**Tablo 68:**Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için AOPPs değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| AOPPs | 0,068 | 0,424 | 0,889 |

**Tablo 69:**8-OHdG değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **NEK yok (n=51)** | | **NEK var (n=9)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| 8-OHdG | kord | 6,434±3,151 | 5,669 (1,833-14,681) | 6,647±3,512 | 6,000 (3,578-14,807) |
| | 1. gün | 6,508±3,146 | 6,276 (1,450-14,042) | 5,565±1,134 | 5,513 (3,344-6,942) |
| | 3. gün | 6,642±3,283 | 6,170 (2,150-17,845) | 5,738±1,787 | 6,082 (2,613-8,208) |
| | 7. gün | 6,367±3,216 | 5,533 (2,278-18,987) | 6,427±1,259 | 5,942 (5,366-8,678) |

8-OHdG seviyesi NEK olan grubun kord kanında 6,000 (3,578-14,807) ng/ml, 1. gün serumunda 5,513 (3,344-6,942) ng/ml, 3. gün serumunda 6,082 (2,613-8,208) ng/ml, 7. gün serumunda 5,942 (5,366-8,678) ng/ml saptandı. 8-OHdG seviyesi NEK olmayan grubun kord kanında 5,669 (1,833-14,681) ng/ml, 1. gün serumunda 6,276 (1,450-14,042) ng/ml, 3. gün serumunda 6,170 (2,150-17,845) ng/ml, 7. gün serumunda 5,533 (2,278-18,987) ng/ml saptandı (Tablo 69). 8-OHdG biyobelirteci için NEK olan ve olmayan gruplarda zamana bağlı ilerleyişin benzer olduğu gözlendi (etkileşim p=0,431). NEK olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,905). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı değildi (zaman p=0,791) (Tablo 70, Şekil 27).




**Şekil 27:**NEK yok/var gruplarına göre 8-OHdG değişkeni için göreli etkiler

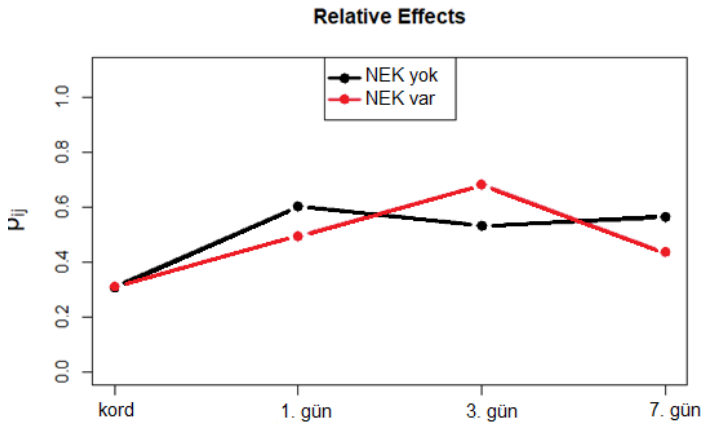
**Tablo 70:**Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için 8-OHdG değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| Değişken | Grup p değeri | Zaman p değeri | Etkileşim p değeri |
|---|---|---|---|
| 8-OHdG | 0,905 | 0,791 | 0,431 |

**Tablo 71:**TAS değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **NEK yok (n=51)** | | **NEK var (n=9)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TAS | kord | 1,590±0,550 | 1,490 (0,830-4,080) | 1,515±0,543 | 1,345 (0,960-2,460) |
| | 1. gün | 1,861±0,247 | 1,870 (1,180-2,490) | 1,856±0,537 | 1,615 (1,290-2,950) |
| | 3. gün | 1,781±0,284 | 1,820 (1,060-2,410) | 1,961±0,283 | 2,020 (1,560-2,360) |
| | 7. gün | 1,853±0,392 | 1,840 (1,120-3,710) | 1,685±0,245 | 1,765 (1,150-1,920) |

TAS seviyesi NEK olan grubun kord kanında 1,345 (0,960-2,460) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,615 (1,290-2,950) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 2,020 (1,560-2,360) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,765 (1,150-1,920) mmol Trolox Equiv./L saptandı. TAS seviyesi NEK olmayan grubun kord kanında 1,490 (0,830-4,080) mmol Trolox Equiv./L, 1. gün serumunda 1,870 (1,180-2,490) mmol Trolox Equiv./L, 3. gün serumunda 1,820 (1,060-2,410) mmol Trolox Equiv./L, 7. gün serumunda 1,840 (1,120-3,710) mmol Trolox Equiv./L saptandı (Tablo 71). TAS biyobelirteci için NEK olan ve olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer gözlendi (etkileşim p=0,281). NEK olan ve olmayan gruplar arasındaki fark tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup p=0,732). Her iki grupta da zamansal değişim anlamlı görüldü (zaman p=0,005) (Tablo 72, Şekil 28).




**Şekil 28:**NEK yok/var gruplarına göre TAS değişkeni için göreli etkiler

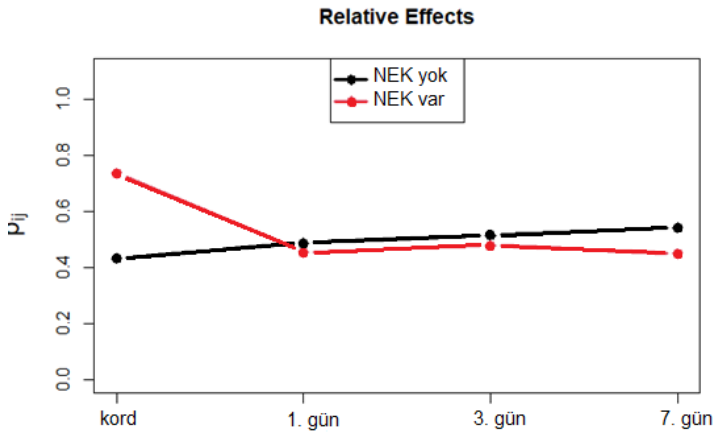
**Tablo 72:**Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için TAS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TAS | 0,732 | 0,005 | 0,281 |

**Tablo 73:**TOS değişkeni için NEK yok/var gruplarına göre tanımlayıcı istatistik değerleri

| | | **NEK yok (n=51)** | | **NEK var (n=9)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Değişken** | **Zaman** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** | **Ortalama± Std, Sapma** | **Medyan (min-max)** |
| TOS | kord | 6,410±7,728 | 4,130 (0,020-47,520) | 14,773±11,053 | 11,665 (3,500-36,710) |
| | 1. gün | 7,166±6,621 | 5,775 (0,390-29,550) | 6,461±6,229 | 5,020 (0,200-18,360) |
| | 3. gün | 7,694±6,707 | 6,130 (0,320-23,990) | 7,576±7,189 | 4,040 (0,590-17,390) |
| | 7. gün | 9,304±8,807 | 5,710 (0,040-38,100) | 4,895±1,715 | 4,920 (2,020-7,450) |

TOS seviyesi NEK olan grubun kord kanında 11,665 (3,500-36,710) µmol H2O2 Equiv./L, 1. gün serumunda 5,020 (0,200-18,360) µmol H2O2 Equiv./L, 3. gün serumunda 4,040 (0,590-17,390) µmol H2O2 Equiv./L ve 7. gün serumunda 4,920 (2,020-7,450) µmol H2O2 Equiv./L saptandı. NEK olmayan grubun kord kanında serum TOS seviyesi 4,130 (0,020-47,520) µmol H2O2 Equiv./L, 1. gün serumunda 5,775 (0,390-29,550) µmol H2O2 Equiv./L, 3. gün serumunda 6,130 (0,320-23,990) µmol H2O2 Equiv./L ve 7. gün serumunda 5,710 (0,040-38,100) µmol H2O2 Equiv./L görüldü (Tablo 73). TOS biyobelirteci için NEK olan ve NEK olmayan grupların zamana bağlı ilerleyişi benzer değildi (etkileşim p=0,015). Etkileşim anlamlı bulunduğu için her iki grubun kendi içinde zamansal değişimi incelenmiştir ve her iki grubun da zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Etkileşim sonrası zamanlarda gruplar karşılaştırıldı. NEK olan grubun kord kanı TOS seviyesi NEK olmayanlara göre daha yüksekti. NEK olan ve olmayan gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007). Gruplar arası diğer zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (Tablo 74, Şekil 29).




**Şekil 29:**NEK yok/var gruplarına göre TOS değişkeni için göreli etkiler

**Tablo 74:**Brunner-Langer metoduna göre NEK tanısı olan ve olmayan gruplar için TOS değişkeninde grup, zaman ve etkileşim etkisi sonuçları

| **Değişken** | **Grup p değeri** | **Zaman p değeri** | **Etkileşim p değeri** |
|---|---|---|---|
| TOS | 0,577 | 0,352 | 0,015 |
| | **Etkileşim sonrası grup içi zaman karşılaştırmaları** | | |
| **NEK yok** | 0,178 | | |
| **NEK var** | 0,068 | | |
| | **Etkileşim sonrası zamanlarda grup karşılaştırmaları** | | |
| **Kord** | 0,007 | | |
| **1. gün** | 0,794 | | |
| **3. gün** | 0,777 | | |
| **7. gün** | 0,328 | | |

# V. TARTIŞMA

Preeklampsi, normotansif bir kadında en sık 20. gebelik haftasından sonra başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyon ve önemli son organ disfonksiyonu ile karakterize, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Preeklampsi, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir [1]. Son on yılda yayınlanan çalışmalar, oksidatif stres, değişen immün yanıt, endotelyal disfonksiyon ve sistemik inflamatuar yanıt gibi mekanizmalar aracılığıyla preeklampsinin patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur [94]. Oksidatif stres, ROS veya reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimi ile hücresel antioksidan kapasite arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır [95]. OS, plasental vasküler endotelyal disfonksiyona ve yüksek ROS ile iskemi/reperfüzyon hasarına neden olduğu için preeklampsinin gelişiminde önemli bir rol oynar [94]. Preeklampside görülen iskemi/reperfüzyonla ilgili patolojik süreçleri tanımlamak için OS'in çeşitli biyobelirteçleri kullanılmıştır [95]. Çalışmamızda preeklamptik anneden doğan preterm bebeklerin morbidite (RDS, BPD, NEK, IVK, ROP, PDA) insidansı, bu bebeklerdeki OS biyobelirteç düzeyleri ve bu biyobelirteçler ile morbiditeler arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmamızın hasta grubundaki anne yaşı 29,37±5,46 (18-40), kontrol grubundaki anne yaşı 30,43±6,27 (20-42) idi. Hasta grubunun GH'sı 31,73±3,36 (24-36) iken, kontrol grubunun GH'sı 32,43±3,36 (23-36) idi. Hasta grubundaki bebeklerin %40'ı erkekti, kontrol grubundaki bebeklerin ise %50'si erkekti. Çalışmamıza dahil edilen gruplar arasında anne yaşı, cinsiyet, GH, 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru ve antenatal steroid kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ve literatür ile uyumlu bulundu [96, 97]. Hasta grubunun doğum ağırlığı 1745,33±809,86 gr, baş çevresi 28,78±3,91 cm, doğum boyu 40,25±5,68 cm bulundu. Kontrol grubunun doğum ağırlığı 2117,5±746,12 gr, baş çevresi 30,58±3,64 cm, doğum boyu 42,85±5,51 cm bulundu. Bharadwaj ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada preeklamptik anne bebeklerinin doğum ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur [98]. Rocha ve arkadaşlarının

preeklamptik anneden doğan preterm bebeklerde yapmış oldukları çalışmada hasta grubunun doğum ağırlığının kontrole göre anlamlı düşük olduğu bulunmuştur [99]. Çalışmamızda preeklamptik anne bebeklerinin doğum ağırlığının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

RDS, preterm doğumun en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Literatürde preeklamptik anne bebeklerinde RDS oranları ile ilgili fikir birliği yoktur. Preterm bebeklerde (<34 GH), Shah ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, preeklamptik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre RDS insidansı daha düşük bulmuştur [100]. Buna karşılık, Tagliaferro ve arkadaşlarının yapmış oldukları kohort çalışmasında, preeklampsiye maruz kalan preterm (23-28 GH) bebeklerde şiddetli RDS riskinin arttığını bulmuştur [101]. Chang ve arkadaşlarının yapmış olduğu 24-37 GH'daki bebeklerin dahil edildiği kohort çalışmasında RDS sıklığı araştırılmış, gebelik yaşı 32 haftadan küçük olan preeklamptik anne bebeklerinde RDS oranı iki kat daha yüksek bulunmuş, 32 haftadan büyük bebeklerde RDS sıklığı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır [102]. Jelin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24-29 GH'ndaki preeklamptik anne bebeklerinde RDS sıklığı artmış bulunmuştur. Yine Jelin ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 32-37 GH'ndaki doğan preeklamptik anne bebeklerinde RDS sıklığı preeklamptik olmayanlara göre yüksek bulunmuştur [103, 104]. Çalışmamıza alınan 23-36 GH'ndaki bebeklerde RDS sıklığı %25 olarak bulundu. RDS tanısı alan bebeklerin %73,3'ü preeklampsi grubundaydı. Hasta grubundaki RDS oranı %36,7 iken kontrol grubundaki RDS oranı %13,3 idi, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar, Preeklampsinin patogenezinde yer alan uteroplasental iskemiye neden olan faktörlerin RDS için bir risk faktörü olabileceğini düşündürdü.

BPD ile preeklampsi arasındaki ilişkiden birkaç mekanizmanın sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan son çalışmalarda, BPD ile preeklampsi arasındaki ilişkiden bozulmuş anjiyogenezis sorumlu tutulmuştur. Bozulmuş anjiyogenezisin fetal ve neonatal akciğer vasküler gelişimini ve

alveolarizasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu mekanizma ile preeklampsinin BPD için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çetinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada preeklampsinin preterm bebeklerde BPD gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu, preeklamptik anneden doğan preterm bebeklerde hem orta hem de ağır BPD insidansı, normotansif anneden doğanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur [96]. Çalışmamızdaki preterm bebeklerin 6'sında (%10) hafif, 2'sinde (%3,3) orta, 5'inde (%8,3) ağır BPD gelişti. Hafif BPD tanısı alanların %50'si hasta, %50'si kontrol grubundaydı. Orta BPD tanısı alan %100'ü hasta grubundaydı. Ağır BPD tanısı alan 1 (%20) bebek kontrol grubundayken 4'ü (%80) hasta grubundaydı. Çalışmamızda preeklamptik anne bebeklerinde BPD tanısı alanların sayısı normotansiflere göre daha yüksekti. Orta BPD tanısı alanların tamamı ve ağır BPD tanısı alanların %80'inin preeklamptik grupta bulunması literatür ile uyumluydu. Hasta ve kontrol grubundaki preterm bebeklerde gelişen BPD oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İstatistikel olarak anlamlı bulunmaması örneklem boyutunun küçük kalması ile ilişkilendirildi.

Prematürite, sepsis ve intestinal iskemi reperfüzyon hasarının NEK gelişimi için risk faktörleri olduğu bilinmekle beraber bu risk faktörlerine preeklampsinin zemin hazırladığı düşünülmektedir. Preeklampside hem plasental kan akımının yetersiz olmasına bağlı fetal düzenlenmesine ile bağırsakta ve/veya mukozasında hipoksik-iskemik duruma neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemin bu hipoksik-iskemik duruma maruz kalmasının, postnatal dönemde staza, anormal kolonizasyona ve daha duyarlı bir bağırsağa neden olabileceği düşünülmüştür [105]. Literatürde preeklamptik anne bebeklerinde NEK oranının arttığını gösteren çalışmaların [97, 106] yanı sıra preeklampsi ile NEK arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [104]. Kontrol grubundan 1 (%3,3) bebekte, hasta grubundan 8 (%26,7) bebekte NEK geliştiği görüldü. NEK gelişen bebeklerden %88,9'u preeklamptik anne bebeğiydi. Hasta ve kontrol grubundaki NEK oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç ile preeklamptik anne bebeklerinde NEK sıklığının arttığını, literatür ile uyumlu olarak [97,

106] preterm bebeklerde preeklampsinin NEK için bir risk faktörü olabileceğini gösterdik.

Preeklampsi ile ROP arasındaki ilişkiye baktığımızda preeklampsinin ROP için bir risk faktörü olduğu ancak ROP'a karşı koruyucu antianjiyogenik faktörler ile bu riskin dengelendiği gösterilmiştir. Yu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada preeklamptik anne bebeklerinde ROP riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur [107]. Preeklampsinin ROP için koruyucu olduğunu bildiren Yu ve arkadaşları bunu preeklampside daha düşük VEGF seviyelerine ve daha yüksek antianjiyogenik faktör seviyelerine bağladılar. Alshaikh ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif kohort çalışmasında preeklampsinin ROP ile ne koruyucu ne de risk faktörü olarak ilişkisi bulunmamıştır [108]. Kontrol grubundaki bebeklerin %16,7'sinde, hasta grubundaki bebeklerin %26,7'sinde ROP gelişti. ROP tanısı alan bebeklerin %61,5'i hasta grubundan olmasına rağmen gruplar arasındaki ROP sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç literatür ile uyumluydu.

İntraventriküler kanama (İVK), özellikle preterm bebeklerde beyin hasarının ve mortaliteye neden olan ciddi bir sorundur [69]. İVK sıklığı matürite ile ters orantılıdır, genellikle yaşamın ilk günlerinde görülür [70]. Preterm bebeklerde İVK sıklığının yüksek olaması erken dönemde yapılan KUS taraması ile açıklanmaktadır. Cheng ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada İVK oranı preeklamptik anneden doğan preterm bebeklerde %50 ve preeklamptik olmayan anneden doğan preterm bebeklerde %26 bulunmuş ve bunların çoğu, yaşamın ilk birkaç saatinde ortaya çıkan evre 1 IVK'dan oluşmuştur [109]. Friedman ve arkadaşlarının çalışmasında ise, evre 3 ve 4 İVK açısından bakıldığında preeklamptik olan ve olmayan anne bebekleri arasında fark saptanmamıştır [110]. Perlman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklamptik anne bebeklerinde İVK oranlarının azaldığı saptanmış, mekanizması tam olarak açıklanamamış, ancak preeeklamptik annelere verilen magnezyum sülfat infüzyonunun nöroprotektif etkisinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür [111]. Bizim çalışmamıza dahil edilen preterm bebeklerin %20'sinde İVK saptandı. İVK tanısı, yaşamın ilk 24

saati içinde tarama amacıyla yapılan KUS ile kondu. Evre 1 İVK olanların %58,3'ü, evre 2 İVK olanların %50'si hasta grubundaydı. Hasta grubundaki annelerin %40'nın kontrol grubundaki annelerin %20'sinin doğum öncesi magnezyum sülfat aldığı görüldü. Magnezyum sülfat alan annelerin %66,7'si hasta grubundaki annelerdi. Hasta ve kontrol gruplarındaki İVK sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve literatür ile uyumlu bulundu. Preeklamptik anne bebeklerinde İVK sıklığının artmaması annelere verilen magnezyum sülfat tedavisinin nöroprotektif etkisine bağlı olabileceğini düşündürdü.

Preeklamptik anne bebeklerinde PDA sıklığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Withagen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada preeklamptik anne bebeklerinde PDA oranının arttığı bulunmuştur [112]. Preeklamptik anne bebeklerindeki PDA oranı yüksekliği, antioksidanlar tarafından temizlenemeyen ROS'un, membran depolarizasyonuna ve sonuçta DA'yı sınırlayan hücre içi kalsiyum akışına neden olan K+ kanallarını inhibe ederek DA kapanmasını engellemesi ile ilişkilendirilmiştir [113]. Kontrol grubundaki preterm bebeklerin %10'unda, hasta grubundaki preterm bebeklerin %36,7'sinde hemodinamik olarak anlamlı PDA görüldü. Hemodinamik olarak anlamlı PDA görülen hastaların %78,6'sı hasta grubundaydı. Hasta ve kontrol gruplarındaki PDA sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonucumuz literatür ile uyumlu idi.

Literatür tarandığın preeklamptik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durum ile ilgili fikir birliğine varılamamıştır. Altunhan ve arkadaşlarının, preeklamptik anne bebeklerinde yapmış olduğu çalışmada kord kanındaki TOS seviyesi normotansif anne bebekleri ile aynı iken 7. gün serum TOS seviyesi normotansiflerde daha yüksek bulunmuş fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada preeklamptik grupta kord TAS seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekken, kontrol grupta 7. gün serum TAS seviyesi preeklamptik gruba göre daha yüksek bulunmuştur [114]. Arman ve arkadaşları, preeklamptik grupta, kord TOS seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı

yüksek bulmuştur. Yine aynı çalışmada preeklamptik grupta, kord TAS seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [115]. Howlader ve arkadaşları preeklamptik anne bebeklerinin kord TAS seviyesi normotansiflere göre düşük bulmuş ve bu durumu preeklampsinin yarattığı oksidatif stresi dengelemek için antioksidan faktörlerin tükenmesi ile ilişkilendirmişlerdir [116]. Çalışmamızda hasta grubunun kord TOS seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu, gruplar arası fark anlamlıydı ve literatür ile uyumluydu. Kontrol grubunun serum TOS seviyesi 1. ve 3. günde hasta grubuna göre yüksekti fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda TAS seviyesinin bir haftalık değişimi gruplar arasında incelenmiştir. Tüm zaman noktaları için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kord ve 1. gün serum TAS seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti. Bu durum preeklamptik annelerde yüksek olan oksidatif hasara karşı fetüsün kendini koruması amacıyla antioksidan kapasitesini artırması ile ilişkilendirildi. Hasta grubunun kord TOS seviyesinin 1. gün itibariyle kontrol grubu TOS seviyesinin altına düşmesi başlangıç TAS seviyesinin hasta grubunda daha yüksek olması ve antioksidatif sistemin ROS'u tüketmesi ile ilişkilendirildi.

Artmış ROS'un hedeflerinden biri de DNA'dır. Oksidatif DNA hasarı ürününün 8-OHdG olduğu bilinmektedir. Negi ve arkadaşları, preeklampsi grubunun kord kanında 8-OHdG seviyelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir [117]. Çalışmamızda, tüm zaman noktaları için 8-OHdG seviyesi, hasta ve kontrol gruplarında benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonucu, çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirdiğimiz annelerin serum ve plesentasındaki oksidatif stres ile ilişkili biyobelirteçlerin ve 8-OHdG seviyelerinin bakılamaması ile ilişkilendirildi.

Son yıllarda oksidatif stresin yeni biyobelirteci olarak AOPPs kullanılmaya başlanmıştır. AOPPs, preeklampsinin şiddetini yansıtan umut verici bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. AOPPs'un, Preeklamptik gebelerin plazmasında biriktiği literatürde gösterilmiştir. Huang ve

arkadaşları, ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve normotansif annelerin plazmasında AOPPs düzeylerine bakmışlar ve preeklampsi grubunda AOPPs seviyelerini normotansiflere göre yüksek bulmuşlar. Şiddetli PE tanılı annelerin en yüksek AOPPs seviyesine sahip olduğunu göstermişlerdir [118]. Karacay ve arkadaşları, preeklampside normal gebeliklere göre AOPPs düzeylerini yüksek bulmuş ve artan oksidatif stresin preeklampside hastalık sürecine katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır [93]. Bizim çalışmamız preeklamptik anne bebeklerinde yaşamın ilk bir haftalık döneminde AOPPs seviyelerini ardışık olarak ölçen ilk çalışmadır. Hasta grubunun AOPPs seviyeleri tüm zaman noktalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç AOPPs'un preeklamptik annelerden doğan preterm bebeklerde oksidatif hasarın erken dönem biyobelirteci olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Oksidatif hasarı göstermede sık kullanılan 8-OHdG, TOS, TAS değerlerinden daha duyarlı olabileceği ve bu konuyla ilgili yeni çalışmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

Preterm bebeklerde sık görülen respiratuavar distress sendromu (RDS), prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA) gibi hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir [7]. Çalışmamızda, bu hastalıkların oksidatif ve antioksidatif durumu TOS, AOPPs, 8-OHdG ve TAS biyobelirteçleri ile değerlendirildi.

Elkabany ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RDS'li preterm bebeklerde, 0. ve 3. gün TAS seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş bu durum yüksek ROS nedeniyle antioksidan faktörlerin tüketimine bağlanmıştır [8]. Bharadwaj ve arkadaşları RDS olan ve olmayan hasta gruplarındaki kord kanı TAS seviyelerini kıyaslamış gruplar arası fark bulamamış ve RDS ile TAS arasında ilişki saptamışlardır [98]. Elkabany ve arkadaşları, AOPPs ve 8-OHdG'i RDS tanısı için yenidoğanda oksidatif stresin serum biyobelirteci olarak kullanılabilir olduğu sonucuna varmışlardır [8]. Negi ve arkadaşları, yüksek serum 8-OHdG seviyesinin ve düşük serum TAS seviyesinin RDS için risk faktörü olduğunu saptamıştır [119].

Çalışmamızda AOPPs seviyesi bir haftalık izlem boyunca RDS olan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 8-OHdG seviyesi her iki grupta benzerdi. TAS seviyesi de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Fakat kord kanı, 1. gün ve 3. günde bakılan TAS seviyeleri RDS olan grupta daha yüksekti ve 7. günde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Bu durumu RDS olan gruptaki yüksek ROS nedeniyle TAS'ın tükenmesi ile ilişkilendirdik. Çalışmamızda kord kanı TOS seviyesi RDS tanılı olan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Üçüncü ve 7. günlerde ise RDS olmayanlarda TOS değeri anlamlı yüksekti. Bu durumu RDS tanısı olanların başlangıç TAS seviye yüksekliğini, bu TAS seviyesinin 1. günde pik yapması ve RDS olan gruptaki ROS tüketiminin buna bağlı olarak daha fazla olması ile ilişkilendirdik. Aynı zamanda RDS tanısı olanların tamamına surfaktan da uygulanmıştı. Surfaktanın antiinflamatuar ve antioksidan olduğun gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur [29]. RDS grubunda TOS seviyesinin kord kanında yüksek olup diğer günlerde düşük olması RDS nedeniyle uygulanan surfaktanın antioksidan özelliğine bağlandı.

Son yıllarda BPD'nin patogenezinde oksidan/antioksidan sistemin önemini göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Dizdar ve arkadaşları, TAS veya TOS seviyeleri ile BPD riski arasında bir ilişki bulamamış [11]. Hsiao ve arkadaşları, BPD olanlarda 1. ve 28. günlerde serum ve trakeal aspirat 8-OHdG seviyelerine bakıp istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar. Oksidatif DNA hasarının, BPD'de önemli bir mekanizma olabileceği sonucuna varmışlar [120]. Literatürde AOPPs ve BPD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Çalışmamızda, AOPPs ve 8-OHdG seviyeleri için BPD olan ve olmayan gruplar arasında fark yoktu. BPD olan ve olmayan gruplar arasında TAS seviyesi için anlamlı fark bulmadık ve bu sonuç literatür ile uyumluydu. BPD grubunun kord kanı TOS seviyesi BPD olamayan gruba göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. BPD tanısı alan bebeklerin BPD tanısı almayan bebeklere göre TOS seviyesi 1., 3. ve 7. günlerde daha düşüktü görüldü ve 3. günde olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı. BPD tanısı alan grubun %66,7'sine ilk 1

saat içinde surfaktan uygulandığı görüldü. Buna bağlı olarak BPD tanısı alan bebeklerde TOS düzeyi düşüklüğü surfaktanın antioksidan özelliğinden dolayı olabileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda kord kanında yüksek AOPPs seviyesi ve yüksek TOS seviyelerinin NEK açısından riskli bebeklerin tespitinde kullanılabileceği gösterilmiştir [10, 121]. Çalışmamızda NEK olanların AOPPs seviyesi tüm zaman noktalarında NEK olmayanlara göre yüksekti fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. 8-OHdG ve TAS seviyeleri için NEK olan ve olamayan gruplar arasında fark yoktu. TOS seviyesi, NEK olan grubun kord kanında NEK olmayan gruba göre anlamlı yüksekti. 1., 3. ve 7. günde gruplar arası fark saptanmadı. NEK'in erken tanısında TOS'un oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılabileceği düşünüldü.

ROP patogenezinde oksidatif stres durumunu araştıran çalışmalarda TOS'un ve 8-OHdG'in ROP'un erken tanısı için biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [68, 122]. Literatürde ROP'un erken tanısında AOPPs'un biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda ROP olmayan grubun 3. gün serum TOS seviyesi ROP olanlara göre anlamlı yüksekti. Fakat kord, 1. gün ve 7. gün serum TOS seviyeleri ROP olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak fark göstermedi. Bu nedenle çalışmamızda TOS'un ROP'un erken tanısında oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi. TAS ve 8-OHdG seviyesi gruplar arasında fark göstermedi. AOPPs seviyeleri bir haftalık izlem boyunca ROP tanılı olanlarda yüksekti fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Preterm bebeklerde İVK ile oksidatif stres biyobelirteçleri ile yapılan çalışmalarda AOPPs ile İVK arasında anlamlı bir ilişki olduğu [7], 8-OHdG ile İVK sıklığı arasında ilişki olmadığı [123], TAS ile İVK arasında anlamlı ilişki olduğu [124] gösterilmiştir. Çalışmamızda AOPPs seviyesi İVK olan grupta tüm zaman noktaları için İVK olmayan gruba göre yüksekti fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS ve 8-OHdG

seviyesi gruplar arasında fark göstermedi. İVK olan grubun kord TOS seviyesi, İVK olmayan gruba göre yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İVK olmayan grubun 3. ve 7. günde serum TOS seviyesi İVK olan gruba göre anlamlı yüksekti. Çalışmamızda İVK'nın erken tanısında AOPPs, TAS, TOS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi ve bununla ilgili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Prospektif yapılan bir çalışmada preterm bebeklerde PDA tanılı olan grubun TOS seviyesi PDA olmayanlara göre anlamlı yüksek, TAS seviyesi anlamlı düşük saptanmıştır. Yine aynı çalışmada PDA tanılı olan grubun, ibuprofen tedavisi sonrası kontrol grubuna göre TOS seviyesi düşerken, TAS seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur [125]. Çalışmamızda AOPPs, 8-OHdG, TAS ve TOS seviyeleri PDA olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Çalışmamızda PDA'nın erken tanısında AOPPs, TAS, TOS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi ve bununla ilgili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

## VI. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın kısıtlayıcı özellikleri annelerin serum ve plasenta örneklerinden AOPPs, 8-OHdG, TAS ve TOS seviyelerinin bakılamaması, şiddetli ve hafif preeklamptik anne bebeklerinin örneklem boyutunun küçük olması nedeni ile şiddetli ve hafif preeklamptik anne bebeklerinin oksidatif hasar düzeyleri arasındaki farkın gösterilememesidir.

# VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Hasta ve kontrol grupları arasında anne yaşı, cinsiyet, GH, 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi ve antenatal steroid kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
2- Surfaktan tedavisi, cafein kullanımı ve inhale steroid kullanımı preeklampsi grubunda anlamlı yüksekti.
3- nCPAP'ta kalış süresi preeklampsi grubunda istatistiksel anlamlı yüksekti.
4- Preeklamptik anne bebeklerinde RDS sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.
5- Preeklamptik anne bebeklerinde NEK sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.
6- Preeklamptik anne bebeklerinde PDA sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.
7- BPD sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında fark göstermedi.
8- İVK sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında fark göstermedi.
9- ROP sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında fark göstermedi.
10- Preeklampsi grubunda AOPPs seviyesi tüm zaman noktalarında kontrol grubuna göre yüksekti ve gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. AOPPs'un yenidoğanda oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği düşünüldü.
11- 8-OHdG, preeklampsi olan ve olmayan gruplar arasında fark göstermedi.
12- TAS, preeklampsi olan ve olmayan gruplar arasında fark göstermedi.
13- Preeklampsi grubunun kord kanı TOS seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu, gruplar arası bu fark anlamlıydı. TOS'un yenidoğanda oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği düşünüldü.
14- AOPPs, 8-OHdG ve TAS seviyeleri RDS olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. RDS'nin erken

tanısında AOPPs, TAS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi.

15- RDS olan bebeklerin 3. ve 7. gün TOS seviyesi RDS olmayan bebeklere göre düşüktü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

16- AOPPs, 8-OHdG, ve TAS seviyeleri BPD olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. BPD'nin erken tanısında AOPPs, TAS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi.

17- BPD olan bebeklerin 3. gün TOS seviyesi BPD olmayan bebeklere göre düşüktü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

18- AOPPs, TAS ve 8-OHdG seviyeleri NEK olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. NEK'in erken tanısında AOPPs, TAS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi.

19- Kord TOS seviyesi NEK olan grupta NEK olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. NEK'in erken tanısında TOS'un oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılabileceği düşünüldü.

20- AOPPs, 8-OHdG ve TAS seviyeleri ROP olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. ROP'un erken tanısında AOPPs, TAS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi.

21- ROP olan bebeklerin 3. gün TOS seviyesi ROP olmayan bebeklere göre düşüktü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

22- AOPPs, 8-OHdG ve TAS seviyeleri İVK olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. İVK'nın erken tanısında AOPPs, TAS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi.

23-İVK olan bebeklerin 3. ve 7. gün TOS seviyesi İVK olmayan bebeklere göre düşüktü ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

24-AOPPs, 8-OHdG, TAS ve TOS seviyeleri PDA olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. PDA'nın erken tanısında AOPPs, TAS, TOS, 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilirliği gösterilemedi ve bununla ilgili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

# VIII. ÖZET

**AMAÇ:** Preeklampsi, preterm doğumun önemli nedenlerinden biridir. Preeklamptik anneden doğan preterm bebeklerde oksidatif hasar ile ilişkili respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriozus (PDA) gibi hastalıkların ortaya çıkmasında preeklampsinin yarattığı oksidatif ve antioksidatif durumun etkisi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar göstermektedir ki preeklamptik anne bebeklerinde oksidatif dengenin belirsizliği hala devam etmektedir. Çalışmamızda preeklamptik anne bebeklerinde oksidatif ve antioksidatif durumu 8 Hydroxy-2-Deoxy-Guanosine (8-OHdG), Total Oxidant Status/Total Antioxidant Status (TOS/TAS), Advanced Oxidative Protein Products (AOPPs) ile değerlendirmek ve oksidatif stresin rol oynadığı RDS, BPD, ROP, İVK, NEK, PDA gibi serbest radikal hasarı ile ilişkili hastalar arasındaki ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında doğum haftası 37 haftanın altında preeklamptik anneden doğup yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan 30 preterm bebek hasta grubu ve preeklamptik olmayan anneden doğup yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan 30 preterm bebek kontrol grubu olarak alındı. Toplam 60 preterm bebeğin kord kanında, 1., 3. ve 7. günde ardışık olarak alınan serum örneklerinde TOS, TAS, 8-OHdG ve AOPPs biyobelirteçleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grunundaki bebeklerin oksidan ve antioksidan durumu, protein ve DNA hasar düzeyleri karşılaştırıldı. Bu biyobelirteçler düzeyleri ile yatışı boyunca ortaya çıkabilecek oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklar (RDS, BPD, NEK, ROP, İVK, PDA) arasındaki ilişki incelendi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

**BULGULAR:** Hasta grubundaki 30 preterm bebeğin ortalama gestasyonel yaşı 31,73±3,63 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1745,33±809,86 g idi. Kontrol grubundaki 30 preterm bebeğin ortalama gestasyonel yaşı 32,43±3,44 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2117,5±746,12 g idi.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre RDS, NEK ve PDA sıklığı daha yüksekti ve gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). BPD, ROP ve IVK açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunun kord, 1., 3. ve 7. günlerdeki tüm zaman noktalarında AOPPs seviyesi kontrol grubuna göre yüksekti ve gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında kord, 1., 3. ve 7. günlerdeki tüm zaman noktalarında 8-OHdG ve TAS seviyeleri için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunun kord kanındaki TOS seviyesi kontrol grubuna göre yüksekti ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksek olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Hasta ve kontrol grupları arasında 1., 3. ve 7. günlerdeki TOS seviyeleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yaşamının ilk 1 haftasında ardışık bakılan TOS, TAS, 8-OHdG, AOPPs seviyeleri ile oksidatif stress ile ilişkili hastalıklar olan RDS, BPD, NEK, ROP, İVK, PDA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

**SONUÇ:** Preeklamptik anne bebeklerinde oksidatif hasarın erken tanısında yeni bir biyobelirteç olarak AOPPs kullanılabilir. AOPPs'un oksidatif stresle ilişkili hastalıkların erken tanısında kullanılabilirliği ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Oksidatif stres, yenidoğan, preeklampsi, AOPPs

## IX. İNGİLİZCE ÖZET

**OBJECTIVE:** Preeclampsia is one of the important causes of preterm birth. It is known that the oxidative and antioxidative state caused by preeclampsia have an effect on the occurrence of diseases such as respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhage (IVK), necrotizing enterocolitis (NEC), patent ductus arteriosus (PDA) associated with oxidative damage in preterm babies born to preeclamptic mothers. Conflicting results in these studies show that the uncertainty of oxidative balance still continues in babies of preeclamptic mothers. In our study, it was aimed to evaluate the oxidative and antioxidative status in infants of preeclamptic mothers with 8 Hydroxy-2-Deoxy-Guanosine (8-OHdG), Total Oxidant Status/Total Antioxidant Status (TOS/TAS), Advanced Oxidative Protein Products(AOPPs) and to show the relationship between patients with free radical damage such as RDS, BPD, ROP, IVK, NEC, PDA in which oxidative stress plays a role.

**MATERIAL and METHODS:** In Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Unit, between January 2021 and January 2022, 30 preterm babies born to a preeclamptic mother with a gestational age below 37 weeks and needing neonatal intensive care, and 30 preterm babies born to a non-preeclamptic mother who needed neonatal intensive care was taken as the control group. Biomarkers of TOS, TAS, 8-OHdG and AOPPs were studied in serum samples taken consecutively on the cord, 1st, 3rd and 7th days of a total of 60 preterm babies. The oxidant and antioxidant status, protein and DNA damage levels of the babies in the patient and control groups were compared. The relationship between the levels of these biomarkers and the diseases (RDS, BPD, NEC, ROP, IVK, PDA) caused by oxidative damage that may occur during hospitalization

were examined. All statistical analyzes were performed using the SPSS 25.0 package program.

**RESULTS:** The mean gestational age of 30 preterm babies in the patient group was 31.73±3.63 weeks, and the mean birth weight was 1745.33±809.86 g. The mean gestational age of 30 preterm babies in the control group was 32.43±3.44 weeks, and the mean birth weight was 2117.5±746.12 g.

The frequency of RDS, NEC and PDA was higher in the patient group than in the control group, and this difference between the groups was statistically significant ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of BPD, ROP and IVK ($p>0.05$). The AOPPs level of the patient group was higher than the control group at all time points on the cord, 1st, 3rd and 7th days, and this difference between the groups was statistically significant ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between the patient and control groups for 8-OHdG and TAS levels at all time points on the cord, 1st, 3rd and 7th days ($p>0.05$). The level of TOS in the cord blood of the patient group was higher than that of the control group, and this difference between the groups was statistically significant ($p=0.005$). There was no statistically significant difference between the patient and control groups for TOS levels on the 1st, 3rd and 7th days ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between TOS, TAS, 8-OHdG, AOPPs levels measured consecutively in the first week of life and RDS, BPD, NEC, ROP, IVK, PDA, which are oxidative stress-related diseases ($p>0.05$).

**CONCLUSION:** AOPPs can be used as a new biomarker in the early diagnosis of oxidative damage in infants of preeclamptic mothers. There is a need for new studies on the usability of AOPPs in the early diagnosis of oxidative stress-related diseases.

**KEYWORDS:** Oxidative stress, newborn, preeclampsia, AOPPs

# X. EKLER

## X.1. EK-1

### Preeklamptik Anne Bebeklerinde Oksidatif Stresle İlişkili Hastalıkların Erken Tanısında Oksidatif Dengenin Rolü Olgu Rapor Formu

| | |
|---|---|
| Olgu no | Tarih : |
| **ANNE BİLGİLERİ** | |
| Anne Ad-Soyad: | |
| Protokol: | |
| Annede Preeklampsi<br>▪ Yok<br>▪ Var<br>Var ise:<br>▪ Hafif<br>▪ Orta<br>▪ Ağır<br>▪ Eklampsi<br>▪ HELLP | |
| Anne Yaş: | |
| Anne Kilo/Boy/BMI: | |
| Anne Sistolik Kan Basıncı: | |
| Anne Diastolik Kan Basıncı: | |
| Anne Ortalama Kan Basıncı: | |
| Anne Kardiak Nabız: | |
| Annenin preeklamsi tanısındaki gestasyonel hafta: | |
| Umblikal Doppler USG:<br>▪ sağ uterin arter PI:<br>▪ sol uterin arter PI:<br>▪ umblikal arter PI: | |
| İkili/üçlü test<br>▪ Yok<br>▪ Var | |
| Amniosentez | |

| |
|---|
| ▪ Yok<br>▪ Var |
| Annede antihipertansif kullanımı<br>▪ Yok<br>▪ Var ise hangisi…… |
| Antenatal steroid (celeston) uygulaması<br>▪ Yok<br>▪ Var ise<br>▪ Tam kür<br>▪ Eksik kür<br>▪ Kaçıcı hafta…….. kaç kez…… |
| Anneye tokolitik uygulaması<br>▪ Yok<br>▪ Var ise hangisi…….. |
| Annenin kullandığı diğer ilaçlar<br>……<br>…… |
| Gebelik komplikasyonları<br>▪ GDM var ise diyetle regüle veya insülin kullanımı<br>▪ Gebelik kolestazı<br>▪ Ablasyo plasenta<br>▪ Plasenta previa<br>▪ Kalp hastalığı<br>▪ Hipotiroidi<br>▪ Hipertiroidi<br>▪ Otoimmun hastalıklar<br>▪ Koryoamnionit<br>▪ İntrauterin büyüme geriliği<br>▪ Diğer…. |
| Annede sigara kullanımı<br>▪ Yok<br>▪ Var ise günde kaç adet ……. |
| Annede alkol kullanımı<br>▪ Yok<br>▪ Var |
| Anne hastanede yatış<br>▪ Yok<br>▪ Var ise Yoğun bakım (kaç gün)……. Servis (kaç gün)……. |
| İnfertilite tedavisi:<br>▪ Yok<br>▪ Var ise hangi yöntem |
| Anne eğitim durumu: |

| |
|---|
| Aylık gelir: |
| Tel: |
| Adres: |
| Düzenli gebelik takibi<br>▪ Var<br>▪ Yok |
| Annenin kaçıncı gebeliği G P A Y |
| Annenin diğer gebelikte preeklampsi öyküsü<br>▪ Yok<br>▪ Var |
| Anne baba akrabalık<br>▪ Yok<br>▪ Var |
| **BEBEK BİLGİLERİ** |
| Bebek Ad-Soyad: |
| Doğum Tarihi: |
| Doğum Haftası: |
| Doğum Kilosu: gr , …P<br>□SGA<br>□AGA<br>□LGA |
| İUBK<br>□ yok<br>□ var |
| Doğum Boyu: cm, …. P |
| Doğum Baş Çevresi cm, ….P |
| Cinsiyet: □Erkek □ Kız |
| Doğum Şekli: □ NspD □ C/S |
| Apgar 1. Dk:<br>Apgar 5. Dk: |
| Resüstasyon ihtiyacı<br>□ yok<br>□ PPV |

| |
|---|
| □ Entübasyon<br>□ Kalp masajı ve adrenalin |
| **Perinatal asfiksi**<br>□ yok<br>□ var |
| **RDS**<br>□ yok<br>□ var |
| **Surfaktan uygulaması**<br>□ yok<br>□ var, sayı: Zamanı: Yöntem: LİSA ENTÜBASYON |
| **Ventilatör tedavisi**<br>□ yok<br>□ var, süre: |
| **NSIPPV tedavisi**<br>□ yok □ var, süre:<br>**NCPAP tedavisi**<br>□ yok □ var, süre: |
| **HFO tedavisi**<br>□ yok<br>□ var, süre: |
| **Oksijen tedavisi**<br>□ yok<br>□ var, süre: |
| **Cafein kullanımı**<br>□ yok<br>□ var, süre: |
| **Konjenital pnömoni**<br>□ yok<br>□ var |
| **Pulmoner hemoraji**<br>□ yok |

| |
|---|
| □ var, süre: |
| **Ventilatör ilişkili pnömoni**<br>□ yok<br>□ var |
| **Steroid tedavisi başlanma zamanı :**<br>▪ Kumulatif steroid dozu (mg/kg):<br>▪ Steroid kür sayısı:<br>▪ inhale steroid kullanma süresi: |
| **NEK**<br>□ yok<br>□ var, yaş, evre, tedavi: |
| **Hemodinamik anlamlı PDA**<br>□ yok<br>□ var ise PDA tedavisi □ yok □ var, sayı:Ne ile<br>?..... |
| **Pulmoner HT**<br>□ yok<br>□ var Pulmoner HT tedavisi: □ yok □ Mg □ Sildefanil |
| **Menenjit**<br>□ yok<br>□ var, üreyen mikroorganizma,kaçıncı gün: |
| **0-3 gün sepsis**<br>□ yok<br>□ var, klinik sepsis<br>□ var, kanıtlanmış sepsis |
| **3-7 gün sepsis**<br>□ yok<br>□ var, klinik sepsis<br>□ var, kanıtlanmış sepsis |
| **>7 gün sepsis**<br>□ yok<br>□ var, klinik sepsis<br>□ var, kanıtlanmış sepsis |

| |
|---|
| **>21 gün sepsis**<br>□ yok<br>□ var, klinik sepsis<br>□ var, kanıtlanmış sepsis |
| **İntraventriküler kanama**<br>□ yok<br>□ var, derece: |
| **PVL**<br>□ yok<br>□ var |
| **Kranial MR**<br>□ yok<br>□ var, sonuç |
| **ROP**<br>□ yok<br>□ var, unilateral bilateral cerrahi yok, intravitreal tedavi (+), lazer cerrahi (+) |
| **BPD**<br>□ hafif □ orta □ ağır |
| **Göbek arter kateteri**<br>□ yok<br>□ var |
| **Göbek ven kateteri**<br>□ yok<br>□ var |
| **Hiperbilirubinemi**<br>□ yok<br>□ var, ise kaçıncı gün…. fototerapi (süre)….. exchange |
| **Yenidoğan konvülziyonu**<br>□ yok<br>□ var, kaçıncı gün, hangi antiepileptik |
| **İyon dengesizliği** |

| |
|---|
| □ yok<br>□ var, kaçıncı gün, hangi iyon |
| **Hipoglisemi**<br>□ yok<br>□ var, kaçıncı gün |
| **Hiperglisemi**<br>□ yok<br>□ var, kaçıncı gün, insülin kullanımı |
| **Hipotansiyon**<br>□ yok<br>□ var, kaçıncı gün, hangi inotrop |
| **Hipertansiyon**<br>□ yok<br>□ var, kaçıncı gün, hangi antihipertansif |
| **ERT transfüzyonu**<br>□ yok<br>□ var, ilk kaçıncı gün, kaç kez |
| **Trombosit süspansiyonu transfüzyonu**<br>□ yok<br>□ var, ilk kaçıncı gün, kaç kez |
| **TDP transfüzyonu**<br>□ yok<br>□ var, ilk kaçıncı gün, kaç kez |
| **Minimal enteral beslenmeye başlanma zamanı:**<br>□ AS<br>□ Formula |
| **Total enteral beslenmeye geçiş zamanı:** |
| **TPN kullanma süresi:** |
| **Eoprotin kullanımı:**<br>□ yok<br>□ var |
| **Protein supplementasyonu kullanımı:** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| □ yok<br>□ var | | | | |
| **Probiyotik kullanımı:**<br>□ yok<br>□ var | | | | |
| **AGTE**<br>□ yok<br>□ var, sonuç | | | | |
| **ABR işitme testi**<br>□ geçti<br>□ kaldı | | | | |
| **Hastanede yenidoğan yoğun bakım yatış süresi :** | | | | |
| **Hastanede yenidoğan serviste yatış süresi:** | | | | |
| **Tanılar:**<br>1.<br>2.<br>3. | | | | |
| **SONUÇ**<br>□ exitus □ taburcu | | | | |
| **GÖRÜNTÜLEME** | | | | |
| KRANİAL USG | | | | |
| BATIN USG | | | | |
| EKO | | | | |
| **OKSİDATİF HASAR** | | | | |
| 8-OHdG | | | | |
| TAS | | | | |
| TOS | | | | |
| AOPPs | | | | |

## XI. KAYNAKLAR


1. Simhan, H., & Espinoza, J. (2020). Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*, *135*(6), 237.

2. Selçuk, S. N., & Yurdakök, M. (2015). Preeklamptik anne bebekleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, *58*(3), 110-122.

3. Steegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, *376*(9741), 631-644.

4. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review | Elsevier Enhanced Reader. (t.y.). https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.11.008

5. Perrone, S., Santacroce, A., Longini, M., Proietti, F., Bazzini, F., & Buonocore, G. (2018). The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*, 1-14.

6. Buonocore, G., Perrone, S., Longini, M., Paffetti, P., Vezzosi, P., Gatti, M. G., & Bracci, R. (2003). Non protein bound iron as early predictive marker of neonatal brain damage. *Brain*, *126*(5), 1224-1230.

7. Perrone, S., Tataranno, M. L., Negro, S., Longini, M., Marzocchi, B., Proietti, F., … Buonocore, G. (2010). Early identification of the risk for

free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Human Development*, *86*(4), 241-244.

8. Elkabany, Z. A., El-Farrash, R. A., Shinkar, D. M., Ismail, E. A., Nada, A. S., Farag, A. S., … Gaballah, S. A. (2020). Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity. *Pediatric Research*, *87*(1), 74-80.

9. Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, *38*(12), 1103-1111.

10. Aydemir, C., Dilli, D., Uras, N., Ulu, H. O., Oguz, S. S., Erdeve, O., & Dilmen, U. (2011). Total oxidant status and oxidative stress are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, *46*(11), 2096-2100.

11. Dizdar, E. A., Uras, N., Oguz, S., Erdeve, O., Sari, F. N., Aydemir, C., & Dilmen, U. (2011). Total antioxidant capacity and total oxidant status after surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Annals of Clinical Biochemistry*, *48*(5), 462-467.

12. Anto, E. O., Coall, D. A., Addai-Mensah, O., Wiafe, Y. A., Owiredu, W. K. B. A., Obirikorang, C., … On behalf of Suboptimal Health Study Consortium (SHSC). (2021). Early gestational profiling of oxidative stress and angiogenic growth mediators as predictive, preventive and personalised (3P) medical approach to identify suboptimal health

pregnant mothers likely to develop preeclampsia. *EPMA Journal*, *12*(4), 517-534.

13. Selim, H., Güngör, H., & Şengül, M. (2021). Gebelik ve Hipertansiyon Pregnancy and Hypertension Derleme -Review, *9*, 41-48.

14. Melamed, N., Ray, J. G., Hladunewich, M., Cox, B., & Kingdom, J. C. (2014). Gestational Hypertension and Preeclampsia: Are They the Same Disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *36*(7), 642-647.

15. August, P., Sibai, B. M., & Simpson, L. L. (2020). Hypertensive disorders in pregnancy: Approach to differential diagnosis. UpToDate.

16. Kirkpatrick, C. A. (2010). The HELLP syndrome. *Acta Clinica Belgica*, *65*(2), 91-97.

17. Phoswa, W. N., & Khaliq, O. P. (2021). The Role of Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy (Preeclampsia, Gestational Hypertension) and Metabolic Disorder of Pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.

18. Rana, S., Burke, S. D., & Karumanchi, S. A. (2022). Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *226*(2), S1019-S1034.

19. Cornelius, D. C., Wallace, K., Kiprono, L., Dhillon, P., Moseley, J., & LaMarca, B. (2013). Endothelin-1 is not a Mechanism of IL-17 Induced Hypertension during Pregnancy. *Medical journal of obstetrics and gynecology*, *1*(1), 1006.

20. Guerby, P., Vidal, F., Garoby-Salom, S., Vayssiere, C., Salvayre, R., Parant, O., & Negre-Salvayre, A. (2015). Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : mise au point. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, *43*(11), 751-756.

21. Tiryaki, Ö., Suzan, Ö. K., Altınkaynak, S., & Caner, İ. (2019). Preeklamptik anne bebeklerinin klinik sonuçları. *Perinatoloji Dergisi*, 155-160.

22. Gomella, T. L., Cunningham, D., & Eyal, F. G. (2017). Respiratuar Distres Sendromu. İçinde *Lange Neonatoloji* (7. bs, ss. 834-840).

23. Hermansen, C. L., & Lorah, K. N. (2007). Respiratory Distress in the Newborn. *American Family Physician*, *76*(7), 8.

24. Dilmen, U., Özdemir, R., Tatar Aksoy, H., Uras, N., Demirel, N., Kırimi, E., … Oğuz, Ş. S. (2014). Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *27*(4), 411-415.

25. Sweet, D. G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., te Pas, A., … Halliday, H. L. (2019). European Consensus Guidelines on the

Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*, *115*(4), 432-450.

26. Ma, H., Yan, W., & Liu, J. (2020). Diagnostic value of lung ultrasound for neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis and systematic review. *Medical Ultrasonography*, *22*(3), 325-333.

27. Pang, H., Zhang, B., Shi, J., Zang, J., & Qiu, L. (2019). Diagnostic value of lung ultrasound in evaluating the severity of neonatal respiratory distress syndrome. *European Journal of Radiology*, *116*, 186-191.

28. Özkan, H., Erdeve, Ö., & Kanmaz Kutman, G. (2018). Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.

29. Loewen, G. M., Holm, B. A., Milanowski, L., Wild, L. M., Notter, R. H., & Matalon, S. (1989). Alveolar hyperoxic injury in rabbits receiving exogenous surfactant. *Journal of Applied Physiology*, *66*(3), 1087-1092.

30. Altuntaş, N., Koç, E., Türkyılmaz, C., Kulalı, F., Beken, S., Önal, E., … Atalay, Y. (2014). Yirmi sekiz hafta ve altındaki preterm bebeklerde profilaktik ve selektif surfaktan uygulaması: tek merkez deneyimi. *Pamukkale Medical Journal*, 5.

31. Soll, R. (1999). Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Içinde The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.

32. Soll, R., Rojas-Reyes, M. X., & Morley, C. J. (2012). Prophylactic versus Selective Use of Surfactant in Preventing Morbidity and Mortality in Preterm Infants. *Neonatology*, *102*(3), 169-171.

33. Aldana-Aguirre, J. C., Pinto, M., Featherstone, R. M., & Kumar, M. (2017). Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *102*(1), F17-F23.

34. Jardine, L., Lui, K., Liley, H. G., Schindler, T., Fink, J., Asselin, J., & Durand, D. (2022). Trial of aerosolised surfactant for preterm infants with respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, *107*(1), 51-55.

35. Marseglia, L., D'Angelo, G., Granese, R., Falsaperla, R., Reiter, R. J., Corsello, G., & Gitto, E. (2019). Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*, *142*, 132-137.

36. Hennelly, M., Greenberg, R. G., & Aleem, S. (2021). An update on the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, *12*, 405.

37. Arsan, S., Korkmaz, A., & Oguz, S. (2019). Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Türk Pediatri Arşivi*, *53*(sup1), 138-150.

38. Gomella, T. L., Cunningham, D., & Eyal, F. G. (2017). Bronkopulmoner Displazi/Kronik Akciğer Hastalığı. İçinde *Lange Neonatoloji* (7. bs, ss. 570-576).

39. Higgins, R. D., Jobe, A. H., Koso-Thomas, M., Bancalari, E., Viscardi, R. M., Hartert, T. V., … Konduri, G. G. (2018). Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *The Journal of pediatrics*, *197*, 300-308.

40. Jensen, E. A., Dysart, K., Gantz, M. G., McDonald, S., Bamat, N. A., Keszler, M., … DeMauro, S. B. (2019). The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *200*(6), 751-759.

41. Lemyre, B., Laughon, M., Bose, C., & Davis, P. G. (2016). Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(2).

42. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., … Tin, W. (2006). Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*, *354*(20), 2112-2121.

43. Committee on Fetus and Newborn. (2002). Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics*, *109*(2), 330-338.

44. Wang, Y., Long, W., Cao, Y., Li, J., You, L., & Fan, Y. (2020). Mesenchymal stem cell-derived secretomes for therapeutic potential of premature infant diseases. *Bioscience Reports*, *40*(5), BSR20200241.

45. Wang, J., & Dong, W. (2018). Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene*, *678*, 177-183.

46. Gomella, T. L., Cunningham, D., & Eyal, F. G. (2017). Nekrotizan Enterokolit. İçinde *Lange Neonatoloji* (7. bs, ss. 769-776).

47. Ergenekon, E., Tayman, C., & Özkan, H. (2021). Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi Ve Koruma Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberleri*.

48. Kim, J. H., PhD, S. A. A. M., & Kim, M. S. (2019). Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis. *UpToDate*.

49. Hodzic, Z., Bolock, A. M., & Good, M. (2017). The role of mucosal immunity in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Frontiers in pediatrics*, *5*, 40.

50. Neu, J., & Pammi, M. (2017). Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Seminars in Perinatology*, *41*(1), 29-35.

51. Walsh, M. C., & Kliegman, R. M. (1986). Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*, *33*(1), 179-201.

52. Hackam, D. J., Sodhi, C. P., & Good, M. (2019). New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *Journal of Pediatric Surgery*, *54*(3), 398-404.

53. Hong, C. R., Han, S. M., & Jaksic, T. (2018). Surgical considerations for neonates with necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *23*(6), 420-425.

54. Gupta, A., & Paria, A. (2016). Etiology and medical management of NEC. *Early human development*, *97*, 17-23.

55. Christian, V. J., Polzin, E., & Welak, S. (2018). Nutrition management of necrotizing enterocolitis. *Nutrition in Clinical Practice*, *33*(4), 476-482.

56. Wertheimer, F., Arcinue, R., & Niklas, V. (2019). Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatrics In Review*, *40*(10), 517-527.

57. Drucker, N. A., McCulloh, C. J., Li, B., Pierro, A., Besner, G. E., & Markel, T. A. (2018). Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: Current state and future directions. *Seminars in Pediatric Surgery*, *27*(1), 57-64.

58. Aceti, A., Beghetti, I., Martini, S., Faldella, G., & Corvaglia, L. (2018). Oxidative Stress and Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Mechanisms, Opportunities for Intervention, and Role of Human Milk. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*, 7397659.

59. Gomella, T. L., Cunningham, D., & Eyal, F. G. (2017). Prematüre Retinopatisi. İçinde *Lange Neonatoloji* (7. bs, ss. 844-848).

60. Koç, E., Baş, A. Y., Özdek, Ş., & Ovalı, F. (2021). Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberleri*.

61. Bas, A. Y., Demirel, N., Koc, E., Isik, D. U., Hirfanoglu, İ. M., & Tunc, T. (2018). Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British Journal of Ophthalmology*, *102*(12), 1711-1716.

62. Coast, D. K., Olitsky, S. E., & Garcia-Prats, J. A. (2020). Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. *UpToDate*.

63. Hellström, A., Smith, L. E., & Dammann, O. (2013). Retinopathy of prematurity. *The lancet*, *382*(9902), 1445-1457.

64. Chiang, M. F., Quinn, G. E., Fielder, A. R., Ostmo, S. R., Chan, R. P., Berrocal, A., … Capone Jr, A. (2021). International classification of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, *128*(10), e51-e68.

65. Fierson, W. M., Chiang, M. F., Good, W., Phelps, D., Reynolds, J., Robbins, S. L., … Ellis, G. S. (2018). Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, *142*(6), e20183061.

66. Tasman, W. S. (2004). Revısed Indıcatıons For The Treatment Of Retınopathy Of Prematurıty Results Of The Early Treatment For Retınopathy Of Prematurıty Randomızed Trıal. *Evidence-Based Eye Care*, *5*(3), 156-157.

67. Reynolds, J. D. (2011). Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*, *364*(7), 677-678.

68. Banjac, L., Banjac, G., Kotur-Stevuljević, J., Spasojević-Kalimanovska, V., Gojković, T., Bogavac-Stanojević, N., … Banjac, G. (2018). Pro-oxidants and antioxidants in retinopathy of prematurity. *Acta Clinica Croatica*, *57*(3), 458-463.

69. Çizmeci, M. N., Akın, M. A., & Özek, E. (2021). Türk Neonatoloji Derneği Germinal Matriks Kanaması İntraventrikuler Kanama ve Komplikasyonlarinin Tanı ve Yonetimi Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberleri*.

70. Inder, T. E., Perlman, J. M., & Volpe, J. J. (2018). Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. İçinde *Volpe's Neurology of the Newborn* (ss. 637-698). Elsevier.

71. Kersin, S. G., & Özek, E. (2020). Prematürede intraventriküler kanama. *Türk Pediatri Arşivi*, *55*(3), 215-221.

72. de Vries, L. S., Leijser, L. M., & Nordli Jr, D. R. (2018). Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. *UpToDate*.

73. Mohammad, K., Scott, J. N., Leijser, L. M., Zein, H., Afifi, J., Piedboeuf, B., … Shah, P. S. (2021). Consensus approach for standardizing the screening and classification of preterm brain injury diagnosed with cranial ultrasound: a canadian perspective. *Frontiers in pediatrics*, 157.

74. Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Sung, D. K., Sung, S. I., Ahn, J.-Y., & Park, W. S. (2017). Pivotal Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Secreted by Mesenchymal Stem Cells in Severe Intraventricular Hemorrhage in Newborn Rats. *Cell Transplantation*, *26*(1), 145-156.

75. Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Sung, S. I., & Park, W. S. (2018). Mesenchymal Stem Cells for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Phase I Dose-Escalation Clinical Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, *7*(12), 847-856.

76. Ballabh, P., & de Vries, L. S. (2021). White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: mechanisms and therapies. *Nature reviews. Neurology*, *17*(4), 199-214.

77. Köksal, N., Aygün, C., & Uras, N. (2016). Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosusa Yaklaşım Rehberi 2016. *Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberleri*.

78. Gomella, T. L., Cunningham, D., & Eyal, F. G. (2017). Patent Duktus Arteriyozus. İçinde *Lange Neonatoloji* (7. bs, ss. 800-805).

79. Hamrick, S. E. G., Sallmon, H., Rose, A. T., Porras, D., Shelton, E. L., Reese, J., & Hansmann, G. (2020). Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, *146*(5), e20201209.

80. Green, C. A., Westreich, D., Laughon, M. M., Stamilio, D. M., Strauss, R. A., Reese, J., … Venkatesh, K. K. (2021). Association of chorioamnionitis and patent ductus arteriosus in a national U.S. cohort. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, *41*(1), 119-125.

81. Koch, J., Hensley, G., Roy, L., Brown, S., Ramaciotti, C., & Rosenfeld, C. R. (2006). Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*, *117*(4), 1113-1121.

82. Skelton, R., Evans, N., & Smythe, J. (1994). A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *30*(5), 406-411.

83. Hammerman, C., Strates, E., & Valaitis, S. (1986). The silent ductus: Its precursors and its aftermath. *Pediatric Cardiology*, *7*(3), 121-127.

84. Philips III, J. B., & Fulton, D. R. (2021). Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*.

85. Inayat, M., Bany-Mohammed, F., Valencia, A., Tay, C., Jacinto, J., Aranda, J., & Beharry, K. (2015). Antioxidants and Biomarkers of Oxidative Stress in Preterm Infants with Symptomatic Patent Ductus Arteriosus. *American Journal of Perinatology*, *32*(09), 895-904.

86. Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Arrigo, T., Barberi, I., Reiter, R. J., & Gitto, E. (2014). Oxidative Stress-Mediated Aging during the Fetal and Perinatal Periods. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-8.

87. de Almeida, V. O., Pereira, R. A., Amantéa, S. L., Rhoden, C. R., & Colvero, M. O. (2021). Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review. *Jornal de pediatria*.

88. Haghdoost, S., Sjölander, L., Czene, S., & Harms-Ringdahl, M. (2006). The nucleotide pool is a significant target for oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, *41*(4), 620-626.

89. Scaife, P. J., Simpson, A., Kurlak, L. O., Briggs, L. V., Gardner, D. S., Broughton Pipkin, F., … Mistry, H. D. (2021). Increased Placental Cell Senescence and Oxidative Stress in Women with Pre-Eclampsia and Normotensive Post-Term Pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(14), 7295.

90. Perrone, S., Laschi, E., & Buonocore, G. (2019). Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radical Biology and Medicine*, *142*, 23-31.

91. Yunanto, A., Firdaus, R. T., Triawanti, & Suhartono, E. (2014). Advance Oxidation Protein Products (AOPPs) of Newborn at Risk of Sepsis as Novel Parameter for Early-Onset Neonatal Sepsis. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, *4*(2), 90-93.

92. Buonocore, G., Perrone, S., Longini, M., Terzuoli, L., & Bracci, R. (2000). Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatric research*, *47*(2), 221-221.

93. Karacay, Ö., Sepici-Dincel, A., Karcaaltincaba, D., Sahin, D., Yalvaç, S., Akyol, M., … Altan, N. (2010). A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24–36 weeks of gestation. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *89*(3), 231-238.

94. San Juan-Reyes, S., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Dublán-García, O. (2020). Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Archives of Biochemistry and Biophysics*.

95. Chiarello, D. I., Abad, C., Rojas, D., Toledo, F., Vázquez, C. M., Mate, A., … Marín, R. (2020). Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1866*(2), 165354.

96. Ozkan, H., Cetinkaya, M., & Koksal, N. (2012). Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to

preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *25*(12), 2681-2685.

97. Çetinkaya, M., Ozkan, H., & Koksal, N. (2012). Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Human Development*, *88*(11), 893-898.

98. Bharadwaj, S., Bhat, V. B., Vickneswaran, V., Adhisivam, B., Zachariah, B., & Habeebullah, S. (2018). Oxidative stress in preeclamptic mother – newborn dyads and its correlation with early neonatal outcome – a case control study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *31*(12), 1548-1553.

99. Rocha, G., de Lima, F. F., Machado, A. P., & Guimarães, H. (2018). Preeclampsia predicts higher incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*, *38*(9), 1165-1173.

100. Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2013). Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *209*(6), 544.e1-544.e12.

101. Tagliaferro, T., Jain, D., Vanbuskirk, S., Bancalari, E., & Claure, N. (2019). Maternal preeclampsia and respiratory outcomes in extremely premature infants. *Pediatric Research*, *85*(5), 693-696.

102. Chang, E. Y., Menard, M. K., Vermillion, S. T., Hulsey, T., & Ebeling, M. (2004). The association between hyaline membrane disease and

preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *191*(4), 1414-1417.

103. Jelin, A. C., Cheng, Y. W., Shaffer, B. L., Kaimal, A. J., Little, S. E., & Caughey, A. B. (2010). Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *23*(5), 389-392.

104. Jelin, A. C., Kaimal, A. J., Kuzniewicz, M., Little, S. E., Cheng, Y. W., & Caughey, A. B. (2012). Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *25*(11), 2198-2201.

105. Dorling, J., Kempley, S., & Leaf, A. (2005). Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *90*(5), F359-F363.

106. Çetinkaya, M., Özkan, H., Köksal, N., Karali, Z., & Özgür, T. (2010). Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *23*(5), 425-430.

107. Yu, X. D., Branch, D. W., Karumanchi, S. A., & Zhang, J. (2012). Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Preterm Births. *Pediatrics*, *130*(1), e101-e107.

108. Alshaikh, B., Salman, O., Soliman, N., Ells, A., & Yusuf, K. (2017). Pre-eclampsia and the risk of retinopathy of prematurity in preterm

infants with birth weight <1500 g and/or <31 weeks' gestation. *BMJ Open Ophthalmology*, *1*(1), e000049.

109. Cheng, S. (2003). Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and 2-year developmental outcome. *Early Human Development*.

110. Friedman, S. A., Schiff, E., Kao, L., & Sibai, B. M. (1995). Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *172*(6), 1785-1792.

111. Perlman, J. M., Risser, R. C., & Gee, J. B. (1997). Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatric Neurology*, *17*(1), 29-33.

112. Withagen, M. I. J., Visser, W., & Wallenburg, H. C. S. (2001). Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *94*(2), 211-215.

113. Hamrick, S. E. G., & Hansmann, G. (2010). Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, *125*(5), 1020-1030.

114. Altunhan, H., Annagür, A., Kurban, S., Ertuğrul, S., Konak, M., & Örs, R. (2013). Total oxidant, antioxidant, and paraoxonase levels in babies born to pre-eclamptic mothers: PON-1 in babies of pre-eclamptic mothers. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *39*(5), 898-904.

115. Arman, D., Ercin, S., Topcuoğlu, S., Kaya, A., Yavuz, T., Karatekin, G., & Ovalı, F. (2019). The Association between Oxidative Stress and Cardiac Functions in Infants Born to Preeclamptic Mothers. *American Journal of Perinatology*, *36*(11), 1205-1210.

116. Howlader, Md. Z. H., Parveen, S., Tamanna, S., Khan, T. A., & Begum, F. (2009). Oxidative Stress and Antioxidant Status in Neonates Born to Pre-eclamptic Mother. *Journal of Tropical Pediatrics*, *55*(6), 363-367.

117. Negi, R., Pande, D., Karki, K., Kumar, A., Khanna, R. S., & Khanna, H. D. (2014). Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chemico-Biological Interactions*, *208*, 77-83.

118. Huang, Q.-T., Zhong, M., Tian, J.-W., & Hou, F.-F. (2013). Higher plasma AOPP is associated with increased proteinuria excretion and decreased glomerular filtration rate in pre-eclamptic women. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *3*(1), 16-20.

119. Negi, R., Pande, D., Karki, K., Kumar, A., Khanna, R. S., & Khanna, H. D. (2015). A novel approach to study oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *BBA Clinical*, *3*, 65-69.

120. Hsiao, C.-C., Chang, J.-C., Tsao, L.-Y., Yang, R.-C., Chen, H.-N., Lee, C.-H., … Tsai, Y.-G. (2017). Correlates of Elevated Interleukin-6 and 8-Hydroxy-2′-Deoxyguanosine Levels in Tracheal Aspirates from Very Low Birth Weight Infants Who Develop Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics & Neonatology*, *58*(1), 63-69.

121. Perrone, S., Tataranno, M. L., Negro, S., Cornacchione, S., Longini, M., Proietti, F., … Buonocore, G. (2012). May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *25*(sup1), 128-131.

122. Ates, O., Alp, H. H., Caner, I., Yildirim, A., Tastekin, A., Kocer, I., & Baykal, O. (2009). Oxidative DNA Damage in Retinopathy of Prematurity. *European Journal of Ophthalmology*, *19*(1), 80-85.

123. Moore, T. A., Schmid, K. K., Anderson-Berry, A., & Berger, A. M. (2016). Lung Disease, Oxidative Stress, and Oxygen Requirements in Preterm Infants. *Biological Research For Nursing*, *18*(3), 322-330.

124. Abdel Ghany, E. A. G., Alsharany, W., Ali, A. A., Youness, E. R., & Hussein, J. S. (2016). Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. *Paediatrics and International Child Health*, *36*(2), 134-140.

125. Demir, N., Ece, İ., Peker, E., Kaba, S., Ustyol, L., Balahoroğlu, R., & Tuncer, O. (2014). Impact of Patent Ductus Arteriosus and Subsequent

Therapy with Ibuprofen on the Release of S-100B and Oxidative Stress Index in Preterm Infants. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *20*, 2799-2805.