

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

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIRILAN  
BEBEKLERDE HAYATIN İLK GÜNLERİNDEKİ SERUM  
ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ İLE KISA DÖNEM MORBİDİTE  
İLİŞKİSİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Zeynep ÇAVDAR**

**Tez Yöneticisi**  
**Prof. Dr. Ebru ERGENEKON**

**2017 - ANKARA**

# İÇİNDEKİLER TABLOSU

**Sayfa No:**

İÇİNDEKİLER TABLOSU .....	ii
ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.Prematürite Tanımı .....	3
2.2.Prematürite Sıklığı.....	3
2.3.Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemler .....	4
2.4.Yenidoğan, Prematürite ve Oksidatif Stres .....	6
2.4.1.Prenatal ve Perinatal Dönemde Oksidatif Stres Nedenleri .....	6
2.4.2.Prematurite .....	6
2.4.3.Periventriküler Lökomalazi.....	7
2.4.4.Nekrotizan Enterokolit .....	8
2.4.5.Bronkopulmoner displazi .....	9
2.4.6.Prematüre Retinopatisi .....	11
2.5.Ürik Asit .....	12
2.5.1.Ürik Asit Sentezi .....	13
2.5.2.Ürik Asitin Oksidan Sistemdeki Rolü.....	14
2.6.Prematüre Bebeklerde Biyokimyasal Laboratuar Değerleri.....	16
2.6.1.Prematüre Bebeklerde Ürik Asit .....	17
3. MATERYAL METOD .....	18
3.1.Hasta Popülasyonu .....	18
3.2.Laboratuar Yöntemleri.....	20
3.3.İstatistiksel Analiz .....	20

4. BULGULAR	20
4.1. Demografik bilgiler	20
4.2. Ürik Asit İle Maternal Risk Faktörleri İlişkisi	21
4.3. Ürik Asit ile Neonatal Değişkenlerin İlişkisi	22
4.4. Ürik Asit İle Komorbidite İlişkisi	24
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35
8. ÖZET	52
9. SUMMARY	54
10. ÖZGEÇMİŞ	56

## ŞEKİLLER ve TABLOLAR LİSTESİ

**Sayfa No:**

Şekil 1: NEK Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	9
Şekil 2: BPD'nin Patogenezini Etkileyen Faktörler.....	10
Şekil 3: Ürik Asit Oluşumu .....	13
Şekil 4: Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Şablonu.....	19
Tablo 1: Antioksidan Savunma Sistemleri.....	5
Tablo 2: Preterm Bebeklerin Demografik ve Fiziksel Özellikleri .....	21
Tablo 3: Ürik Asit Seviyesi - Maternal Risk Faktörleri İlişkisi .....	21
Tablo 4: Ürik Asit Seviyesi - Neonatal Değişkenlerin İlişkisi.....	22
Tablo 5: Ürik Asit Seviyesi - Biyokimyasal Parametreler İlişkisi .....	23
Tablo 6: Ürik Asit Seviyesi - O2 ve İnotrop Kullanımı İlişkisi .....	23
Tablo 7: Ürik Asit Seviyesi - Komorbidite İlişkisi .....	24

## KISALTMALAR

<b>AGA</b>	:	Appropriate for Gestational Age
<b>ALP</b>	:	Alkalem Fosfataz
<b>ALT</b>	:	Alanin Aminotransferaz
<b>ATP</b>	:	Adenin Trifosfat
<b>BAL</b>	:	Bronko Alveolar Lavaj
<b>BPD</b>	:	Bronkopulmoner Displazi
<b>CAT</b>	:	Katalaz
<b>CPAP</b>	:	Continuous Positive Airway Pressure
<b>DA</b>	:	Doğum Ağırlığı
<b>DDA</b>	:	Düşük Doğum Ağırlığı
<b>DNA</b>	:	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSÖ</b>	:	Dünya Sağlık Örgütü
<b>GPx</b>	:	Glutasyon Peroksidaz
<b>GSH</b>	:	Glutasyon
<b>GY</b>	:	Gestasyon Yaşı
<b>H2O2</b>	:	Hidrojen Peroksit
<b>IVK</b>	:	İntraventriküler Kanama
<b>KAH</b>	:	Kronik Akciğer Hastalığı
<b>LDL</b>	:	Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
<b>MAPKs</b>	:	Mitojen Aktive Protein Kinaz Yolağı
<b>MDA</b>	:	Malon Di Aldehit
<b>NADP</b>	:	Nikotinamid-adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NADPH</b>	:	İndirgenmiş Nikotinamid-adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NEK</b>	:	Nekrotizan Enterokolit
<b>NO</b>	:	Nitrik Oksit
<b>OH-</b>	:	Hidroksil Radikali
<b>PR</b>	:	Prematüre Rretinopatisi
<b>PRISM</b>	:	Pediatric Risk of Mortality

<b>PUFA</b>	:	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
<b>PVL</b>	:	Periventriküler Lökmalazi
<b>ROR</b>	:	Reaktif Oksijen Radikalleri
<b>SGA</b>	:	Small Gestational Age
<b>SOD</b>	:	Süperoksit Dismutaz
<b>SOR</b>	:	Serbest Oksijen Radikallerinin
<b>TOS</b>	:	Total Oksidan Seviye
<b>ÜA</b>	:	Ürik Asit
<b>VEGF</b>	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VSMC</b>	:	Vasküler Düz Kas Hücre Proliferasyonu

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Preterm doğum gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada neonatal mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Dünya genelinde prematürite sıklığının tüm yaşayan canlı doğumlar içinde % 11 olduğu tahmin edilmektedir (1). Son yıllarda neonatoloji ile ilgili bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesinin artmasıyla prematüre bebeklerin sağ kalım oranı belirgin artış göstermiştir. Ancak neonatal ve perinatal bakımdaki tüm gelişmelere karşın preterm doğum halen önemli ve önlenememiş bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Bu bebeklerin bir kısmı doğumda veya doğum sonrası kaybedilirken, yaşayanlarda prematürite nedeniyle önemli sorunlar gelişebilmektedir.

2012 yılında DSÖ tarafından yayınlanan 184 ülkenin yer aldığı “Erken Doğum Hakkında Küresel Eylem Raporu”nda Dünya’da prematüre doğum oranlarının % 5 - % 18 arasında değiştiği belirtilmiştir. Aynı raporda Türkiye için 2010 yılında prematüre doğum oranının % 11,9 olduğu belirtilmiştir (2). Yenidoğanlarda mortalitenin % 70’ inden, morbiditenin ise % 75’ inden prematür doğumlar sorumludur (3). Farklı fizyolojik özelliklere sahip olmaları ve metabolizmalarının farklı olmasının yanı sıra, prematüre bebeklerin, respiratuvar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intraventricüler kanama gibi ciddi morbidite risklerinin olması prognozu etkilemektedir (4). Tüm bu sorunlarda oksidatif stresin önemli rolü vardır.

Oksidatif stres organizmadaki birçok patolojik süreçte rol almaktadır. Organizmada serbest oksijen radikalleri, antioksidan sistem tarafından etkisizleştirilerek bir denge oluşturulmaktadır. Bu denge bozulduğunda doku hasarı oluşabilmektedir. Yenidoğanlarda antioksidan sistemlerin özellikle pretermelerde yeterince gelişmemiş olması nedeniyle artan serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu ile hücre membranına zarar verir ve yenidoğanlarda gözlenen intraventriküler kanama (İVK) periventriküler lökomalazi (PVL), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (PR) gibi birçok patolojiye yol açabilir (5, 6).

Perinatal süreç yenidoğanın tüm yaşamını etkileyen önemli bir süreçtir. Daha önceki çalışmalarda anneye ait faktörler (preeklampsi, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların varlığı), doğumla ilgili faktörler (düşük gestasyon haftası, düşük Apgar skoru ile hipoksik-iskemik ensefalopati varlığı vb.) ile yenidoğanların oksidatif strese maruziyeti arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır (7).

Ürik asit (ÜA) pürin katabolizmasının son ürünüdür. Prematüre bebeklerde hayatın ilk günlerinde kanda idrar çıkışının azlığına ve doku yıkımına bağlı olarak ürik asit değerleri yüksek bulunabilmektedir. ÜA vücutta antioksidan sistemlerin bir parçasıdır ve serumda artmış olması bebek açısından olumlu olabilir. Ancak yüksek değerler aynı zamanda böbrek fonksiyonlarını bozabileceğinden genellikle ksantin oksidaz inhibitörü ile tedavi edilir. Özellikle hayatın ilk günlerindeki serum ÜA değerlerinin morbidite üzerine olan etkisiyle ilgili çok az çalışma vardır.



Bu çalışmanın ana amacı, hayatın ilk günlerinde prematüre bebeklerde saptanan artmış ürik asit değeri ile erken dönem morbidite arasında ilişki olup olmadığını geriye dönük olarak araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Prematürite Tanımı**

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO)'nün tanımına göre son adet tarihinden itibaren 37 gestasyonel haftadan önce doğan tüm canlı doğumlara 'prematüre doğum' adı verilmektedir. Doğum ağırlığına göre 1000 gramın altında olan yenidoğanlar aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı, 1000-1499 arası olanlar çok düşük doğum ağırlıklı, 2500 gramın altında olanlar ise düşük doğum ağırlıklı olarak sınıflandırılır (8).

### **2.2. Prematürite Sıklığı**

2012 yılında DSÖ tarafından yayınlanan 184 ülkenin yer aldığı "Erken Doğum Hakkında Küresel Eylem Raporu"nda dünyada prematüre doğum oranlarının % 5 - % 18 arasında değiştiği belirtilmiştir. Aynı raporda Türkiye için 2010 yılında canlı doğum sayısı 1.298.300, prematüre doğum oranı % 11,97 olarak verilmiştir (2). Son yıllarda neonatoloji ile ilgili bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesinin artmasıyla prematüre bebeklerin yaşama oranı belirgin artış göstermiştir. Ancak prematüre doğum oranlarının azaltılmasında önemli bir ilerleme olmamıştır. Preterm doğan bebeklerin bir kısmı doğumda veya doğum sonrası kaybedilirken, yaşayanlarda önemli morbiditeler gelişebilmektedir.

### 2.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemler

Dış orbitallerinde çiftlenmemiş elektron içeren atom veya moleküllere radikal adı verilir ve “R” ile gösterilir. Atomun üzerindeki nokta paylaşılmamış elektronu gösterir. Kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında veya çeşitli dış etkenlerin etkisiyle oluşabilir. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (9, 10, 11).

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenir, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (% 1 - % 3) tam olarak suya dönüşmez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller olan süperoksit anyonu ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) oluşur (12, 13).

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Organizma, zarar verici etkileri önlemek için, oksidanlar ile antioksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengeyi sürekli korumak zorundadır (14, 15). Antioksidan tanımı hem enzim hem de enzim yapısında olmayan çok sayıdaki maddeyi kapsamaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1: Antioksidan Savunma Sistemleri (16)**

ENZİM OLAN ANTIÖKSİDANLAR	ENZİM OLMAYAN ANTIÖKSİDANLAR
Süperoksit dismutaz (SOD)	Albumin
Glutatyon peroksidaz	Askorbik asit
Katalaz (CAT)	Karotenoidler
-	Seruloplazmin
-	$\alpha$ -tokoferol
-	Transferrin
-	Bilirubin
-	Ferritin
-	Glutatyon(GSH)
-	Ürik asit

Antioksidanlar primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPX, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten, ÜA ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadır (17, 18).

## **2.4. Oksidatif Stres ve Prematürede Oksidatif Hasara**

### **Bağlı Gelişen Hastalıklar**

#### **2.4.1. Prenatal ve Perinatal Dönemde Oksidatif Stres Nedenleri**

Gebelik yüksek metabolik ihtiyaç ve doku oksijeni için artmış gereksinimlerin eşlik ettiği fizyolojik bir durumdur (19). Bu artmış oksijen ihtiyacı beraberinde serbest radikal oluşumundaki bir artışı getirmektedir (17). Normal gebe kadınlarda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gebe olmayan kadınlara göre artmıştır. Kontrolsüz lipid peroksidasyonu ek bir oksidatif stres ile sonuçlanır ki bu hücre yapısında hasara yol açar ve major maternal ve fetal morbiditeye yol açar.

Plasenta büyük bir serbest radikal kaynağıdır. Ancak gebeliğin ilerleyişi ile beraber SOD, katalaz, GPx, GSH gibi antioksidanlar da artmaktadır ve böylece serbest radikaller kontrol altına alınabilmektedir (20 - 22).

#### **2.4.2. Prematurite**

Normal şartlar altında, oksidatif stres ile antioksidan savunma arasında hassas bir denge vardır. Bu denge, oksidatif radikallerin aşırı üretimi veya antioksidan savunmanın yetersiz olması ile bozulabilir. Yenidoğanlar, özellikle prematürelere daha fazla oksidatif strese maruz kalırlar. Hipoksik bir ortamdan-intrauterin hayattan dış dünyaya gelişlerinde rölatif olarak hiperoksik ortamlarla karşılaşmaları, yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalmaları, infeksiyon ve enflamasyon gelişimi ve antioksidan defans sistemlerinin zayıf olması, prematürelere serbest radikal hasarıyla karşı karşıya getirmektedir (23 - 24).

Fetal dokularda, gestasyonel haftanın artmasına bağlı olarak antioksidan enzimlerin arttığı ve lipid peroksidasyonunun azaldığı bilinmektedir (25). Ayrıca, oksidatif stres göstergesi olan 8-hidroksi 2-deoksi guanozin düzeyi, preterm bebeklerde term bebeklere göre daha fazla bulunmaktadır (26). Buna göre, prematüre bebeklerde gestasyon haftasının düşmesine bağlı olarak oksidatif strese karşı savunma azalmaktadır.

### **2.4.3. Periventriküler Lökomalazi**

Periventriküler lökomalazi lateral ventriküle bitişik beyaz cevherin iskemik enfarktı sonucu gelişir. Doğum ağırlığı 1500 gram altı yenidoğanların % 2 ile % 22 sinde PVL bildirilmiştir (27). Birçok kanıt patogeneizde üç ana mekanizmayı suçlamıştır. Bu mekanizmalar; arteriyel uç zonun beyaz cevherde sonlanması, serebral kan akımının serebrovasküler oto-regülasyonun maturasyon-bağımlı bozukluğu ve immatür oligodendrositlerin serbest radikallere duyarlılığıdır (28 - 30).

Beyin dokusu yüksek PUFA konsantrasyonuna ve düşük SOD ve GPx düzeylerine sahiptir. Bundan dolayı beyin özellikle serbest radikal hasarı için yüksek risk oluşturur. İskemi-reperfüzyon hasarında prematürelere beyin dokusunda yüksek oranda serbest demir düzeyleri tespit edilmiştir (31 - 32). Reperfüzyonun erken safhasında süperoksit ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür. Bunlar serbest demir varlığında hidroksil radikallerine dönüşürler ve hidroksil radikalleri lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Bu durum sonuç itibariyle beyin dokusunda oligodendrosit kaybıyla sonuçlanır.

İmmatür oligodendrositlerin matür olanlara göre serbest radikal hasarına daha az dayanıklı oldukları görülmüştür (33). Bu durum PVL nin prematürlerde daha fazla görülmesinin nedenini açıklayabilir.

#### **2.4.4. Nekrotizan Enterokolit**

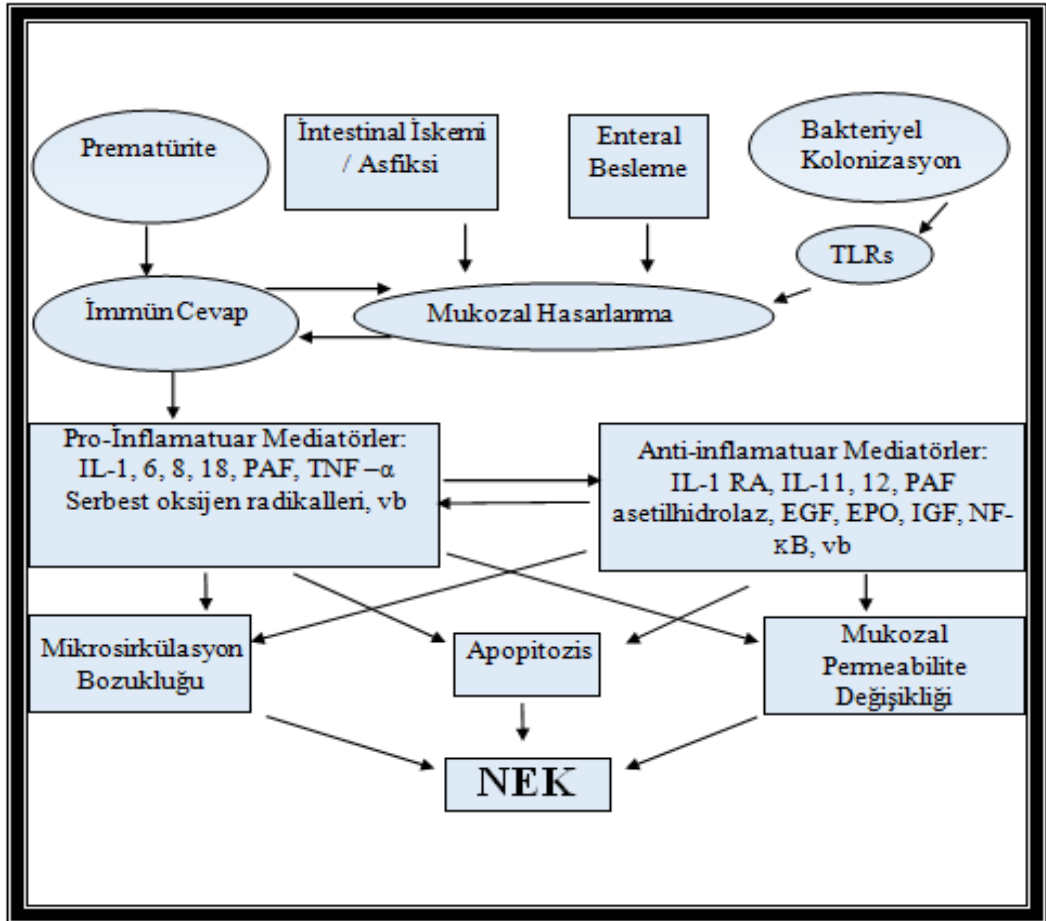
NEK prematürlerde en sık görülen gastrointestinal problemlerden biridir. Patogenezinde esas olay vasküler hasardır. İnfeksiyöz ajanlar, inflamatuvar mediatörler, dolaşım yetersizliği ve aşırı beslenme, formül mamalar vasküler hasara yol açmaktadır (34). Birçok çalışmada patogenezinde önemli bir faktör olarak serbest radikal hasar suçlanmıştır ve prematüritenin radikal kaynaklı hastalığının bir parçası olarak görülmüştür (35 - 38). Patogenezindeki faktörlerin çoğunluğu aşırı serbest radikal oluşumu ile ilgili durumlardır. İskemi, prematurite, inflamasyon, infeksiyon oksidatif stres için predispozisyon oluşturur.

Son yıllarda NEK patogenezinde iskemik mukozal hasarın moleküler düzeydeki bulguları yayınlanmaya başlamıştır (39). Bu çalışmalar iskemik zedelenme sonrası tekrar kanlanma ve oksijenizasyon ile ortamda serbest oksijen radikallerinin (SOR) ve çeşitli enflamatuvar mediatörlerin ortaya çıktığını göstermiştir (40). Reperfüzyon, iskemik dokunun oksijenlenmiş kan ile perfüze edilmesiyle, enerji desteğinin sağlanması ve hücrel homeostazisin yeniden restorasyonu demektir. İskemi sırasında, adenin trifosfat (ATP)'nin hızla metabolize olması nedeniyle ksantin ve hipoksantin seviyeleri artmaktadır. Ortamda nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADP)'ın indirgenmiş formu (NADPH) ve ksantin veya hipoksantin bulunduğunda, moleküler oksijenin

ksantin oksidaz aracılığıyla süperoksit ve diğer serbest radikallere dönüşmesi söz konusudur (41).

Deneysel çalışmalarda SOR'nin oluşumunu ya da etkisini önleyen maddeler verildiğinde intestinal hasarın ve NEK gelişiminin azaldığı saptanmıştır (42 - 45).

**Şekil 1: NEK Gelişimini Etkileyen Faktörler (46)**



#### 2.4.5. Bronkopulmoner displazi

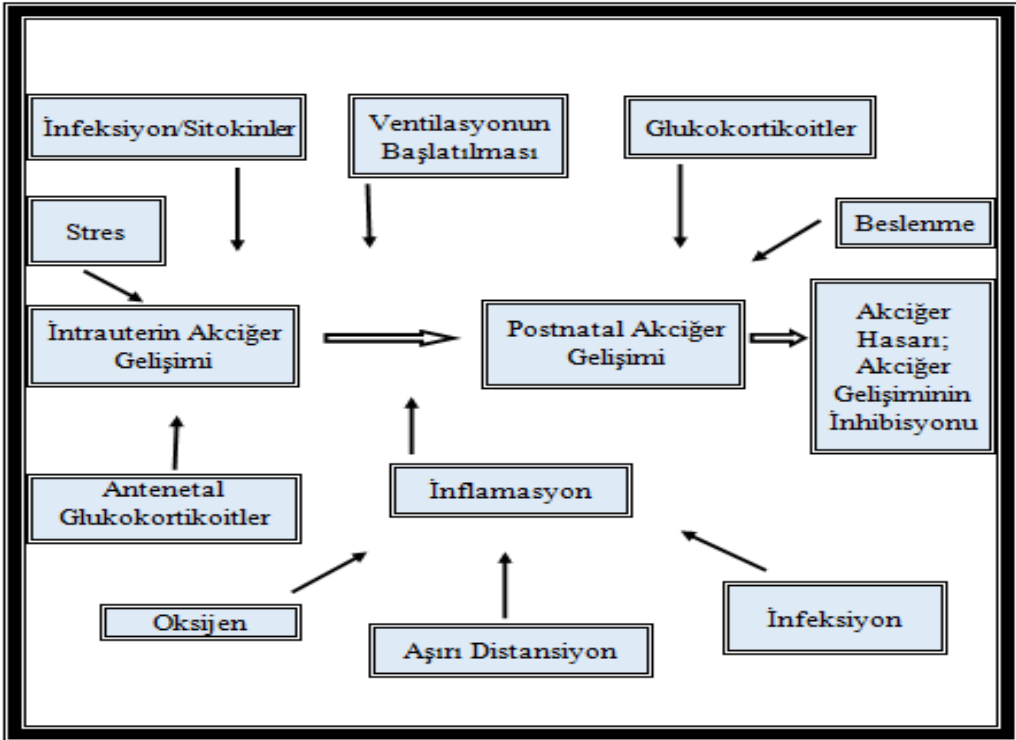
Bronkopulmoner displazi preterm bebeklerde en sık görülen kronik akciğer hastalığıdır (47). Bronkopulmoner displazinin patogenezinde antenatal dönemden başlayarak postnatal döneme kadar devam eden süreçte birçok etken

suçlanmıştır. Enfeksiyonlar, sitokinler, stres, antenatal glukokortikoidler suçlanan antenatal faktörler iken enfeksiyon, inflamasyon, yüksek konsantrasyonlarda oksijen alımı, barotravma, yetersiz beslenme ise postnatal döneme ait faktörlerdir.

Bu faktörlerin çoğu serbest radikallerin aşırı oluşumları ile ilişkilidir. Oksidatif stres serbest radikal oluşumu ile antioksidan sistemler arasındaki hemostatik dengenin bozulması; aşırı serbest radikal oluşumu ve antioksidan defans sisteminin yetersizliği sonucu meydana geldiğinden BPD nin patogenezinde de en önemli mekanizmalarından biri olarak kabul edilebilir.

Ogihara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hayatın ilk günlerinde artmış lipid peroksidasyon ürünleri ile gösterilen oksidatif stresin kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (48).

**Şekil 2: BPD'nin Patogenezinin Etkileyen Faktörler (49)**





## 2.4.6. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (PR), erken doğan bebeklerde görülen ve ilerlediğinde körlüğe kadar gidebilen anormal damar gelişimi ile karakterize ciddi bir retina hastalığıdır. Yenidoğan yoğun bakımlardaki son teknolojik gelişmeler nedeniyle aşırı prematüre bebeklerin yaşama şansı arttığından hastalık daha sık görülmektedir.

Prematüre bebeklerin yüksek seviyedeki oksijene maruz kalmaları ile PR arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu bebekler, antioksidatif cevap mekanizmalarındaki yetersizlik sebebiyle normal bebeklere göre daha fazla oksidatif strese ve hasara maruz kalmaktadır.

O<sub>2</sub> seviyesindeki dalgalanmalar reaktif oksijen radikalleri (ROR) üretimine neden olarak PR gelişiminde rol oynamaktadır (50).

PR iki faz şeklinde gelişmektedir. PR'nin ilk fazında (hiperoksi) oksijene oldukça duyarlı olan retina damarlarında daralma ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi vazoproliferatif faktörlerde azalma görülür. Hiperoksiye yanıt olarak serbest radikaller, endotel hasarına neden olmaktadır (51). İkinci fazında (hipoksi) ise göreceli olarak hipoksik kalan retina damarlarında artan metabolik ihtiyaç nedeniyle vazoproliferasyon ve neovaskularizasyon gelişmektedir. Ayrıca bu fazda büyüme faktörlerinde, hormonlarda ve adezyon kuvvet moleküllerinde artış meydana gelmektedir. Her iki fazda da oksidatif strese rol oynayan jack/stat sinyal yolları uyarılmakta ve serbest radikaller artmaktadır (52).

Oksidatif stres ile ortaya çıkan ROR, iskemik hasara neden olup PR gelişiminde önemli rol oynamaktadır. PR'de tekrarlayan oksijen dalgalanmaları ile oluşan ROR, apoptozise sebebiyet vererek avasküler retinaya yol açmakta ve anormal damar gelişiminde anahtar rol oynayan VEGF ve sinyal yolağını uyarmaktadır (50, 53).

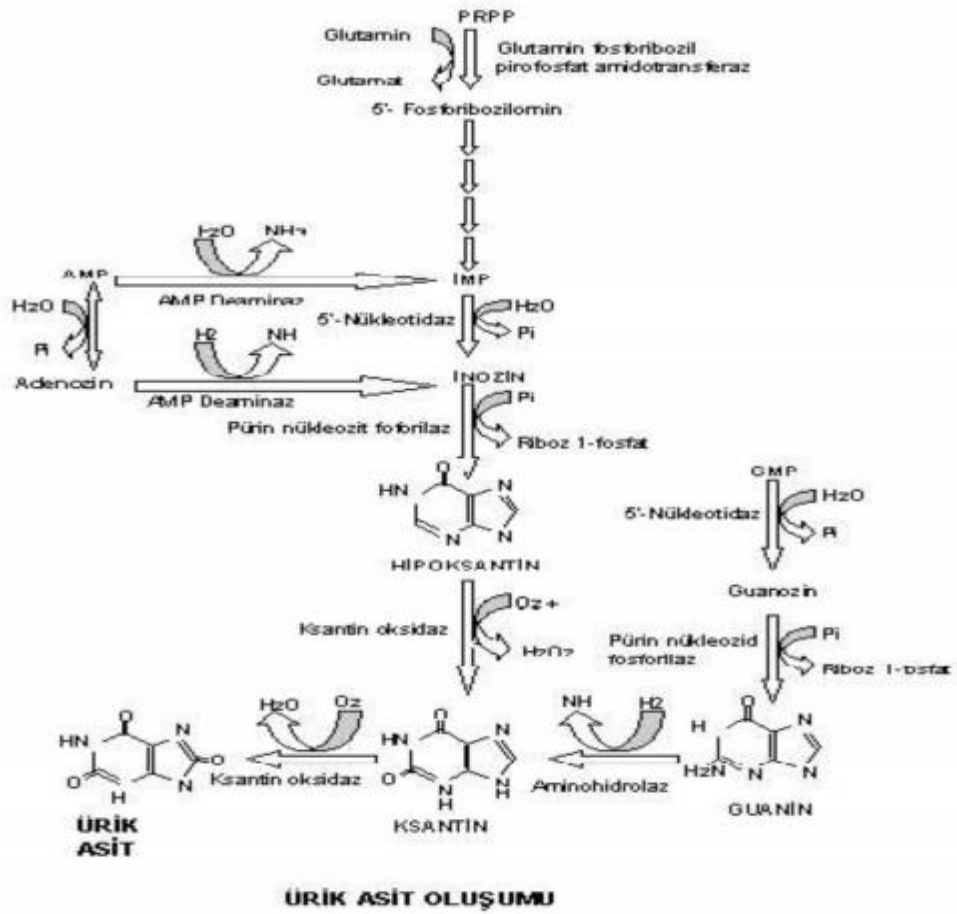
## 2.5. Ürik Asit

Ürik asit, insanlarda nükleer materyalin yıkımı sonucu ortaya çıkan pürin metabolizmasının son enzimatik ürünüdür. Kimyasal mikro çevresine bağlı olarak anti oksidan veya prooksidan olabilir. Vücuttaki ÜA, endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. İnsanda ürik asit ksantin oksidaz ile metabolize edilir. İnsan organizması ürikaz enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ürik asittir. Primatlar dışındaki memelilerde ürik asit, allantoin, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir (54). Bunun sonucu olarak insanlardaki ürik asit seviyeleri diğer memelilerle karşılaştırıldığında daha yüksek seviyelerde izlenmektedir (55).

Ürik asidin vücuttan atılım yolu (% 60) böbreklerden olmaktadır. Geri kalan kısmı ise gastrointestinal sistemden atılmaktadır. Zayıf organik asit özelliğindedir (pKa: 5,75). Plazma seviyeleri hayatın her döneminde farklılık gösterir. Bireysel olarak ÜA konsantrasyonu, pürin metabolizması ve renal klirens ile belirlenir. Plazma seviyeleri hayat boyunca farklılıklar gösterir, miadında doğan bir bebekte 5,2 mg/dl iken birkaç gün içerisinde 2,35 mg/dl seviyesine iner. İlerleyen yıllarda seviye cinsiyet ayırımı gözetmeksizin artar ve pubertede erkeklerde daha yüksek bulunur (54).

Hipertürisemi genel olarak serum veya plazma ürik asit konsantrasyonlarının erkeklerde 7.0 mg/dL'den, kadınlarda 6.0 mg/dL'den yüksek olduğu durum olarak tanımlanır (56).

**Şekil 3: Ürik Asit Oluşumu**



### 2.5.1. Ürik Asit Sentezi

Ürikaz geninin sessiz kalmasına bağlı olarak son ürün olan ürik asidin yüksek seviyelerde olmasının homosapiens için evrimsel bir avantaj sağladığı seksenlerin erken dönemlerinde Ames ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür (55). Bu hipotez ürik asidin tekli oksijen molekülleri, peroksil radikalleri ve

hidroksil radikalleri için in vitro deneylerde güçlü bir scavenger ‘çöpçü’ olarak gösterilmesi temeline dayanır. Yüksek ürik asit seviyelerinin anti oksidan gibi davranarak hücreleri oksidatif hasardan korudukları düşünülmektedir. Öte yandan yüksek ürik asit seviyeleri gut, böbrek taşı, hipertansiyon, obezite, insülin rezistansı, dislipidemi, böbrek hastalığı ve serebrovasküler hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (56, 57).

### **2.5.2. Ürik Asitin Oksidan Sistemdeki Rolü**

Bir antioksidan molekül olarak ürik asit, oksidatif hasardan sorumlu hidrojen peroksidin çözünürlüğünü azaltarak vasküler inflamasyona ve disfonksiyona karşı koruyucu rol oynamaktadır. Ancak ürik asit aynı zamanda prooksidan özellikteki LDL kolesterol de dahil olmak üzere birçok aminokarbon radikallerin üretimine de aracılık etmektedir (58 - 61). Patterson ve arkadaşları insan plazmasında doğal haliyle bulunan LDL'nin varlığında ürik asidin antioksidan özellik gösterdiğini ancak LDL'de oksidasyon görülmeye başlamasıyla prooksidan hale gelmekte olduğunu göstermişlerdir (61, 62). Aynı zamanda ürik asit nitrik oksit (NO) gibi diğer küçük moleküllerle de reaksiyona girmektedir. NO vasküler gevşeme için esansiyel bir moleküldür. Ürik asit, NO'nun üretimini azaltarak dokulardaki biyoyararlanımını değiştirir (63).

Çalışmalar çözünebilir ürik asidin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu (VSMC) tetiklediğini göstermiştir (64). Daha ileri çalışmalar ürik asidin indüklediği VSMC proliferasyonunun mitojen aktive protein kinaz yolağı (MAPKs) aracılığıyla olduğunu ortaya koymuştur. Vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon sonucunda ortaya çıkan endotelial disfonksiyon, muhtemelen kan

basıncını yükselterek doğrudan renal mikrovasküler hasara ve afferent arteriolopatiye neden olmaktadır. Fare modelli çalışmalar hiperürisemiye bağlı hipertansiyon ve böbrek hasarının, renin anjiotensin sisteminin stimülasyonu, düşük endotelial NO seviyeleri ve nöronal nitrik oksit sentetazın inhibisyonu nedeniyle geliştiğini göstermiştir (65). Hiperürisemi kardiyovasküler hastalık yokluğunda bile endotel aracılı vazodilatasyonda bozulmaya yol açar (66). Fare ve hücre kültürü çalışmalarında endotel disfonksiyonunun sebebi, endotelial NO üretiminin ürik asit tarafından inhibe edilmesi olarak gösterilmiştir (67). Tekrarlayan çalışmalar hiperürisemi sonucunda gelişen endotel disfonksiyonunun hipertansiyon ve böbrek hasarıyla sonuçlanan renovasküler hasardan sorumlu olduğunu doğrulamıştır (68). Benzer şekilde hiperürisemiye sekonder gelişen endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklara da yol açabilir. Hiperürisemili hastalarda ürik asidin düşürülmesi ile endotel disfonksiyonunda iyileşme (69), vazodilatatör kapasitede artma ve kan akımında düzelme gözlenmiştir (70).

Organizmada kimyasal çevrenin bazı ortak bileşenleri ürik asitin antioksidan yeteneğini etkileyebilir. Ürik asidin antioksidan etkisi için plazmada askorbik asitin varlığı gereklidir. Kuzkaya ve arkadaşları (71) yaptıkları kapsamlı bir çalışmada, ürik asitin hücre dışı boşlukta peroksinitrite özgü bir toplayıcı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, ürik asit süperoksidi (O<sup>-2</sup>) temizleyemez ve askorbik asit ve tiollerin varlığı, peroksinitritin tamamen temizlenmesi için kesinlikle gereklidir. Biyolojik sıvılarda sıklıkla bulunan diğer bileşikler ters etki gösterir ve ürik asidi bir antioksidan olarak devre dışı bırakabilir. Bikarbonat varlığı ürik asitin hücredeki proteinlerin oksidatif hasarının önemli bir

mekanizması olan tirozin nitrosilasyonunu önleme yeteneğini önemli ölçüde engeller.

## **2.6. Prematüre Bebeklerde Biyokimyasal Laboratuvar Değerleri**

Sağlıklı prematüre bebeklerde, referans aralık çalışmaları etik sebeplerle yapılamadığından, preterm doğumun bebek kanındaki biyokimyasal belirteçlere etkisi tam olarak tanımlanamamıştır. Prematüre bebeklerde laboratuvar test sonuçlarının değerlendirilmesi çoğu zaman yenidoğan hekiminin klinik tecrübesine ve/veya literatür bilgilerine dayanmaktadır.

Albumin, alkalen fosfataz (ALP), aspartat ve alanin transferaz (AST ve ALT), total bilirubin, kreatinin ve ürik asit testleri yaşla ilişkili referans aralık çalışmasına ihtiyaç göstermektedir.

Yeni doğan dönemi test sonuçlarında belirgin değişikliklerin olduğu bir dönemdir. AST, direkt bilirubin, total bilirubin, kreatinin, magnezyum, fosfor, ürik asit gibi birçok belirtecin serum düzeyleri yeni doğanda hızla yükselir, yaşamın 14. gününden sonra düşmeye başlar. Amilaz ve kolesterol ise ters bir seyir gösterir; yani serum değerleri yenidoğan döneminde düşüktür, 14. günden sonra yükselir. Birçok parametrenin referans aralığı yenidoğan döneminde daha büyük yaş grubuna göre geniş bir aralıktadır. Bu bulgunun yenidoğan döneminde organ gelişimindeki farklılıklar veya gelişmemiş homeostatik mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (72).

Diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında yenidoğan döneminde glukoz, kalsiyum ve magnezyumun referans aralıkları düşüktür, bilirubin düzeyi ise yüksektir (73).

Term yenidoğanın kreatinin değeri yaşamın ilk birkaç gününde annenin böbrek fonksiyonlarını yansıtır. Bu yüzden böbrek fonksiyonların bir göstergesi olarak ilk birkaç günde alınacak numune kullanılmaması tercih edilir ancak prematürelere için durum daha farklıdır (74). Preterm doğan bebeklerde metabolizma çok hızlı değiştiğinden laboratuvar değerleri de aynı şekilde hızla değişim gösterir.

Çocuklarda karaciğer enzim düzeyleri erişkinlerden yüksektir. Bunun çocuklarda karaciğer hacminin vücuda oranının fazla oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

ALP, osteoblastik hücrelerde kemik oluşumu sırasında sentezlenir. Serum alkalin fosfataz düzeylerinin değerlendirilmesinde çocuğun yaşı çok önemli bir faktördür (72 - 77).

### **2.6.1. Prematüre Bebeklerde Ürik Asit**

Prematüre bebeklerde bazı laboratuvar değerleri standardize edilememiştir. Ürik asit de referans aralığının olmadığı böyle bir parametredir.

On sağlıklı yenidoğan ile 13 solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebekte ürik asit seviyesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada normal yenidoğanlarda kord kanında ürik asit seviyesi 6mg/dl bulunmuş 24 saat sonrasında 7 mg/dl ye ulaşmış ve sonrasındaki üç gün içinde 3,5 mg/dl ye kadar düşmüştür (78). Hasta sayısı daha fazla olan başka bir çalışmada ise Schrod ve arkadaşları gestasyon yaşları 22 - 42

hafta arasında değişen 172 yenidoğanın kord kanında ürik asit seviyesine bakmış 0,84 - 16,6 mg/dl arasında bulmuştur. Kord pH sı < 7 olan bebeklerin ürik asit seviyeleri şiddetli asidozu olmayanlarınkine göre belirgin düşük saptanmış. Ürik asit seviyeleri ilk 24 saat artmış sonrasında azalarak 2 hafta içinde normal seviyelere inmiştir (79).

Stapelton ve arkadaşlarının köpek yavrularında yaptığı bir çalışmada, ilk 24 saatteki ürik asit değeri 29 ve 31 hafta arasındaki gebelik haftasındaki yavrularda (0,90±0,12 mg/dl ) gebelik haftası 38 ila 40 hafta arasındaki köpeklere göre daha yüksek bulunmuştur (0,31±0,04 mg/dl). Bu bulgu prematüre bebeklerin de ürik asitlerinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir (80).

### **3. MATERYAL METOD**

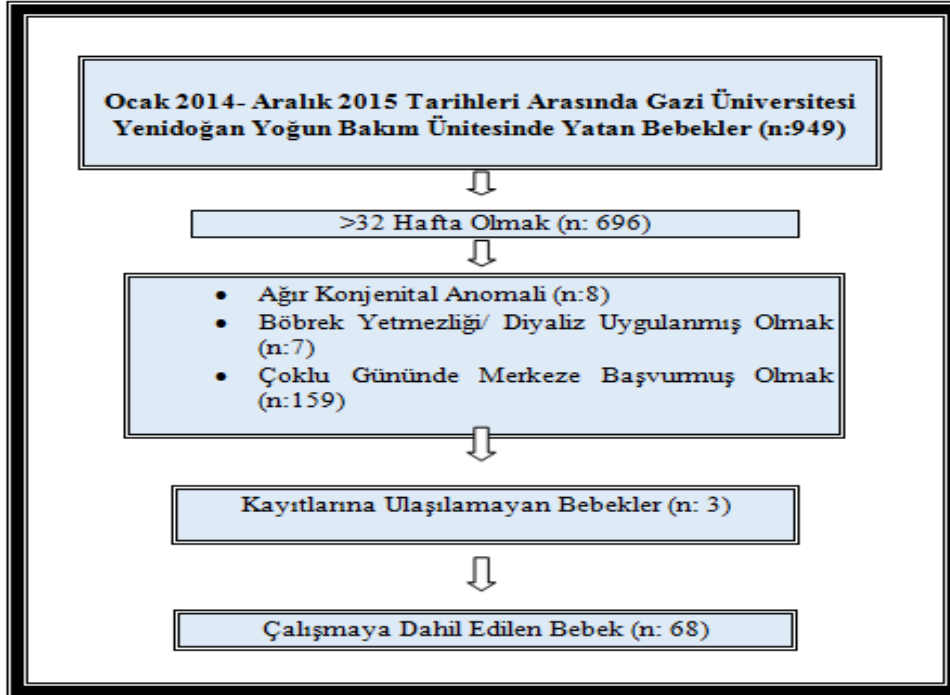
#### **3.1. Hasta Popülasyonu**

Bu retrospektif çalışmaya, Gazi Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde 01.01.2014 - 31.12.2015 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen gestasyon yaşı (GY) ≤32 hafta olan preterm bebekler dahil edilmiştir. Bebeklerin maternal risk faktörleri, GY, doğum ağırlığı (DA), APGAR skorları, ilk PH ve baz açığı değerleri, 2. gün BUN, ÜA değerleri, mekanik ventilasyon, CPAP, oksijen tedavi süreleri, inotrop ihtiyacı, BPD, İVK, PVL, PR, NEK oranları kaydedilmiştir. Literatür tarandığında ve klinik gözlemimizde yüksek değer olarak kabul gördüğü için ÜA değeri 6,5 mg/dl olarak referans alınmıştır. ÜA değeri bu değerin altında ve üzerinde olan bebekler maternal risk faktörleri, yenidoğan bakımı ve morbidite sıklığı yönünden değerlendirilmiştir.



- **Araştırmaya alınma kriterleri**
  - Gestasyon yaşı  $\leq 32$  hafta olmak
  - Doğumu Gazi Üniversitesi Hastanesinde gerçekleşmiş olmak
- **Araştırma dışında bırakılma kriterleri**
  - İlk 48 saaten sonra hastanemize başvurmuş olan bebekler
  - Doğuştan metabolik hastalığın olması
  - Siyanotik konjenital kalp hastalığı olması
  - Ağır konjenital malformasyon olması
  - Perinatal asfiksi olması
  - Renal ve hepatik yetmezliğin olması

**Şekil 4: Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Şablonu**



### **3.2. Laboratuvar Yöntemleri**

Ürik asit, kan pH sı, bikarbonat ( $\text{hco}_3$ ), Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Roche Diagnostik'in Cobas 8000 serisi otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ve ABL 800 Flex kan gazı analizöründe yapılmış ve sonuçlar mg/dl ve meq/L olarak verilmiştir.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Araştırma verileri SPSS 20.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uyanlar ortalama ( $\pm$ SD), uymayanlar ortanca (min; maks) olarak verilmiştir. İstatistiksel yöntem olarak Yates Düzeltmeli Ki Kare Testi, Fisher Testi, Mann-Whitney U testi ve Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Ayrıca değişkenlerin morbidite üzerindeki etkilerinin ayrıntılı değerlendirilmesi için lojistik regresyon analiz yapılmıştır.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Demografik bilgiler**

Çalışmaya 68 preterm bebek alındı. Bebeklerin gebelik haftası median 31,0 (24 - 32) idi. Bebeklerin 30 (% 44,1) u kız, 38 (% 55,9) i erkekti. (Erkek/Kız: 1,26) Bebeklerin 5 (% 7,4) i vajinal yol ile 63 (% 92,6) ü sezaryen ile doğmuştu. Bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $1343,6 \pm 502,8$  gr, doğum kilosu mediani 1260gr (400-3100 gr) idi (Tablo 2).

**Tablo 2: Preterm Bebeklerin Demografik ve Fiziksel Özellikleri\***

Demografik ve Fiziksel Özellikler	Preterm bebekler (n:68)
Cinsiyet (n, %)	
Kız	30(44,1)
Erkek	38(55,9)
Doğum haftası (median (min, maks))	31,0 (24,0-32,0)
Doğum şekli (n, %)	
Sezaryen	63(92,6)
Vajinal	5(7,4)
Yatış süresi (gün) (median (min, maks))	49,5 (4,0-192,0)
1.dk APGAR skoru (median (min, maks))	6,5 (0,0-9,0)
5.dk APGAR skoru (median (min, maks))	8,0 (3,0-10,0)
Doğum kilosu (gr) (Ort±SD)	1343,6±502,8

\*Veriler mean ±SD (Standart Deviation), median (min, maks) sayısal veya yüzdeler (%) olarak gösterildi.

#### 4.2 Ürik Asit İle Maternal Risk Faktörleri İlişkisi

Bebeklerin annelerindeki risk faktörlerinden DM, HT, EMR ve preeklampsi ile ÜA seviyesi arasındaki ilişki ki kare testi ile incelendi. Değişkenler ile ÜA arasında anlamlı ilişki bulunamadı (sırası ile p:1,00, 0,494, 0,648, 0,478), (Tablo 3).

**Tablo 3: Ürik Asit Seviyesi - Maternal Risk Faktörleri İlişkisi**

Değişkenler		Ürik Asit Değerleri		p*
		<6,5mm/dl	≥6,5mm/dl	
DM	Var (n,%)	4 (10,5)	3 (10)	1,00
	Yok(n,%)	34 (89,5)	27 (90)	
HT	Var(n,%)	7(18,4)	3(10,0)	0,494
	Yok(n,%)	31(81,6)	27(90,0)	
Preeklampsi	Var(n,%)	13(34,2)	7(23,3)	0,478
	Yok(n,%)	25(65,8)	13(76,7)	
EMR	Var(n,%)	2(5,7)	3(10,0)	0,648
	Yok(n,%)	36(94,3)	27(90,0)	

\*Ki-kare testi, DM: diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, EMR: Erken Membran Ruptürü.

### 4.3 Ürik Asit ile Neonatal Değişkenlerin İlişkisi

Bebekler ÜA seviyelerine göre iki gruba ayrılıp gestasyon yaşı ile aralarındaki ilişki Mann Whitney U testi ile incelendi. Gestasyon yaşı daha küçük bebeklerde ÜA seviyesi daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,066), (Tablo 4).

Doğum ağırlığı ile ÜA ilişkisi Mann Whitney U testi ile incelendi. ÜA yüksek grupta bebeklerin doğum ağırlıkları daha düşüktü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,07), (Tablo 4).

Bebekler ÜA seviyesi <6,5 mg/dl ve ≥6,5 mg/dl olarak iki gruba ayrıldıktan sonra APGAR skoru ile ilişkisi Mann Whitney U testi ile incelendi. ÜA yüksek olan grupta 1. dk APGAR skoru ve 5. dk APGAR skoru daha düşük idi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p:0,008 ve p: 0,013), (Tablo 4).

**Tablo 4: Ürik Asit Seviyesi - Neonatal Değişkenlerin İlişkisi**

	ÜA < 6,5 mg/dl	ÜA ≥ 6,5 mg/dl	P
<b>GY(hafta)</b>	31(24-32)	29,5(25-32)	0,066
<b>DA(gr)</b>	1462,5(400-2840)	1117,5(680-3100)	0,070
<b>APGAR1</b>	8,0(2,0-9,0)	5,0(0,0-9,0)	0,008*
<b>APGAR5</b>	9,0(5,0-10,0)	8,0(3,0-10,0)	0,013*

\*p<0,05, GY: Gestasyon Yaşı, DA: Doğum Ağırlığı, ÜA: Ürik Asit.

Her iki grubun biyokimyasal parametrelerinden BUN, HCO<sub>3</sub>, pH ve BE ilişkisi Mann Whitney U testi ile incelendi. ÜA yüksek grupta BUN seviyesi anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,001). Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanamadı (Tablo 5).

**Tablo 5: Ürik Asit Seviyesi - Biyokimyasal Parametreler İlişkisi**

	ÜA < 6,5 mg/dl	ÜA ≥ 6,5 mg/dl	P
<b>BUN(mg/dL)</b>	12,8(7,2-21,3)	17,5(9,8-32,0)	0,000*
<b>pH</b>	7,28(6,87-7,44)	7,24(6,84-7,42)	0,081
<b>HCO<sub>3</sub>(meq/L)</b>	20,4(11,2-24,0)	19,5(6,0-26,0)	0,311
<b>BE(mmol/L)</b>	-5,4(-21,0/-0,7)	-6,6(-32,0/-1,8)	0,258

\*p<0,05, BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen), HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat, BE: Baz Eksisi.

Her iki grup O<sub>2</sub> kullanım süresi açısından Mann Whitney U testi ile incelendi. ÜA seviyesi ile serbest O<sub>2</sub> aldıkları süre, CPAP' ta ve MV' de kaldıkları süre karşılaştırıldı. ÜA yüksek grupta tüm bu sürelerin daha fazla olduğu görüldü. Ancak sadece serbest O<sub>2</sub> aldıkları süre ÜA yüksek grupta anlamlı derecede yüksek idi (p: 0,001), (Tablo 6).

Her iki grupta ÜA seviyesi ile inotrop kullanımı arasındaki ilişki Mann Whitney U testi ile incelendi. ÜA yüksek grupta daha uzun süre inotrop kullanıldığı görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,113), (Tablo 6).

**Tablo 6: Ürik Asit Seviyesi - O<sub>2</sub> ve İnotrop Kullanımı İlişkisi**

	ÜA < 6,5 mg/dl	ÜA ≥ 6,5 mg/dl	P
<b>OKSİJEN (gün)</b>	7,0(0,0-66,0)	28,5(0,0-135,0)	0,001*
<b>CPAP (gün)</b>	3,0(0,0-62,0)	8,0(0,0-71,0)	0,159
<b>MV (gün)</b>	1,0(0,0-50,0)	2,0(0,0-105,0)	0,149
<b>İNOTROP (gün)</b>	0,0(0,0-28,0)	1,5(0,0-62,0)	0,113

\*p<0,05, CPAP: Devamlı Basıncılı Pozitif Hava (continuous positive airway pressure), MV: Mekanik Ventilasyon.

#### 4.4 Ürik Asit İle Komorbidite İlişkisi

Bebeklerin ürik asit seviyesi ile RDS, nöbet gelişimi, İVK, PVL, NEK, BPD, PR arasındaki ilişki incelendi. ÜA yüksek grupta BPD ve nöbet gelişiminin daha sık olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p: 0,011, p:0,018), (Tablo 7).

**Tablo 7: Ürik Asit Seviyesi - Komorbidite İlişkisi**

Değişkenler		Ürik Asit Değerleri		p*
		<6,5mm/dl	≥6,5mm/dl	
<b>RDS</b>	Var(n,%)	27(71,1)	24(80,0)	0,573
	Yok(n,%)	11(28,9)	6(20,0)	
<b>Nöbet Gelişimi</b>	Var(n,%)	1(2,6)	7(23,3)	0,018**
	Yok(n,%)	37(97,4)	23(76,7)	
<b>İVK</b>	Var(n,%)	4(10,5)	7(23,3)	0,194
	Yok(n,%)	34(89,5)	23(76,7)	
<b>PVL</b>	Var(n,%)	5(13,2)	4(13,3)	1,00
	Yok(n,%)	33(86,8)	26(86,7)	
<b>NEK</b>	Var(n,%)	8 (21,1)	5(16,7)	0,884
	Yok(n,%)	30(78,9)	25(83,3)	
<b>BPD</b>	Var(n,%)	4 (10,5)	12 (40,0)	0,011**
	Yok(n,%)	34 (89,5)	18 (60,0)	
<b>PR</b>	Var(n,%)	1(2,6)	3(10,9)	0,314
	Yok(n,%)	37(97,4)	27(90,0)	
<b>SEPSİS</b>	Var(n,%)	30(78,9)	27(90,0)	0,186
	Yok(n,%)	8(21,1)	3(10,0)	

\*p<0,05, RDS: Respiratuar Distres Sendromu, İVK: İntraventriküler kanama, PVL: Periventriküler Lökomalazi, NEK: Nekrotizan Enterekolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, PR: Prematüre Retinopatisi.

Preterm bebeklerde gelişebilecek morbiditeler ve ÜA ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde ise yüksek ÜA grubunda daha yüksek oranda görülen nöbet ve BPD gelişimi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastanede yatış süreleri açısından bakıldığında ÜA seviyesi yüksek grupta düşük olan grup arasında anlamlı fark tespit edildi. ÜA seviyesi düşük grupta hastanede yatış süresi ortalama 41,9 gün±4,3 gün iken diğer grupta hastanede yatış süresi ortalama 63,6 gün±6,4 gün olarak bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Ürik asit pürin baz metabolizmasının son ürünüdür. Serum ürik asit konsantrasyonu fazla üretim, azalmış glomerüler filtrasyon veya renal hipoperfüzyon, artmış tübüler reabsorpsiyon veya eliminasyonun azalması gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Öte yandan antioksidan sistemin bir komponenti olarak oksidatif stres durumlarında savunma mekanizması olarak da artması söz konusu olabilir.

Yenidoğanlar, özellikle prematürelere oksidatif strese karşı çok hassastırlar. Bunun başlıca sebepleri arasında; 1) yüksek oksijen konsantrasyonuna maruziyetin daha sık olması, 2) enfeksiyon ve inflamasyon, 3) antioksidan savunma sisteminin zayıf olması, 4) serbest demir seviyesindeki yüksekliğin daha fazla olması sayılabilir (81, 82). Bronkopulmoner displazi, prematür retinopatisi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, periventriküler lökomalazi gibi yenidoğan morbiditelerinin çoğunluğu prematüre bebeklerde görülmekte olup serbest radikal hasarı ile ilişkilendirilmiştir (83- 85). Bu klinik tablolar oksijen radikal hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalıkların serbest radikal hasarı ile ilişkilendirilmesinde gerekçe olarak prematür bebeklerde antioksidan defans mekanizmasının yetersiz olması gösterilmiştir ve yapılan birkaç çalışmada SOD, katalaz, GPx gibi baz enzimatik antioksidanlar ile E vitamini, A vitamini, serüloplazmin gibi enzimatik olmayan antioksidanların prematürlerde düşük olduğu ve bu antioksidanların gebelik haftasıyla orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (81, 86, 87, 88).

Fizyolojik koşullar altında serbest radikal oluşumu ile antioksidanlar arasında bir denge vardır (89). Oluşan serbest radikaller vücutta üretilen veya dışarıdan alınan birçok antioksidan tarafından inaktive edilir. Reaktif oksijen türlerinin aşırı oluşumu ya da antioksidan savunma sistemindeki yetersizlik bu dengenin bozulmasına yol açmaktadır.

Hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları fetal yaşamda önemli değişiklikler gösterirler; özellikle son trimesterde antioksidan enzimler hızla artar. En önemli hücre içi antioksidan olan glutatyon fetal yaşamda karaciğerde çok sınırlı miktarlarda sentezlenir. Preterm bebeklerde, term bebeklere göre hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları yetersizdir ve term bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan enzimler indüklenebildiği halde preterm bebeklerde bu uyarılma olmaz (90).

Hücre dışı antioksidan savunma mekanizmalarının önemi yaşla değişim göstermektedir. Doğumda ürik asit ve C vitamini toplam antioksidan kapasitenin % 75'ini oluştururken, bu oran ikinci haftada % 35'e düşer. Bu değişiklik doğumdan sonraki birkaç gün içinde C vitaminindeki hızlı azalmadan ve bilirubinindeki artıştan kaynaklanmaktadır (91).

Yenidoğan bebeklerde oksidatif stresin etkisini araştıran çalışmalar olmakla beraber preterm yenidoğanlarda ürik asitin rolü ile ilgili yayınlanmış çalışma çok az sayıdadır. Literatürde daha çok büyük çocuklar ve erişkinlerle ilgili çalışma bulunmaktadır.

Rogers ve arkadaşlarının 41 yenidoğanda yaptıkları çalışmada kord serum total antioksidan kapasitenin gestasyonel yaşla birlikte arttığını saptanmıştır. Aynı



çalışmada 32 haftanın altında doğan 26 prematüre yenidoğan ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada total antioksidan kapasite ile ilişkili hastalıklar arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte kord total antioksidan kapasitesi ile gestasyonel yaşın pozitif korelasyonu gösterilmiştir (92).

Weinberger ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışmada 37 gestasyon haftası altında doğan 68 prematüre bebeğin kord kanında oksidatif stres belirteci olarak isoprostan çalışılmış; bir ve birden fazla serbest radikal hastalığı olarak tanımlanmış hastalık saptanan prematüre bebeklerde serbest radikal hastalığı saptanmayan bebeklere göre isoprostan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Nasii ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada 30 prematüre bebek (ortalama gestasyonel hafta  $34,5 \pm 0,5$  hafta) ve 30 term bebek (ortalama gestasyonel hafta  $39,6 \pm 0,7$  hafta) izlenmiştir. Bu bebeklerden yaşamın 2, 5, 10, 20, 50 ve 100. günlerinde alınan idrar ve kan örneklerinde oksidan stres belirteci olarak ürin-8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) bakılmış ve prematüre bebeklerde 8-OHdG düzeyi tüm günlerde belirgin yüksek bulunmuştur. En belirgin fark 20. günde saptanmıştır.

Nycyk ve arkadaşları ventilatöre bağlı 57 prematüre yenidoğanın solunum havasındaki lipid peroksidasyon ürünü olan pentan konsantrasyonu ile gestasyonel yaş, prematüre retinopatisi, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda pentan konsantrasyonunun gestasyonel yaşın artışıyla azaldığını, yüksek pentan konsantrasyonu ile prematüre retinopatisi, intraventriküler hemoraji ve mortalite arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (95).

ÜA oksidan/antioksidan sistemin bir elemanıdır ancak pretermle yapılan benzer çalışmalarda serum ÜA değeri aynı sıklıkla değerlendirilmemiştir.

Hamilelikte hiperürisemi, olumsuz fetal sonuç ve preeklampsi ile ilişkilidir. Ürik asit, plasentada aminoasit transferini doğrudan inhibe eder ve fetal büyümeyi baskılamaktadır (96). Yüksek ürik asit seviyeleri, plasentanın küçük damarlarında proliferatif ve proinflatuar bir etkiye sahip olabilir ve SGA( Small Gestational Age - Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı ) fetüslere neden olabilir (97). Ürik asit vazokonstriktör ve inflamatuvar ajanların üretimini uyarır, nitrik oksit üretimini azaltır ve vasküler düz kas hücrelerinde tromboksan oluşumunu artırır (98- 101). Bu nedenle, hiperürisemi, endotel hücresi disfonksiyonuyla kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. Preeklampitik hastalarda maternal ürik asit seviyeleri ile doğum ağırlıkları arasındaki ilişki araştırılmıştır (102, 103). İkinci trimesterde ürik asit konsantrasyonları, insülin direnci ve düşük doğum ağırlığıyla korele bulunmuştur (104).

Japonya'da yapılan bir çalışmada 40 SGA fetüs ile takipli gebe ve 80 AGA (Appropriate for Gestational Age – Doğum Ağırlığı Gebelik Yaşına Uygun ) fetüs ile takipli gebenin 3. trimester serum ürik asit seviyeleri, serum kreatinleri ve kan basınçları kaydedilmiş ve SGA grubunda, anne serum ürik asit ( $p = 0,0003$ ) ve kreatinin ( $p < 0,0001$ ) konsantrasyonları ile sistolik ve diyastolik kan basıncı (sırasıyla  $p = 0.014$  ve  $0.037$ ) anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Şiddetli SGA olan (persantil  $< 5$ ) olgularda serum ürik asit düzeyleri ile doğum ağırlıkları arasında güçlü bir negatif korelasyon tespit edilmiş ( $r = -0.59$ ;  $p = 0.006$ ) ve maternal serum ürik asit ile kreatinin seviyeleri arasında pozitif korelasyon

bulunmuştur ( $r = 0.43$ ;  $p < 0.05$ ). Multipl lineer regresyon analizinde ürik asitin SGA için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (105).

Nariman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya gestasyon yaşları 26 ile 37 hafta arasında değişen 362 preterm bebek dahil edilmiş, major konjenital anomalisi ve annesinde koryoamnionit veya preeklampsi olan bebekler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu bebeklerin 24. saat üriner ürik asit (ÜÜA) / kreatinin (Kr) oranlarına bakılmış ve uzun süreli mekanik ventilasyonda kalma, RDS, geç başlangıçlı sepsis, PDA, NEK, BPD uzun hastane yatışı olması ciddi hastalık olarak tanımlanmıştır. ÜÜA/Kr oranı ile 1. dakika Apgar skoru ( $r: -0.17$ ,  $P = 0.006$ ) ve 5. dakika Apgar skoru ( $r: -0.19$ ,  $P = 0.003$ ) arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Aynı hastanede doğan sağlıklı bebeklerin ÜÜA/Kr oranları ile ( $1.36 \pm 0.42$ ), yenidoğan yoğun bakımda kalmış bebeklerin ÜÜA/Kr oranları ( $3.30 \pm 1.95$ ) karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p = 0.001$ ). ÜÜA/Kr oranı ile morbiditeler arasında pozitif ilişki saptanmıştır (106).

Wasserman ve arkadaşları, eşlik eden farklı hastalıkları olan erişkin hastaların kısa dönem sonuçları üzerine serum ürik asidin etkisini değerlendirmişler ve serum ürik asidin bu popülasyonda bağımsız mortalite faktörü olduğunu bulmuşlardır (107).

Hooman ve arkadaşlarının ürik asit seviyesi ile çocuk yoğun bakımda yatan hastaların mortaliteleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada yaşları 1 ile 19 arasında değişen 220 yoğun bakım hastası en az 24 saat yoğun bakımda kalmak şartıyla altta yatan hastalıklarına bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ilaç tedavisi başlanmadan önce ürik asit düzeyleri için kan alınmıştır.

Mortalite ihtimali ve hastalık şiddetini gösteren PRISM (Pediatric Risk of Mortality) skoru ve serum ÜA seviyesi arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (108).

124 prematüre (23 - 34 hafta) ve 44 term bebek (doğum ağırlığı  $\geq 2500$  gr) 14 yaşlarına geldiğinde yapılan bir çalışmada katılımcıların ürik asit seviyelerine bakılmıştır. Preterm doğan ergenlerde ürik asit ve kan basıncı arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (109).

Doğum ağırlığı ile ürik asit arasındaki ters ilişki, term doğan çocuklarda tanımlanmış ve bu bulgu intrauterin büyüme kısıtlaması ve artmış ürik asit arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür (110, 111, 112). Japonya'da yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı, ürik asit artışı ile ilişkili bulunmuştur. Yaşları 7 ile 12 arasında, doğum ağırlıkları 1420 - 4704 gr (ortalama 3.143gr) arasında değişen 330 çocuk ile yapılan bir çalışmada, doğum ağırlığı, ürik asidin ( $r = -0.166$ ,  $P = 0.003$ ) serum konsantrasyonları ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Multipl regresyon analizinde doğum ağırlığı ürik asit serum düzeyi için belirleyici bir değişken olduğu saptanmıştır (113).

226 term doğan ve 124 preterm ve/veya DDA (düşük doğum ağırlıklı) (preterm:  $<37$  hafta,  $DDA \leq 2500$  gr) olan bebeklerin 3. yaşta serum ürik asit seviyesi, sistolik kan basıncı ve endotelial disfonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada serum ürik asit düzeyi gebelik haftası ile anlamlı derecede negatif korele bulunmuştur (kısmi  $r = -0.28$ ,  $p < 0.05$ ). Term doğan ya da normal bir doğum ağırlığına sahip olan ve yıllık ağırlık değişimi daha az olan çocuklar en düşük serum ürik asit düzeylerine sahip bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Serum ürik asidi

ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $P < 0,05$ ). Ürik asit seviyeleri, hipertansif çocuklarda (3,8 mg / dl), hipertansif olmayan çocuklara (3,4 mg / dl) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (114).

Schock ve arkadaşları (115) 38 bebekle yaptıkları bir çalışmada (33 preterm 24-36 hafta, 5 term 37-39 hafta); bu bebeklerin 102 BAL (Bronkoalveolar Lavaj) örneğinde askorbik asit ve ürat seviyesini incelemiştir. Prematür bebeklerin yaşamlarının ilk 9 gününde askorbik asit ve ürat konsantrasyonlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir (1-3, 4-6, 7-9 günlerde, sırasıyla  $p: 0,016$ ,  $p < 0,0001$  ve  $p: 0,010$ ). Ürat konsantrasyonu daha sonra BPD gelişen bebeklerde yüksek bulunmuştur ( $p: 0,023$ ). Bu çalışma ventilatördeki preterm bebeklerin akciğerlerinde özellikle sonrasında BPD gelişenlerde oksidatif stresin varlığını göstermiş ve BAL ürat seviyesinin de bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kan ÜA seviyesi ile BPD gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ( $p: 0,011$ ). Çalışmamızda çok değişkenli lojistik regresyon modelinde bağımsız risk faktörü olarak ÜA seviyesi ile BPD gelişimi arasındaki ilişki incelendi. ÜA seviyesi yüksek olan bebeklerde BPD gelişiminin daha sık olduğu bulundu ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (RR: 1,16(0,88-1,52)  $p: 0,28$ ).

Perlman ve Risser'in yaptığı bir çalışmada doğum kiloları 1250 gr altında olan 58 yenidoğan bebeğin 1. ve 2. gün plazma ÜA seviyeleri incelenmiştir. 2 bebek konjenital anomali sebebi ile çalışma dışı bırakılmıştır. Antenatal ve perinatal komplikasyonlar, kord kan gazı pH değeri, bebeğin ventilatör ihtiyacı olup olmadığı, RDS, indometazin ile ligasyon ihtiyacı olan PDA ve İVK/PVL gibi

mortalitelelerinin olup olmadığı kaydedilmiştir. ÜA düzeyleri 1. gün (16. Saat±4)7,9 ±2,3 mg/dl'den 2. gün 9,5±2,58 mg/dl'ye yükselmiştir. 1. gün ÜA seviyesi İVK/PVL olan bebeklerde (10,2±3,6 mg/dl) olmayanlarınkine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0.003). ÜA düzeyi yalnızca gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile korele bulunmuştur. Gestasyonel HT, çoğul gebelik, doğum şekli, kord kan gazı pH' sı, APGAR skoru ya da indometazin kullanımı ile ilgili bulunmamıştır. Araştırmacılar 1. ve 2. Gün ÜA seviyesi ile İVK/PVL arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır (116).

Bizim çalışmamızda ÜA İVK/PVL arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda İVK/PVL gelişiminde rolü olan faktörlerden gestasyon yaşı (RR: 0,53(0,34-0,60), p: 0,003) ve 5. dk APGAR skoru (2,86(1,12-7,31), p: 0,028) nun lojistik regresyon analizinde İVK/PVL gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olduğu saptandı ve literatür ile uyumlu bulundu.

Basu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 31 asfiktik yenidoğan ve 31 normal yenidoğanda üriner Ürik asit/Kreatinin (ÜA/Kr) ile APGAR skoru arasındaki ilişki incelenmiştir. Asfiktik grupta üriner ÜA/Kr oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (3,1±1,3 ile 0,96±0,54; p <0.001). Ayrıca, Apgar skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur (3,8±1,4 ve 9,60±0,38; p:0.02). Üriner ÜA/Kr oranı ile Apgar skoru (p<0.001) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Üriner ürik asit kreatinin oranının, Apgar skoru ile birlikte doğum asfiksisinin klinik tanı ve ciddiyet derecelendirmesini biyokimyasal olarak destekleyen, kolay ve aynı

zamanda erken biyokimyasal belirleyicisi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (117).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ÜA - APGAR skoru ilişkisi incelendi. ÜA seviyesi ile 1. dk APGAR skoru ve 5. dk APGAR skoru arasında negatif bir ilişki bulundu (sırası ile p: 0,008 ve p: 0,013).

Sonuç olarak serum ÜA seviyesinin pretermilerin morbiditeleri için erken bir belirteç olup olmadığını değerlendirdiğimiz çalışmamızda BPD ve nöbet gelişimi ile ÜA seviyesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak tespit edildi, diğer morbiditeler ile ilişki gösterilemedi. Bu sonucun olası sebepleri arasında çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması (n:68), literatürde pretermiler için serum ÜA seviyesine dair bir üst sınır belirlenmemiş olması sebebi ile bizim kabul ettiğimiz 6,5 mg/dl değerinin morbidite oluşumuna yol açacak değer altında kalması, yine çalışmamızdaki bebeklerin sadece ilk iki gündeki ÜA değerlerini kaydetmemiz, sonrasındaki değerlerin çalışmaya alınmamış olması, hastalara yüksek ÜA nedeniyle allopürinol uygulanmış olması ve bunun sonuçları etkilemiş olma ihtimali sayılabilir. Daha fazla hasta sayılı çalışmalarla yapılacak daha geniş çalışmalarda çok daha kapsamlı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ

Prematüre doğum ülkemizde ve dünyada giderek artan sıklıkta gerçekleşmekte ve yenidoğan yoğun bakım üniteleri geliştikçe bu prematüre bebeklerin morbidite ve mortaliteleri de azalmaktadır. Prematürelerin olası morbiditelerini erken dönemde tespit edebilecek parametreler arttıkça bu morbiditelere yönelik koruyucu ve tedavi edici tıbbi gelişmeler de o denli artacaktır. Sonuçta prematüreler topluma sekelsiz kazandırılmış olacak ve toplum sağlığı üzerindeki olumsuz yük azalacaktır.

Prematüre bebeklerde sık görülen hastalıkların patogeneğinde oksidatif stres rol oynar. Sonuçlarımız prematüre bebeklerin oksidatif stres ilişkili hastalıkları ile ürik asit seviyesi arasında korelasyon olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak aşağıdaki soruların cevapları için yeterli değildir;

- Bu bir neden-sonuç ilişkisi midir, ya da bir birliktelik midir?
- ÜA düzeyinin artmış olması savunma sisteminin aktivasyonu sonucu mudur, yoksa patolojik olayların bir parçası mıdır dolayısıyla tedavisi gerekli midir?

Prematüre morbiditeleri için olası risk faktörlerini belirlemek ve modifiye edilebilenleri tedavi etmek son derece önemlidir. Ürik asidin prematüre morbiditelerini erken dönemde haber veren bir ajan olduğunun belirlenmesi yenidoğan hekimlerine hem kolay ulaşılır hem de ucuz bir yoldan yol gösterici olabilir. Ancak serum ürik asit seviyesinin rutin tarama testi olarak kullanılması için daha çok bilimsel araştırma ve klinik düzeyde çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, Regional, and Worldwide Estimates of Preterm Birth Rates in The Year 2010 With Time Trends Since 1990 For Selected Countries: A Systematic Analysis and Implications. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2162.
2. Okumuş N. Prematüre ve Sorunlarına Genel Bakış. In: Numan O. (Ed.). *Hayata Prematüre Başlayanlar*, Aysun Yayıncılık, Ankara, 2012, s. 13, 14.
3. Tezcan S. Türkiye’de Bebek ve Çocuk Ölümleri. Üçdilek Matbaası, Ankara, 1985; 41 - 2.
4. Carlo WA. The High - Risk Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM et al. (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition, Elsevier Saunders Company; 2011: s. 552 - 64.
5. Buonocare G, Zani S, et al. Intraerythrocyte Nonprotein-Bound Iron and Plasma Malondialdehyde In The Hypoxic Newborn. *Free Radic Med* 1998; 25: 766 - 770.
6. Weinberger B, Anwar M, Henien S, Sosnovsky A, Hiatt M, Jochowitz N, Witz G, Hegyi T. Association of Lipid Peroxidation With Antenatal Betamethazone and Oxygen Radical Disorders in Preterm Infants. *Biol Neonate* 2004; 85 (2): 121 - 7.

7. Bilgili G, Dizdarer C, Kalkan S, Kose S, Kara O, Ozturk E. ve ark. Perinatal Döneme Ait Faktörler İle Kordon Kanı Malondialdehit Konsantrasyonu İlişkisi. Ege Pediatri Bülteni 2005; 12 (1): 7 - 12.
8. Wen SW, Smit G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of Preterm Birth and Neonatal Outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2004; 9: 429 - 435.
9. Del Maestro RF. An Approach To Free Radicals İn Medicine and Biology. ActaPhysiol 1980; 492: 153 - 168.
10. Kehre J P, Smith J V. Free Radicals İn Biology: Sources, Reactivites And Roles in Etiology of Human Diseases; İn Frei B(ed): Natural Antioxidants in Human Health and Disease. San Diego: Academic Pres, 1994: 25 - 62.
11. Uysal M. Serbest Radikaller, Lipid Peroksitleri ve Organizmada Prooksidan - Antioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. Klinik Gelişim 1998; 11: 336 - 341.
12. Southorn PA. Free Radicals İn Medicine. 1. Chemical Nature and Biological Reactions. Mayo Clin. Proc 1988; 53: 381 - 389.
13. Southorn PA. Free Radicals İn Medicine. 2. İnvolvement in Human Disease. Mayo Clin. Proc 1988; 63: 390 – 408
14. Bast A, Haenen GRM, Doelman CJA. Oxidants and Antioksidants: Siate of The Art. AnJ Med.; 91: 2 - 13, 1991.
15. Sies H. Strategies of Antioxidant Defense. Eur J Biochem. 215: 213 - 219, 1993.

16. Conner EM1, Grisham MB, Inflammation, Free Radicals, and Antioxidants. *Nutrition*. 1996 Apr; 12 (4): 274 – 7
17. Halliwell B, GutteridgeJMC: Role of free Radicals And Catalytic Metal Ions in The Human Disease: An Overview. *Metal Enzymol* 1990; 186: 1 - 85.
18. Tomaro ML and Battle A M, Bilirubin: Its Role in Cytoprotection Against Oxidative Stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002; 34, 216-20.
19. Spatling L, Fallenstein F, Huch A, Rooth G. The Variability of Cardiopulmonary Adaptation To Pregnancy At Rest and During Exercise. *BrObs gynecol* 1992; 99: 1 – 40.
20. Wang Y, Walsh SH. Antioxidant Activities and mRNA Expression of Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Peroxidase in Normal and Pre-Eclamptic Placenta. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3: 179 - 184.
21. Van Hien P, Kovack S, Matkovics P: Properties of Enzymes. 1. Study of Superoxide Activity Change in Human Placenta of Different Ages. *Enzyme* 1974; 18: 341 - 347.
22. Guthenberg C, Mannervic B: Glutathion S- Trasferase (transferase p) From Human Placenta Is Idetical Or Closely Related To Glutathion S- Trasferase From Erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1981; 661: 255 - 260.
23. Saugstad OD. Oxidative Stres In The Newborn. *Biol Neonate* 2005; 88: 228 – 236.

24. Sullivan JL. Iron, Plasma Antioxidant, and The Oxygen Radical Disease of Prematurity. *Am J Dis Child* 1998; 142: 1341 - 1344.
25. Qanungo S, Mukherjea M. Ontogenic Profile of Some Antioxidants and Lipid Peroxidation in Human Placental and Fetal Tissues. *Mol Cell Biochem.* 2000; 215: 11 - 9.
26. Ates O, Alp HH, Caner I, et al. Oxidative DNA Damage in Retinopathy of Prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19: 80 - 5.
27. Blaymore-Bier J, Pezzulla J, Kim E, et al. Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants Between 1980 and 1990. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1244 - 1248.
28. Tsuji M, Saul LP, du Plessis A, et al. Cerebral Intravascular Oxygenation Correlates With Mean Arterial Pressure in Critically ill Premature Infants. *Pediatrics* 2001; 106: 625 - 632.
29. Volpe JJ. Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in The Premature Infants. *Pediatr Res* 2001; 50: 553 - 562.
30. Back SA, Volpe JJ. Cellular and Molecular Pathogenesis of Periventricular White Matter Injury. *MRDD Research Reviews* 1997; 3: 96.
31. Domergues MA, Gallego J, Evrard P, Gressens P. Iron Supplementation Aggravates Periventricular Cystic White Matter Lesion in the Neonatal Rats. *Eur J Pediatr Neurol* 1998; 2: 213 - 218.

32. Palmer C, Menzies SL, Roberts RL. Changes in Iron Histochemistry After Hypoxicischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Neurosci Lett* 2000; 282: 113 - 116.
33. Baud O, Grene AE, Li J, Wang H, Volpe JJ, Rosenberg PA. Glutathion Peroxidase/catalase Cooperativity Is Required For Resistance To Hydrogen Peroxide By Mature Rat Oligodendrocytes. *J Neurosci* 2004; 24: 1531 - 1540.
34. Richter A, Gortner L, Moller JC, Tegtmeyer FK. Pathogenetic Concepts of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Klin Padiatr.* 1993 Sep-Oct; 205 (5): 317 - 24.
35. O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Free Radicals and Diseases in Premature Infants. *Antioxid Redox Signal.* 2004 Feb; 6 (1): 169 - 76.
36. Saugstad OD. Update on Oxygen Radical Disease in Neonatology. *Curren Opinion in Obstetric and Gynecology* 2001; 13: 147 – 153.
37. Rodrigues FP. The Importance of Oxygen Free Radicals in The Neonatal Period. *J Pediatr (Rio J).* 1998 Mar-Apr;74 (2): 91 - 8.
38. Harma M, Harma M, Erel O. Increased Oxidative Stress in patients With Hydatidiform Mole. *Swiss Med Wkly.* 2003; 133: 563-566.
39. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179 - 201.
40. Martin CR, Walker WA. Intestinal Immune Defences and The Inflammatory Response in Necrotising Enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 369 - 377.

41. Başaklar A C. Yenidoğanlarda Gastrointestinal Kanama. Editör: Başaklar A C. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 757 - 783.
42. Okur H, Küçükaydın M, Köse K, Konaş O, Doğan P, Kazez A. Hipoxiainduced Necrotizing Enterocolitis in The İmmature Rat: The Role of Lipid Peroxidation and Management by Vitamin E. J Pediatr Surg 1995; 30: 1416 - 1419.
43. Cueva JP, Hseueh W. Role of Oxygen Derived Free Radicals in Platelet Activating Factor İnduced Bowel Necrosis. Gut 1988; 29: 1207 - 1212.
44. Biçakçi Ü, Tander B, Aritürk E, Aydın BK, Aydın O, Rizalar R, et al. Effects of Omeprazole and Gentamicin on The Biochemical and Hisyopathological Alterations of The Hypoxia/Reoxygenation İnduced İntestinal İnjury in Newborn Rats. Pediatr Surg Int 2005; 21: 800 - 805.
45. Öztürk H, Dokucu Aİ, Ogün C, Büyükbayram H. Protective Effects of Human İnterleukin-10 on İntestines of Hypoxia-İnduced Necrotizing Enterocolitis in İmmature Rats. J Pediatr Surg 2002; 37: 1330 - 1333.
46. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Considerations and Pathogenetic Concepts. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 6 - 23.
47. Bernhaum J: In Avery s Neonatology-Pathophysiology and Management of Newborn. Lippincott Williams&Wilkins. AWolters Kluver Company 6th ed. ch. 59 p.1625.

48. Ogihara T, Hirano K, Morinobo T, et al. Raised Concentration of Aldehyde Lipid Peroxide Cation Product in premature Infant With Chronic Lung Disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* ed 1999; 80: F21 - F25.
49. Jobe AH. The new BPD: an Arrest of Lung Development. *Pediatr res* 1999; 46: 641.
50. Hartnett ME. The Effects of Oxygen Stresses on The Development of Features of Severe Retinopathy of Prematurity. *Doc Ophthalmol.* 2010; 120, 25 - 39.
51. Akkoyun İ. Premature Retinopatisinin Patofizyolojisi. *Turk J Ophthalmol.* 2012; 42: 63 - 7.
52. Wang H, Zhang SX, Hartnett ME. Signaling Pathways Triggered by Oxidative Stress That Mediate Features of Severe Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131: 80 - 5.
53. Saito Y, Uppal A, Byfield G, Budd S, Hartnett ME. Activated NAD(P)H Oxidase from Supplemental Oxygen Induces Neovascularization Independent of VEGF in Retinopathy of Prematurity Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 1591 - 8.
54. Dantzler W.H.: Comparative Aspects of Renal Urate Transport *Kidney Int* 1996 Jun; 49 (6): 1549 - 1551.57.
55. Alexander So and Bernard Thorens. Uric Acid Transport and Disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 2010; Volume 120: 1791 - 1799.

- 56.** Burtis C, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Çev. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005; 4: 422.
- 57.** Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric Acid Provides an Anti Oxidant Defense in Humans Against Oxidant and radical Cause Aging and Cancer: A Hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A.1981;78 (11): 6858 - 6862.
- 58.** Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ 2005 Uric Acid-İnduced C-Reactive Protein Expression: İmplication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cells. J Am Soc Nephrol 16: 3553 - 3562, [PubMed].
- 59.** Abuja PM. Ascorbate Prevents Prooxidant Effects of Urate in Oxidation of Human Low Density Lipoprotein. FEBS Lett. 1999; 446: 305 – 8, [PubMed: 10100863].
- 60.** Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and Why A Water-Soluble Antioxidant Becomes Pro-Oxidant During Copper-İnduced Low-Density Lipoprotein Oxidation: A Study Using Uric Acid. Biochem J. 1999; 340 (Pt 1): 143 – 52, [PubMed: 10229669].
- 61.** Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and Antioxidant Properties of Human Serum Ultrafiltrates Toward LDL: İmportant Role of Uric Acid. J Lipid Res. 2003; 44: 512 – 21, [PubMed: 12562831].



62. Krishnan E. Inflammation, Oxidative Stress and Lipids: The Risk Triad for Atherosclerosis in Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1229 – 38, [PubMed: 20202928].
63. Suzuki T. Nitrosation of Uric Acid Induced by Nitric Oxide Under Aerobic Conditions. *Nitric Oxide*. 2007; 16: 266 – 73, [PubMed: 17166753].
64. Zharikov S, Krotova K, Hu H, Baylis C, Johnson RJ, Block ER, Patel J. Uric Acid Decreases NO Production and Increases Arginase Activity in Cultured Pulmonary Artery Endothelial Cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008; 295: C1183 – 90, [PubMed: 18784379].
65. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by increasing Platelet-Derived Growth Factor A-Chain Expression. *J Biol Chem*. 1991; 266: 8604 – 8, [PubMed: 2022672].
66. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in The Rat by A Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension*. 2001; 38: 1101 – 6, [PubMed: 11711505].
67. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, Ishida K, Igawa O, Shigemasa C, Somers VK. Status of Endothelial Dependent Vasodilation in Patients With Hyperuricemia. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1576 – 8, [PubMed: 16310444].

68. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ 2005 Hyperuricemia Induces Endothelial Dysfunction. *Kidney Int* 67: 1739 – 1742, [PubMed].
69. Long CL, Qin XC, Pan ZY, Chen K, Zhang YF, Cui WY, Liu GS, Wang H. Activation of ATP Sensitive Potassium Channels Protects Vascular Endothelial Cells From Hypertension and Renal Injury Induced by Hyperuricemia. *J Hypertens*. 2008; 26: 2326 – 38, [PubMed: 19008712].
70. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2002; 106: 221 – 6, [PubMed: 12105162].
71. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of Peroxynitrite With Uric Acid in The Presence of Ascorbate And Thiols: Implications for Uncoupling Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Biochem Pharmacol* 70: 343–354, 2005.
72. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition With Allopurinol On Endothelial Function and Peripheral Blood Flow in Hyperuricemic Patients With Chronic Heart Failure: Results From 2 Placebocontrolled Studies. *Circulation*. 2002; 105: 2619 – 24, [PubMed: 12045167].

73. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Reference Intervals for Serum Creatinine Concentrations: Assessment of Available Data for Global Application. *Clin Chem* 2008; 54 (3): 559 - 66.
74. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, et al. KCLSI-based Transference of The CALIPER Database of Pediatric Reference Intervals From Abbott To Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct Validation Using Reference Samples From The CALIPER Cohort. *Clin Biochem* 2013; 46 (13 - 14): 1197 - 219.
75. Andreoli SP. Acute Renal Failure in The Newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28 (2): 112 - 23.
76. Carobene A, Ceriotti F, Infusino I, Frusciante E, Panteghini M. Evaluation of The Impact of Standardization Process On The Quality of Serum Creatinine Determination in Italian Laboratories. *Clin Chim Acta* 2014; 1 (427): 100 - 6.
77. Kraus DM. Interpreting pediatric Laboratory Data. In: eds. Lee M. *Basic Skills in Interpreting Laboratory Data*. 4 th ed. Maryland: American Society of Health System Pharmacists. 2009; p. 495 - 512.
78. Raivio KO. Neonatal Hyperuricemia, *J Pediatr*. 1976 Apr; 88 (4 Pt 1): 625 - 30.

79. Schrod L. , Neuhaus T. Speer C.P., · Girschick H. Possible Role of Uric Acid as an Antioxidant in Premature Infants Biol Neonate 1997; 72: 102 –111, (DOI:10.1159/000244472).
80. Stapelton FB, Arant BS Jr. Ontogeny of Renal Uric Acid Excretion in The Mongrel Puppy. Pediatr Res 1981; 15: 1531 - 1536.
81. Rogers S, Witz G, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Antioxidant Capacity and Oxygen Radical Diseases in The Preterm Newborn. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154(4):544-8.
82. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative Stres Markers. Anti-Aging Medicine 2010;7(5):36-44.
83. Saugstad OD. Oxidative Stres in The Newborn. Biol Neonate 2005; 88: 228 – 236.
84. Sullivan JL. Iron, Plasma Antioxidant, and The Oxygen Radical Disease of Prematurity. Am J Dis Child 1998; 142:1341-1344.
85. Saugstad OD. Hypoxantine as an Indicator of Hypoxia: its Role in Health and Disease Through Free Radical Production. Pediatr Res 1983; 18: 501- 504.
86. Varga SJ, Matkovics B, Pataki L, Molnar A, Novak Z: Comparison of Antioxidant Red Blood Cell Enzyme in Preterm and Fullterm Neonates. Clin Chim Acta 1985; 147:191-195.

87. Phylactos AC, Leaf AA, Costeloe K, Crawford MA. Erythrocyte Cupric/Zinc Superoxide Dismutase Exhibits Reduced Activity in Preterm and Low-Birthweight Infants at Birth. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1421 - 1425.
88. Lindeman JH, van Zoeren-Grobben D, Schrijver J, Speek AJ, Poorthuis BJ, Berger HM. The Total Free Radical Trapping Ability of cord Blood Plasma in Preterm and Term Babies. *Pediatr Res*. 1989 Jul; 26 (1): 20 - 4.
89. Gutteridge JM, Mitchell J. Redox Imbalance in the Critically ill. *Br Med Bull* 1999; 55: 49 - 75.
90. Frank L, Sosenko IR. Failure of Premature Rabbits to Increase Antioxidant Enzymes During Hyperoxic Exposure: Increased Susceptibility to pulmonary Oxygen Toxicity Compared With Term Rabbits. *Pediatr Res* 1991; 29: 292 - 296.
91. Berger HM, Molicki JS, Moison RM, Van Zoeren-Grobben D. Extracellular Defence Against Oxidative Stress in The Newborn. *Semin Neonatol* 1998; 3: 183 - 90.
92. Rogers S, Witz G, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Antioxidant Capacity and Oxygen Radical Diseases in The Preterm Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 544 - 548.
93. Weinberger B, Nisar S, Anwar M, Ostfeld B, Hegyi T. Lipid Peroxidation in Cord Blood and Neonatal Outcome. *Pediatr Int*. 2006; 48: 479 - 483.

94. Nassi N, Ponziani V, Becatti M, Galvan P, Donzelli G. Anti-Oxidant Enzymes and Related Elements in Term and Preterm Newborns. *Pediatr Int.* 2009; 51: 183 – 187.
95. Nycyk JA, Drury JA, Cooke RW. Breath Pentane as a Marker for Lipid Peroxidation and Adverse Outcome in Preterm Infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F67-69.
96. Dunlop W, Davison JM: The Effect of normal Pregnancy Upon The Renal Handling of Uric Acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 13 - 21.
97. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ: Uric Acid, Hominoid Evolution, and The Pathogenesis of Salt-Sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355 - 360.
98. Bainbridge SA, Roberts JM: Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta* 2008; 29 Suppl A: S67 – S72.
99. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A Role for Uric Acid in The Progression of Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2888 - 2897.
100. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ: Uric Acid-Induced C-Reactive Protein Expression: Implication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3553 - 3562.

- 101.** Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ: Hyperuricemia Induces A Primary Renal Arteriopathy in Rats by A Blood Pressure-Independent Mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991–F997.
- 102.** Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH: Plasma-Urate Measurements in Predicting Fetal Death in Hypertensive Pregnancy. *Lancet* 1976; 1: 1370 - 1373.
- 103.** Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW: Uric Acid is as Important as Proteinuria in Identifying Fetal Risk in Women With Gestational Hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1263 - 1269.
- 104.** Laughon SK, Catov J, Roberts JM: Uric Acid Concentrations are Associated With Insulin Resistance and Birthweight in Normotensive Pregnant Women. *am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 582, e1 – e6.
- 105.** Akahori, Y., Masuyama, H., Hiramatsu, Y. The Correlation of Maternal Uric Acid Concentration With Small for Gestational Age Fetuses in Normotensive Pregnant Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2012; 73: 162 - 167.
- 106.** Nariman, Shahin, et al. “Urinary Uric Acid/Creatinine Ratio as a Marker of Mortality and Unfavorable Outcome in NICU-Admitted Neonates.” *Iranian Journal of Pediatrics* 26,4 (2016).

- 107.** Wasserman A, Shnell M, Boursi B, Guzner Gur H. Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Patients Admitted to The Department of Medicine. *Am J Med Sci.* 2010; 339 (1):15 – 21.
- 108.** Hooman N, Mehrazma M, Nakhaii S, Otukesh H, Moradi-Lakeh M, Dianati-Maleki N, et al. The Value of Serum Uric Acid as a Mortality Prediction in Critically ill Children. *Iran J Pediatr.* 2010; 20 (3): 323 - 9. [PubMed: 23056724].
- 109.** Washburn L.K., Nixon P.A., Russell G.B., Snively B.M. et al. Preterm Birth is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents / *J. Pediatr.* 2015; 167 (1): 76–80. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043. Epub 2015 Apr 11.
- 110.** Franco MCP, Christofalo DMJ, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of Low Birth Weight in 8- to 13-Year-Old Children - Implications in Endothelial Function and Uric Acid Levels. *Hypertension.* 2006; 48: 45 - 50. [PubMed: 16682609].
- 111.** Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, et al. Hypothesis: Uric Acid, Nephron Number, and the Pathogenesis of Essential Hypertension. *Kidney Int.* 2004; 66: 281 - 87. [PubMed: 15200435].
- 112.** Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, Aguilar F, Redon J. Associations of Birth Weight and Postnatal Weight Gain With Cardiometabolic Risk Parameters at 5 Years of Age. *Hypertension.* 2014; 63: 1326 - 32. [PubMed: 24688125].



- 113.** Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Birthweight and Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Japanese Schoolchildren. *Pediatr Int.* 2007; 49: 138 - 43. [PubMed: 17445028].
- 114.** Park B, Park E, Cho SJ, et al. The Association Between Fetal and Postnatal Growth Status and Serum Levels of Uric Acid in Children at 3 Years of Age, *Am J Hypertens*, 2009, vol. 22 (pg.403 - 408).
- 115.** Schock, B.C. Sweet, D.G. Halliday, H.L. Young, I.S. & Ennis, M. (2001). Oxidative Stress in Lavage Fluid of Preterm Infants at Risk of Chronic Lung Disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 281, L1386 - 391.
- 116.** Perlman JM, Risser R: Relationship of Uric Acid Concentrations and Severe Intraventricular Hemorrhage/Leukomalacia in The Premature Infant. *J Pediatr* 132:386 - 393, 1990.
- 117.** Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H (2008) Correlation between APGAR Score and Urinary Uric Acid to Creatinine Ratio in Perinatal Asphyxia. *Indian J Clin Biochem* 23: 361 - 364.

## 8. ÖZET

### **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Bebeklerde Hayatın İlk Günlerindeki Serum Ürik Asit Düzeyleri İle Kısa Dönem Morbidite İlişkinin Geriye Dönük İncelenmesi**

ÜA pürin katabolizmasının son ürünüdür. Prematüre bebeklerde hayatın ilk günlerinde kanda idrar çıkışının azlığına ve doku yıkımına bağlı olarak ürik asit değerleri yüksek bulunabilmektedir. ÜA vücutta antioksidan sistemlerin bir parçasıdır ve serumda artmış olması bebek açısından olumlu olabilir. Ancak yüksek değerler aynı zamanda böbrek fonksiyonlarını bozabileceğinden genellikle ksantin oksidaz inhibitörü ile tedavi edilir. Bu çalışmada hayatın ilk günlerinde prematüre bebeklerde saptanan artmış ürik asit değeri ile erken dönem morbidite arasında ilişki olup olmadığını geriye dönük olarak araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda 2 yıllık süre içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatmış olan, doğum haftası 32 hafta ve altında olan 68 prematüre bebek geriye dönük olarak incelenmiştir. Bebeklerin maternal risk faktörleri, GY, doğum ağırlığı (DA), APGAR skorları, ilk pH ve baz açığı değerleri, 2.gün BUN, ÜA değerleri, mekanik ventilasyon, CPAP, oksijen tedavi süreleri, bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre retinopatisi (PR), nöbet, nekrotizan enterokolit (NEK) oranları kaydedilmiştir. ÜA değeri 6,5 mg/dl değerinin altında ve üzerinde olan bebekler morbidite sıklığı yönünden değerlendirilmiştir. Bebeklerin GY: 29,8±2 hafta DA: 1343±502 g, BUN: 15,8 ±5,4, ÜA: 6,3±2.2mg/dl bulunmuştur. ÜA ≤6,5 mg/dl olan 38, ÜA> 6,5 mg/dl olan 30 bebek saptanmıştır. Gruplar arasında GY DA açısından fark saptanmamış ancak ÜA yüksek grupta APGAR skorlarının

daha düşük olduğu, BUN değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu görölmüştür. Erken neonatal morbidite açısından değerlendirildiklerinde ÜA düşük ve yüksek grup arasında BPD ve nöbet gelişimi açısından anlamlı fark bulunmuştur. BPD: Ürik asit düşük grupta % 10, ürik asit yüksek grupta %40  $p=0.005$ , Nöbet: Ürik asit düşük grupta %2, ürik asit yüksek grupta: %23  $p=0.003$ . Diğer risk faktörleri ile bu morbiditeler arasında lojistik regresyon analizi ile anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler** : Preterm, Yenidoğan, Ürik Asit.

## **9. SUMMARY**

### **Retrospective Investigation Of The Relationship Between Serum Uric Acid Levels And Short Term Morbidity In The First Days Of Life In Infants Stay In Neonatal Intensive Care Unit**

UA (uric acid) is the last product of purine catabolism. Premature babies may have high uric acid levels due to low urine output and tissue destruction during the first days of life. UA is part of antioxidant systems in the body. Increased uric acid in the serum can be positive for the baby. However, high values are usually treated with a xanthine oxidase inhibitor as they may impair renal function. In this study, it was aimed to investigate retrospectively whether there is an association between increased uric acid level and early morbidity in premature infants in the first days of life. For this purpose, 68 premature infants who were admitted to our neonatal intensive care unit within 2 years and whose birth week was 32 weeks or less were retrospectively studied. Maternal risk factors, gestational age, birth weight (DA), APGAR scores, initial pH and baseline values, 2nd day BUN, UA values, mechanical ventilation, CPAP, oxygen therapy durations, bronchopulmonary dysplasia (BPD), intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), retinopathy of prematurity (PR), seizure, necrotizing enterocolitis (NEC) were recorded. Infants whose uric acid level was lower or higher than 6.5 mg / dl were evaluated for the frequency of morbidity. Gestation age:  $29,8 \pm 2$  weeks, birth weight:  $1343 \pm 502$  g, BUN:  $15,8 \pm 5,4$ , uric acid:  $6,3 \pm 2,2$  mg / dl. There was no difference between groups in terms of gestational age and birth

weight. In the group with high uric acid levels, APGAR scores were found to be lower and BUN values were found to be higher, although not statistically significant. When evaluated in terms of early neonatal morbidity, there was a significant difference in BPD and seizure development between UA low and high group. BPD: uric acid 10% in low group, uric acid 40% in high group  $p = 0.005$ , seizure: uric acid in low group 2%, uric acid in high group 23%  $p = 0.003$ . These results suggest that serum UA values may help predict early neonatal morbidity, such as BPD and seizures. No significant difference was found between logistic regression analysis and other risk factors and these morbidities.

**Keywords** : Preterm, Newborn, Uric Acid.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Adı – Soyadı** : Zeynep ÇAVDAR

**Doğum Tarihi** : 14.03.1986

**Doğum Yeri** : ANKARA

### **Eğitimi:**

- 2012-2016 : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Eğitimi, Ankara
- 2004-2010 : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas
- 2001-2004 : Özel Nene Hatun Fen Lisesi, Ankara

**Yabancı Dili** : İngilizce