

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRELERDE KORDON KANI VASKÜLER
ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYİ İLE PATENT
DUKTUS ARTERİYOZUS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uz. Dr. Hayrettin YILDIZ

Neonatoloji Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yıldız PERK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı

İstanbul - 2009

TEŞEKKÜR

Her zaman hoşgörülü olan, olayları çok yönlü değerlendiren ve kendisi ile çalışmaktan büyük onur duyduğum klinik şefim Prof. Dr. Yıldız Perk'e,

Eğitimim süresince klinik deneyim ve bilgi birikimlerini büyük bir içtenlikle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Barbaros Ilıkkan ve Prof. Dr. Zekeriya Mehmet Vural'a,

Yandal eğitimim süresince birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr. Şahin Hamilçikan ve Dr. Abdullah Akbaş'a,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Bu tezin hazırlanmasında ekokardiyografik incelemelerde desteklerini esirgemeyen Dr. Alper Güzeltaş ve Dr. Hakan Gemici'ye,

İstatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ethem Erginöz ve Dr. Hasan Önal'a,

Mali destek sağlayan Türk Pediatri Kurumu Yönetimi'ne,

ELISA testi konusunda yardımcı olan Kimya Mühendisi Nevin Bezgl'a ve Biyolog Nuray Çetin'e,

Eğitim ve tez çalışmalarım esnasında destekleri ve sabrı nedeniyle eşim Derya Yıldız'a

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematürelilik ve Sorunları.....	3
2.1.1. Respiratuar Distres Sendromu.....	4
2.1.2. İntraventriküler Kanama.....	13
2.1.3. Nekrotizan Enterokolit.....	14
2.1.4. Hipoglisemi.....	15
2.1.5. Hipotermi.....	15
2.1.6. Apne ve Bradikardi.....	15
2.1.7. Yenidoğanın Kronik Akciğer Hastalığı.....	16
2.1.8. Prematüre Retinopatisi.....	17
2.1.9. Asfiksi.....	18
2.1.10. Hiperbilirubinemi.....	18
2.1.11. Enfeksiyonlar.....	18
2.1.12. Anemi.....	19
2.2. Patent Duktus Arteriyozus.....	20
2.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF).....	25
2.3.1. VEGF Sentezinin Regülasyonu.....	27
2.3.2. VEGF'nin Biyolojik Etkileri.....	28
2.3.3. Anjiyogenez.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	61

TABLolar LİSTESİ

- Tablo I** : Olguların Genel Özellikleri
- Tablo II** : Doğum Ağırlığına Göre Grupların Özellikleri
- Tablo III** : Gebelik Haftasına Göre Grupların Özellikleri
- Tablo IV** : Hematolojik Parametreler Ve Korelasyonlar
- Tablo V** : PDA Varlığına Göre Olguların Özellikleri
- Tablo VI** : ROC Eğrisinin Altındaki Alan (PDA–VEGF Test Değişkeni İçin)
- Tablo VII** : PDA için VEGF Eşik, Sensitivite ve Spesifite Değerleri
- Tablo VIII** : RDS Varlığına Göre Olguların Özellikleri
- Tablo IX** : ROC Eğrisinin Altındaki Alan (RDS–VEGF Test Değişkeni İçin)
- Tablo X** : RDS için VEGF Eşik, Sensitivite ve Spesifite Değerleri
- Tabo XI** : PDA ve RDS Tanısı Almayan Olgular Arasındaki Değerlendirme
- Tabo XII** : İVK Varlığına Göre Olguların Özellikleri
- Tablo XIII** : Morbiditeler ve VEGF İle İlişkileri

KISALTMALAR

ark.	: Arkadaşları
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
COX	: Siklooksijenaz
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA	: Duktus arteriyozus
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay - İmmünoenzimatik yöntem
EMR	: Erken Membran Rüptürü
ET-1	: Endotelin-1
FGF-4	: Fibroblast Büyüme Faktörü-4
GH	: Gebelik haftası
GIS	: Gastrointestinal sistem
HIF-1a	: Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör-1a
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
İVK	: İntraventriküler Kanama
KGF	: Keratinosit Büyüme Faktörü
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NO	: Nitrik Oksit
ort	: Ortalama
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PDGF	: Platelet Türevli Büyüme Faktörü
PG	: Prostaglandin
pg	: pikogram
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Nispi işleme özelliği)
ROP	: Prematüre retinopatisi
SD	: Standart (deviasyon) sapma
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: VEGF reseptörü
VPF	: Vasküler Permeabilite Faktörü

ÖZET

Yıldız H. Prematürelde Kordon Kanı Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Düzeyi ile Patent Duktus Arteriyozus İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009.

Amaç: Prematürelde kordon kanı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin patent duktus arteriyozus (PDA) ve diğer morbiditelere etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışma ≤ 34 GH 58 pretermden alınan kordon kanında hematolojik parametreler ve ELISA yöntemi ile VEGF düzeyleri ölçüldü. Tüm olgulara postnatal 3. günde ekokardiyografi yapılarak PDA varlığı araştırıldı. Olguların cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, yatış süreleri, eşlik eden respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK) varlığı incelendi. İstatistiklerde aritmetik ortalama, standart sapma, ROC eğrisi, Ki-kare, Pearson korelasyon ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Olguların ortalama doğum ağırlığı 1619 ± 476 g (660-2390g), gebelik yaşı ort. $31,3 \pm 2,5$ (25-34) hafta idi. Olgular doğum ağırlığına göre gruplandırıldığında; < 1500 g grubunda (n=20) doğum ağırlığı ort. 1060 ± 227 g (660-1450g), gebelik yaşı ort. $28,9 \pm 2,3$ hafta, erkek cinsiyet oranı %50, VEGF düzeyi ort. $240,8 \pm 203,7$ pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 10 (%50), RDS'li olgu sayısı 14 (%70), İVK'lı olgu sayısı 11 (%55,0), yatış süresi ort. $31,7 \pm 25,2$ gün, eksitus oranı %25 idi. ≥ 1500 g grubunda (n=38) doğum ağırlığı ort. 1913 ± 255 g (1510-2390g), gebelik yaşı ort. $32,6 \pm 1,4$ hafta, erkek cinsiyet oranı %44,7, VEGF düzeyi ort. $470,8 \pm 302,1$ pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 3 (%7,9), RDS'li olgu sayısı 6 (%15,8), yatış süresi ort. $7,8 \pm 6,4$ gün idi. Eksitus ve İVK'lı olgu yoktu. Gruplar arasında PDA, RDS ve İVK sıklıkları, eksitus oranı, VEGF düzeyi ve yatış süresi parametrelerinde istatistiksel farklılık bulundu ($p < 0,05$).

Olgular PDA varlığına göre gruplandırıldı. PDA(+) grupta (n=13) doğum ağırlığı ort. 1228 ± 393 g (660-1880g), gebelik yaşı ort. $29,62 \pm 2,96$ (25-33) hafta, erkek cinsiyet %38,5, VEGF düzeyi ort. $240,4 \pm 189,8$ (24,3-537,6) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 8 (%61,5), yatış süresi ort. $25,9 \pm 28,4$ gün, eksitus oranı %30,8 idi. PDA(-) grupta (n=45) doğum ağırlığı ort. 1732 ± 440 g (750-2390g), gebelik yaşı ort. $31,84 \pm 2,15$ (25-34) hafta, erkek cinsiyet %48,9, VEGF düzeyi ort. $435,1 \pm 303,2$ (23,7-1152,0) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 12 (%26,7), yatış süresi ort. $13,2 \pm 14,9$ gün, eksitus oranı %2,2 idi. PDA'lı grupta VEGF düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu ($p = 0,038$). VEGF eşik değeri 393,35 pg/ml alındığında testin PDA'yı öngörme sensitivitesi %69,2 ve spesifitesi %51,1 olarak hesaplandı.

Olgular RDS varlığına göre gruplandırıldı. RDS(+) grupta (n=20) doğum ağırlığı ort. 1230±401g (660-2030g), gebelik yaşı ort. 29,10±2,61 (25-33) hafta, erkek cinsiyet %70,2, VEGF düzeyi ort. 224,4±198,9 (24,7-703,8) pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 8 (%40,0), yatış süresi ort. 26,9±25,1 gün, eksitus oranı %25,0 idi. RDS(-) grupta (n=38) doğum ağırlığı ort. 1824±378g (930-2390), ort. gebelik yaşı 32,53±1,43 (30-34) hafta, erkek cinsiyet %34,2, VEGF düzeyi ort. 479,9±296,6 (23,7-1152,0) pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 5 (%13,2), yatış süresi ort. 10,4±12,4 gün idi, eksitus olmadı. RDS'li grupta VEGF düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). VEGF eşik değeri 353,5 pg/ml olarak alındığında testin RDS'yi öngörme sensitivitesi %75,0 ve spesifitesi %65,8 olarak hesaplandı.

Olgular İVK varlığına göre gruplandırıldı. İVK(+) grupta (n=11) doğum ağırlığı ort. 992±219g (660-1440g), gebelik yaşı ort. 28,0±2,83 (25-32) hafta, erkek cinsiyet %45,5, VEGF düzeyi ort. 259,2±200,8 (24,7-553,2) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 9 (%81,8), PDA'lı olgu sayısı 7 (%63,6), yatış süresi ort. 41,1±30,2 gün, eksitus oranı %36,4 idi. İVK(-) grupta (n=47) doğum ağırlığı ort. 1766±393g (840-2390), gebelik yaşı ort. 32,13±1,66 (28-34) hafta, erkek cinsiyet %46,8, VEGF düzeyi ort. 422,4±302,8 (23,7-1152,0) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 11 (%23,4), PDA'lı olgu sayısı 6 (%12,8), yatış süresi ort. 10,2 ± 8,8 gün, eksitus oranı %2,1 idi. Gruplar arasında VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,117).

Pearson metodu ile korelasyonlar değerlendirildi. VEGF ile Hb düzeyi (r=0,356) ve trombosit sayıları (r=0,468) arasında, doğum ağırlığı ile VEGF (r=0,373), Hb düzeyi (r=0,447) ve trombosit sayıları (r=0,344) arasında, gebelik yaşı ile VEGF (r=0,331) ve Hb düzeyi (r=0,597) arasında arasında anlamlı korelasyon mevcuttu.

Sonuç: PDA ve RDS grubunda VEGF düzeyleri istatistiksel anlamlı derecede düşüktü. İVK ile VEGF arasında ilişki saptanmadı. VEGF ile trombosit sayıları ve Hb düzeyi de korele idi. Kordon kanındaki düşük VEGF düzeyi, RDS, PDA, düşük Hb ve düşük trombosit değerleri ile ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler : VEGF, PDA, RDS, prematüre, yenidoğan

Bu çalışma Türk Pediatri Kurumu tarafından finanse edilmiştir.

ABSTRACT

Yıldız H. The Relationship Between Cord Blood Vascular Endothelial Growth Factor Levels and Patent Ductus Arteriosus of Premature Infants. The Department of Pediatrics, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University. Thesis of Neonatology Specialist. Istanbul 2009.

Aim: To determine relationship between cord blood vascular endothelial growth factor (VEGF), patent ductus arteriosus (PDA) and other morbidities in premature infants with ≤ 34 gestational weeks.

Material and Method: In this study, cord blood of 58 premature infants (gestational age of 34 weeks and under) collected. Complete blood count, VEGF levels with ELISA method were measured. All cases was evaluated with Doppler echocardiography to determine PDA existence. Gender, type of delivery, birth weight (BW), gestational age (GA), length of stay during hospitalisation, death rate, accompanying respiratory distress syndrome (RDS) and intraventricular haemorrhage (IVH) were also evaluated.

Results: Mean birth weight of all cases was 1619 ± 476 g and mean gestational age was $31,3 \pm 2,5$ weeks. All cases were divided to two groups according to birth weight ((under and below 1500g). In the under 1500g group (n=20); mean BW was 1060 ± 227 g, mean GA was $28,9 \pm 2,3$ weeks, male gender rate was 50%, mean VEGF levels was $240,8 \pm 203,7$ pg/ml, cases with PDA was 10 (50%), cases with RDS was 14 (70%), cases with IVH was 11 (55%), mean length of stay was $31,7 \pm 25,2$ days, death rate was 25%. In below 1500g group (n=38); mean BW was 1913 ± 255 g, mean GA was $32,6 \pm 1,4$ weeks, male gender rate was 44,7%, mean VEGF levels was $470,8 \pm 302,1$ pg/ml, cases with PDA was 3 (7,9%), cases with RDS was 6 (15,8%), mean length of stay was $7,8 \pm 6,4$ days, there was not any cases of death or IVH. There was statistical significant difference between two groups according to PDA, RDS, IVH, and death rates, VEGF levels, and length of stay parameters ($p < 0,05$).

All cases were divided to two groups according to existence of PDA. In the group with PDA(+) cases (n=13); mean BW was 1228 ± 393 g, mean GA was $29,62 \pm 2,96$ weeks, male gender rate was 38,5%, mean VEGF levels was $240,4 \pm 189,8$ pg/ml, cases with RDS was 8 (61,5%), cases with IVH was 7 (53,8%), mean length of stay was $25,9 \pm 28,4$ days, death rate was 30,8%. In the group with PDA(-) cases (n=45); mean BW was 1732 ± 440 g, mean GA was $31,84 \pm 2,15$ weeks, male gender rate was 48,9%, mean VEGF levels was $435,1 \pm 303,2$ pg/ml, cases with RDS was 12 (26,7%), cases with IVH was 4 (8,9%), mean length of stay was $13,2 \pm 14,9$ days, death rate was 2,2%. VEGF levels of the cases of PDA(+) group was lower than cases of PDA(-) group at

statistically significant degree ($p=0,038$). When VEGF threshold value specified as 393,35 pg/ml, test's sensitivity to diagnose PDA was 69,2%, and specificity was 51,1%.

All cases were divided to two groups according to existence of RDS. In the group with RDS(+) cases ($n=20$); mean BW was 1230 ± 401 g, mean GA was $29,10\pm 2,61$ weeks, male gender rate was 70,2%, mean VEGF levels was $224,4\pm 198,9$ pg/ml, cases with PDA was 8 (40,0%), cases with IVH was 9 (45%), mean length of stay was $26,9\pm 25,1$ days, death rate was 25,0%. In the group with RDS(-) cases ($n=38$); mean BW was 1824 ± 378 g, mean GA was $32,53\pm 1,43$ weeks, male gender rate was 34,2%, mean VEGF levels was $479,9\pm 296,6$ pg/ml, cases with PDA was 5 (13,2%), cases with IVH was 2 (5,3%), mean length of stay was $10,4\pm 12,4$ days, and there was not any death. VEGF levels of the cases of RDS(+) group was lower than cases of RDS(-) group at statistically significant degree ($p=0,001$). When VEGF threshold value specified as 353,5 pg/ml, test's sensitivity to diagnose RDS was 75,0%, and specificity was 65,8%.

All cases were divided to two groups according to existence of IVH. In the group with IVH(+) cases ($n=11$); mean BW was 992 ± 219 g, mean GA was $28,0\pm 2,83$ weeks, male gender rate was 45,5%, mean VEGF levels was $259,2\pm 200,8$ pg/ml, cases with PDA was 7 (63,6%), cases with RDS was 9 (81,8%), mean length of stay was $41,1\pm 30,2$ days, death rate was 36,4%. In the group with IVH(-) cases ($n=47$); mean BW was 1766 ± 393 g, mean GA was $32,13\pm 1,66$ weeks, male gender rate was 46,8%, mean VEGF levels was $422,4\pm 302,8$ pg/ml, cases with PDA was 6 (12,8%), cases with RDS was 11 (23,4%), mean length of stay was $10,2\pm 8,8$ days, death rate was 2,1%. There was not any significant difference between VEGF levels of two groups ($p=0,117$).

Correlations were evaluated with Pearson's method. Statistical significant correlations found between VEGF and birth weight ($r=0,373$), VEGF and gestational age ($r=0,331$), VEGF and Hb levels ($r=0,356$), VEGF and platelet counts ($r=0,468$), Hb and birth weight ($r=0,447$), platelet count and birth weight ($r=0,344$).

Conclusion VEGF levels were lower in groups with cases of PDA and cases with RDS at statistically significant degree. There was not any relationship between IVH and VEGF levels. VEGF levels were correlated with gestational age, birth weight, Hb levels, and platelet counts. Lower cord blood VEGF levels were associated with RDS, PDA, low Hb levels, and low platelet counts.

Key Words: VEGF, patent ductus arteriosus, respiratory distress syndrome, prematurity, newborn

The present work was supported by the Society of Turkish Pediatrics.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

VEGF, vaskülojeniz (embriyonal dolaşım sisteminin formasyonu) ve anjiyogenez (kan damarlarının varolan yapı kaynaklı olan gelişimi) süreçlerine etki eden önemli bir sinyal proteindir. VEGF aktivitesi temel olarak endotel hücrelerini etkilemekle birlikte, farklı hücre gruplarında da (monosit-makrofaj, nöronlar, kanser hücreleri, böbrek epitel hücreleri vb) etkileri bulunmaktadır. İn vitro çalışmalarda VEGF'nin endotel hücrelerinde mitoz ve migrasyonu uyardığı gösterilmiştir. Bunun dışında vazodilatasyon ve damar permeabilitesinde artışa da yol açmaktadır.

Etkilerinin hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörlerine (VEGFR-1 ve VEGFR-2) bağlanarak göstermektedir. VEGFR-2 uyarımı sonucunda VEGF'nin bilinen etkileri gerçekleşmektedir. VEGFR-1 uyarımının etkileri tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, VEGFR-2 sinyal modülasyonunda görev aldığı düşünülmektedir. Yeterli oksijen alımı olmayan hücrelerde Hipoksi İndüklenebilir Faktör (HIF) adındaki bir transkripsiyon faktörü üretilmekte, bu da VEGF salınımı ve beraberinde bir dizi sürecin (eritropoiez modülasyonu dahil) gerçekleşmesine yol açmaktadır. Dolaşımdaki VEGF, endotel hücrelerindeki VEGF reseptörlerine bağlanarak tirozin kinaz yolunu uyarmakta ve sonuçta anjiyogenez uyarılmaktadır.

VEGF ile ilgili çalışmalar 1950'li yıllarda başlamış ve prematüre retinopatisi (ROP) ile ilişkisi gösterilmiştir. İlk evrede hiperoksi nedeniyle vazokonstriksiyon ve vazooobliterasyon gelişmekte, ikinci evrede ise retinal hipoksiye bağlı yükselen VEGF anormal retinal vaskülarizasyona yol açmaktadır. Bunu engellemek amacıyla 2000 yılında yapılan ve eşik retinopatinin destek oksijen tedavisi ile giderilmesine yönelik bir çalışmada anlamlı sonuçlar bulunmamıştır (102). Bunun dışında son yıllarda ROP tedavisine yönelik intravitreal monoklonal anti-VEGF antikorları denenmektedir (104).

Genel olarak 32. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde postnatal ilk 2-6 haftalık sürede belirginleşen ve apne, tartı alım azlığı, beslenme güçlüğü, takipne, aktivite azalması, solukluk, taşikardi ve üfürüm gibi klinik yakınmalara yol açan prematürel anemisinin önlenmesi ve tedavisi konusunda klinik çalışmalar hala devam etmektedir. Tschirch ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada VEGF düzeyleri prematüre anemili yenidoğanlarda doku hipoksisi göstergesi olarak değerlendirilmiş ve transfüzyon kriteri olarak kullanılmıştır (103).

Duktus Arteriyozus, gebeliğin 6. haftasında altıncı aortik arkustan gelişen, pulmoner arter ile aort arasında köprü görevi gören bir vasküler yapıdır. Doğumu takiben ilk 24 saatte fonksiyonel olarak kapanmaktadır. Açık kalması durumu patent duktus arteriyozus (PDA) olarak adlandırılmaktadır. PDA asemptomatik olabileceği gibi, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, kalp yetersizliği, solunum sıkıntısı, nekrotizan enterokolit gibi bir dizi klinik tabloya da yol açabilmektedir.

Literatürde vasküler sistem üzerinde önemli etkileri bulunan VEGF ile özellikle prematürelde önemli morbiditelere yol açabilen bir vasküler yapı olan PDA arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. DA'nın hipoksi ve asidoz ile olan ilişkisi, VEGF düzeylerinde hipoksiye sekonder oluşan değişiklikler olası bir ilişkinin varlığını araştırmamızda önemli rol oynamıştır.

Çalışmadaki amaç, VEGF'nin hematolojik parametreler, PDA ve diğer postnatal morbiditeler ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRELİK VE SORUNLARI:

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir.

38 gebelik haftasından (<37 hafta +6 gün) erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar ise postterm veya postmatür olarak kabul edilirler. Prematüreler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 24 ile 31 hafta arasında doğanlar ileri derecede prematüre, 32 ile 36 hafta arasında doğanlar orta derecede prematüre, 36 ile 37 hafta arasında doğanlar sınırda prematüredir.

Son yarım yüzyılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kalitelerini artırmış ve yaşayabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok preterm bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Bu süre içinde tüm gebeliklerin %7-11'i olarak bildirilen preterm doğum oranlarında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Hatta yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve prematüre bebeklerin doğum oranı daha da artmıştır (1).

Bu gelişmeler, pretermliğin getirdiği ölüm ve hastalıkların daha dikkatli incelenmesini gerektirmektedir. Neonatolojideki hızlı gelişmelere rağmen prematüre bebekler ölüm ve hastalıklar açısından hala term bebeklere göre çok daha risklidir. Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85'i preterm yenidoğanlarda gelişir. Türk Neonatoloji Derneği'nin 1999 yılında yapmış olduğu araştırmada ülkemizde perinatal ölüm hızı %39 bulunmuş ve bunun nedenleri arasında 2. sıklıkta (%26) prematürelilik yer almıştır (2).

Preterm doğumun saptanabilen nedenleri arasında; fetal nedenler (fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, plasenta dekolmanı), uterus ile ilgili nedenler (uterus anomalisi, serviks yetersizliği), anne ile ilgili nedenler (preeklampsi, kronik hastalık, enfeksiyon

(L.monocytogenes, B grubu streptokoklar, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit)), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı (<16 ve >35), düşük sosyoekonomik kültür düzeyi) yer alır. Diğer nedenler ise erken membran rüptürü, polihidroamniyos ve bazı ilaçlardır.

Mevcut risklere rağmen erken doğumların tümüyle önlenmesi mümkün olmasa da, daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile preterm doğumların oranı azaltılabilir. Erken doğumların bir kısmında ise neden belirlenemez. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önemlidir.

Prematüre bebeğin sorunları, gelişmemişliği oranında daha sık olarak görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri; anemi, apne, asfiksi, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi, intraventriküler kanama (İVK), kronik akciğer hastalığı (KAH), patent duktus arteriyozus (PDA), prematüre retinopatisi (ROP), respiratuvar distres sendromu (RDS), enfeksiyonlar ve nekrotizan enterokolit (NEK)'tir.

2.1.1. RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU (RDS):

Daha önceleri hyalen membran hastalığı olarak adlandırılan RDS, prematüre doğumların en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan surfaktan eksikliği tablosudur. Bir hastalık süreci olmaktan çok, özellikle prematürite ile ilişkili olan gelişimsel bir bozukluktur. RDS görülme sıklığı ve şiddeti gebelik haftası ile ters orantılıdır ve erkek cinsiyette daha ağır seyreder. Kötü metabolik kontrollü diabetik anne bebekleri, perinatal asfiksiyle doğan yenidoğanlar, maternofetal kanama ve çoğul gebelik gibi durumlar RDS için yüksek risk grubunu oluşturur. ABD'de yılda 20,000-30,000 (doğumların %1'i) RDS'li bebek doğmaktadır.

Etyoloji:

RDS, akciğer matürasyonu ve özellikle sürfaktan sentezindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkmakla birlikte, çeşitli faktörler hastalığın ortaya çıkmasını etkilemektedir.

- **Prematürite:** RDS sıklığı gebelik haftasıyla ters orantılıdır. 28 gebelik haftasının altında doğan prematürelerin yaklaşık %50'sinde RDS gelişmekte iken, 35-36 gebelik haftasında doğarlarda bu oran %2'dir. RDS, özellikle 28 gebelik

haftasının altında doğan prematürelere hemen hepsinde görülmekte, 34 gebelik haftasına kadar da önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Prematürelere akciğer matürasyonundaki yetersizlik, artmış bağ dokusu ve yetersiz alveol gelişimi rol oynamaktadır. Ayrıca akciğer epitelindeki geçirgenliğe bağlı alveoler yüzeye protein geçişi de surfaktan sentezini inhibe etmektedir. Ayrıca prematürelere sık rastlanan asfiksi, hipoksi, hipotansiyon ve hipotermi gibi durumlar da surfaktan sentezinde azalma ve alveoler kapiler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır.

- **Cinsiyet:** Erkek cinsiyette RDS daha sık görülmektedir. Erkek:Kız oranı 1.7:1'dir. Ayrıca RDS'den ölüm de erkek cinsiyette daha fazladır. Bu duruma lesitin/sfingomyelin (L:S) olgunlaşmasında ve androjenlere bağlı fosfatidilgliserol ortaya çıkışındaki gecikme yol açmaktadır.
- **İrk:** RDS, siyah ırkta daha düşük (%60-70) oranda görülmektedir. Siyah ırkta L:S oranı 1.2'nin üstündeki değerlerde RDS görülmemekte iken, beyaz ırkta bu oranlarda RDS görülmektedir. Siyah ırkta surfaktan protein A genindeki alelik varyasyonun bunda rol oynamış olabileceği düşünülmektedir.
- **Sezaryen Doğum:** Sezaryen ile doğumlarda RDS sıklığı vajinal doğumlara göre fazladır. Bunun nedenlerinden biri doğum eyleminin başlaması ile oluşan fetal adrenerejik stimülasyonun olmaması ki bu stimülasyon ile fetal akciğer sıvısı azalır, surfaktan sentez ve salınımı artar. Diğeri ise vajinal doğum esnasında doğum kanalından geçen bebeğin göğsünün komprese edilmesiyle fetal akciğer sıvısının üçte birinin dışarı atılması, sezaryen doğumlarda ise bu durumun gerçekleşmemesine bağlı RDS gelişme riskinin artmasıdır (3). Sezaryen ve vajinal doğum arasındaki fark 34. gebelik haftasından büyüklerde belirgin iken 32-34. gebelik haftaları arasında bu fark azalır, 32 haftanın altında ise fark kaybolur ve fark eylem başladıktan sonra yapılan sezaryende daha azdır (3).
- **Asfiksi:** Perinatal asfikside alveoler epitel hücrelerinde zedelenme ve surfaktan yapımında azalma olur. Bu hücrelerin zedelenmesi ile proteinöz eksüdasyon olur. Alveollerin içinde biriken çeşitli proteinler ve lipidler ile doku hücrelerinde bulunan fosfolipaz ve proteinazlar surfaktanın inaktivasyonunu hızlandırır. Bu bebeklerde L/S oranı 2 den yüksek olsa bile RDS gelişebilir. 25-37 gebelik haftaları arasında doğan ve L/S oranı ikiden küçük olan asfiktik yenidoğanların

%75'inde RDS gelişirken, asfiksisi olmayanların %40'ında RDS gelişir (4). Asfiksi ile RDS ilişkisi hipoksi ve asidoz varlığına bağlıdır. Şöyle ki;

1. Sağdan sola şant ile birlikte pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipotansiyon,
2. Sürfaktan sentezleyen enzimlerin inhibisyonu ile süर्फaktan sentezinde azalma,
3. Kaslarda hipotoni ve solunum eforunun azalması, buna bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, akciğer sıvısının temizlenmesinde bozulma ve daha az süर्फaktan sekresyonudur (5).

- **Maternal Diabet:** Diabetik anne bebeklerinde RDS'nin sık olduğu bilinmektedir. Bu bebeklerde fosfogliserolün ortaya çıkışında gecikme olduğu ve süर्फaktan sentezinin normal olmadığı bildirilmiştir (6). Bunun sebebinin insülinin Tip II alveoler hücre matürasyonunu geciktirmesi ve süर्फaktandaki satüre fosfatidilkolin fraksiyonunun azalması olduğu düşünülmüştür. Bir diğer faktör de bu bebeklerin 36-37. haftalarda doğum eylemi başlamadan elektif olarak sezaryen ile doğurtulmasıdır. Gebelikte diabetik kontrolün iyi yapılması ve doğumun 39-40. haftalara kadar bekletilmesi ile normal süर्फaktan üretimi ve aktivitesi görülmektedir (5).
- **Ailesel Predispozisyon:** Daha matür olduğu halde RDS gelişen bebeklere sahip aileler vardır. Bunun süर्फaktan sentezindeki SP-B eksikliği gibi kalıtsal bir anomaliye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Prematüre ve RDS gelişmiş bebeği olan annenin sonraki prematüre bebeğinde RDS gelişme oranı %90 gibi yüksek orandadır (5).
- **Çoğul Gebelik:** Süर्फaktan sentezi ikizlerde biraz daha hızlanmakta ve ilk bebekte ikinciye oranla daha az RDS gelişmektedir (7).
- **Hipotermi:** Postnatal hipotermi prognozu kötüleştirir. Mortaliitenin artmasında koagülasyon bozukluklarında içeren değişik nedenler vardır. Hipotermik bebeklerde hipoksi asidoz nedeniyle süर्फaktan sentezi azalmış aynı zamanda süर्फaktan fonksiyonları bozulmuştur (5).
- **Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı:** Ciddi hemolitik hastalık vakalarında kalp yetersizliği ve pulmoner proteinöz eksüdasyon varlığı RDS riskini artırır (5).

- **Göbek kordonunun bağlanma zamanı:** Kordonun geç klampe edilmesiyle plasental transfüzyona bağlı polisitemide ve kordonun erken klampe edilmesiyle oluşan anemide RDS riski artmıştır.

Koruyucu Faktörler:

1) İntrauterin Gelişme Geriliği: İntrauterin ortamdaki strese bağlı artmış glukokortikoid ve katekolaminlerin surfaktan olgunlaşması ve sentezini indüklemesiyle olduğu düşünülmektedir (8).

2) Erken Membran Rüptürü: Doğum eylemini başlatır, glukokortikoid ve katekolamin salgısını artırarak RDS insidansını azaltır (7).

3) Maternal ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı: Prematüre annelerinin narkotik analjezik bağımlısı olması, sigara içmeleri ve alkol kullanmalarının RDS insidansını azalttığı görülmüştür. Eroin glukokortikoidler gibi surfaktan sentezini ve olgunlaşmasını artırır. Aynı zamanda bu bebeklerde intrauterin büyüme geriliği de vardır. Ancak bu maddelerin prematüre doğumları da arttırması nedeniyle bağımlıların gebeliklerinde RDS riski artmaktadır (9).

Fizyopatoloji:

RDS'deki akciğerlere ait mekanik ve fonksiyonel değişiklikler konjesyon ve atelektazi ile giden immatür bir akciğer yapısından beklenen değişikliklerdir. Akciğer serttir, kompliansı 0.3-0.5 ml/kg/cmH₂O'dur. Surfaktanın oluşması ile birlikte komplians çoğu vakada normal düzeye yani 1-2 ml/kg/cmH₂O'ya 6-7. günlerde gelir (10). FRC ve Torasik Gaz Volümü (TGV) normalden düşüktür. FRC hasta bebekte 3 ml/kg'a kadar düşerken, normal bebekte 25-30 ml/kg'dır. RDS'li bebekte tidal volüm az, ölü boşluk fazladır. Dakika solunum sayısı alveoler ventilasyonun desteklenmesi için artmışsa da genelde başarılı olamaz ve klasik CO₂ retansiyonu gelişir (11). RDS'de inspiratuar direnç genellikle normal iken ekspiratuar direnç artmıştır. Bu muhtemelen ekspiratuar inleme öncesinde havayolunun kapanması nedeniyle olmakta solunum eforu artmaktadır (12). Komplians solunum eforuna bağlı olup hızlı solumalarda düşüktür. Bu bebekler 0.25-0.35 sn inspirasyon süreli, 80-90/dk hızla soluyarak minimal solunum eforu harcarlar ve ekspirasyon sonunda akciğerlerinde yeterli gaz kalır. RDS'de hastalık bulguları surfaktan rezervinin az olmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Az olan surfaktanın alveol yüzeyine sızan plazma proteinleri tarafından inaktive edilmesi,

hipoksi ve asidozun surfaktan sentezini bozmasıyla komplians azalır. Bunun sonucunda atelektaziler ortaya çıkar. 36-48. saatten itibaren surfaktan yapımı artmaya başlar ama bu surfaktanın varlığı artık RDS'yi tamamen engelleyemez..

Ventilasyon / Perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulması da hastalığı şiddetlendiren faktörlerdendir. RDS'deki hipoksiye sağdan sola şantların etkisi büyüktür. Bu şantlar; miyokard veninin doğrudan sol kalbe boşalması, bronşial ve pulmoner kapiller ağ arasındaki anastomozlar, sağ atriyal basınç soldan fazla ise foramen ovale aracılığıyla oluşan şant, patent duktus arteriyozus ve ventile olmayan alveollerden geçen (intrapulmoner şant) kanlardır. RDS'deki şantlardan en önemlisi pulmoner kan akımının kısmen ventile olan alveollerden geçmesidir. Sağ kalbe gelen kanın bazen %50-90'ı oksijenlenmeden sol kalbe oradan da sistemik dolaşıma geçer. Pulmoner hipertansiyon varlığı hastalığın şiddetini artırır (13, 14).

Klinik Bulgular:

Solunum sıkıntısı daima doğumdan sonra başlar ve zaman ilerledikçe daha kötüye gider. Bebekte takipne, burun kanadı solunumu, interkostal ve suprasternal çekilmeler, ekspiratuar inleme, siyanoz ortaya çıkar. Bununla beraber tüm preterm bebeklerde RDS'nin bu klinik bulguları görülmeyebilir. Çekilmeler belirgindir çünkü göğüs kafesi çok yumuşak olduğundan inspirasyon esnasında dışarıya doğru genişleyip ekspirasyonda içeri çöker. İnlemeli solunum ilk dönemde görülebilir ama daha sonra da ortaya çıkabilir. Solunum sıkıntısına yol açabilecek hipotermi, hipoglisemi, anemi, polisitemi gibi akciğer dışı nedenlere ait bulgular da tabloya eklenirler. Anemiye bağlı solukluk, akrosiyanoz, periferik ödem görülebilir. Akciğer oskültasyonunda atelektaziye bağlı solunum seslerinde azalma bulunur. PDA'ya bağlı üfürüm duyulabilir.

Radyolojik Bulgular:

Tipik radyolojik bulgu her iki akciğeri tutan diffüz retikülogranüler görünüm ile hava bronkogramlarının varlığıdır. Granüler görünüm alveoler atelektazi ve akciğer ödemeine bağlıdır. Hava bronkogramları ise rölatif olarak havalanması azalan akciğerlerde havalanan bronş ve bronşiollelerin kontrast oluşturmasına bağlıdır. Mekanik ventilasyon ile radyolojik bulgular geriye döndürülebilir. RDS'nin varlığı ve şiddeti, seri akciğer grafileri ile izlenebilir. Ağır olgularda akciğer, kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği "buzlu cam" görünümü olabilir.

Ayrıcı Tanı:

Klinik bulguları, biyokimyasal olarak akciğer immatüritesi bulguları ile birlikte prematüritesi olan hastada diğer solunum sıkıntısı yapan nedenlerin dışlanması, tipik radyolojik bulgular ve kan gazı bulgularının değerlendirilmesi ile tanı konur.

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı yapan tüm hastalıklar ile karışabilir. Yenidoğanda solunum sıkıntısı yapan nedenler:

1. Üst solunum yollarında obstrüksiyon: Koanal atrezi, kitle, mikrognati, burun tıkanıklığı, yarık damak, laringomalazi, laringeal - trakeal obstrüksiyon.
2. Göğüs duvarında kitleler, göğüs duvarı deformiteleri.
3. Pulmoner: Yenidoğanın geçici takipnesi, mekonyum veya gastrik sıvının aspirasyonu, pnömoni, atelektazi, pnömotoraks, pnömomediastinum, konjenital pulmoner lenfanjiektazi, lobar amfizem, primer pulmoner hipertansiyon, trakeo-özefageal fistül, pulmoner kanama, hipoplazi, agenezi, pulmoner sekestrasyon, pulmoner effüzyonlar.
4. Diyafragmatik herni, sinir paralizi.
5. Kardiyak: Siyanotik, asiyanotik konjenital kalp hastalıkları, aritmiler, hipervolemi, yüksek debili kalp hastalıkları, pnömoperikardium, kardiyomiyopati.
6. Enfeksiyonlar: Sepsis, viremi.
7. Metabolik: Hipoksi, hipoglisemi, asidoz, hipo-hipertermi, doğumsal metabolik hastalıklar.
8. Nöromüsküler hastalıklar: Santral sinir sistemi zedelenmesi, ilaçlar, konjenital anomaliler, miyopati ve periferik nöropatiler.
9. Hematolojik: Hiperviskozite, anemi, hemoglobinopatiler.

Özellikle grup B streptokok pnömonilerinin klinik ve radyolojik olarak RDS'den ayırımı çok zor hatta bazen mümkün değildir. Yenidoğanın geçici takipnesinin RDS'den ayırımı bazen zor olabilir. Ancak akciğer grafisi bulguları ve klinik izlem ile çoğu zaman ayırdedilebilir.

Perinatal asfiksi, konjestif kalp yetersizliği, konjenital metabolik hastalıklar gibi ağır metabolik asidoz yapan hastalıklar ve sağdan sola şantlı konjenital kalp hastalıklarında, siyanoz, hipotansiyon, metabolik asidoz varsa hipoksiye ve asidoza

neden olabileceklerinden RDS ile ayrılmaları zor olabilir. Ancak bu hastalıklarda PaCO₂'nin düşük bulunması ile ayırddedir.

Erken Tanı:

Fetal akciğer olgunlaşması amnios sıvısındaki Lesitin / Sfingomiyelin (L/S) oranına bakılarak tespit edilir. L/S oranı gebeliğin 32. haftasında 1 olur. 32-35. haftalar arasında bu oran hızla yükselir. Bu artış lesitin sentezinin artmasına karşılık sfingomiyelin sentezinin sabit kalmasından kaynaklanır (15). L/S oranı 2'nin üzerinde iken RDS %0,5 oranında gelişirken, 1'in altında olduğunda oran %100'e yakındır. Maternal diabetes veya izoimmun hemolitik anemi varlığında L/S oranı 2-3 arasında iken dahi RDS gelişme riski %13'tür (16). Amnios sıvısında L/S oranının 2'den büyük olması ve fosfatidilgliserolün tespit edilmesi RDS'yi ekarte ettirir. Çünkü fosfatidilgliserol surfaktan olgunlaşması tamamlanınca ortaya çıkmaktadır (17).

Korunma:

RDS'den korunmanın en iyi ve en etkili yolu prematüre doğumları engellemektir. Prematüre doğuma neden olabilecek maternal medikal durumlardan korunmalı ve tedavi edilmelidir. Tokolitik ajanlar kullanılarak doğum geciktirildiğinde amnios sıvısında L/S oranına bakılarak akciğer olgunlaşması tahmin edilir ve gerekiyorsa olgunlaşmayı arttıracak tedavi başlanır.

Fetal akciğer olgunlaşması stres ve EMR varlığında hızlanır. Stres durumunda hızlanması endojen steroidlere bağlıdır. Doğumdan 12-36 saat önce anneye verilecek steroidin RDS gelişme riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (17). Diabetik gebeliklerde gliseminin iyi kontrol edilmesi ve preterm doğumun engellenmesi bebeği RDS'den korumaktadır.

Tedavi:

RDS patogenezi dikkate alınarak yapılacak tedavide temel ilkeler şu şekilde sıralanabilir:

1) Mekanik Ventilasyon: RDS'li prematürelerin sert akciğerleri (düşük komplians) ve ekspansiyon problemi olan alveolleri vardır (11). Ekshalasyonda alveoller kısmen veya tamamen kollapsa uğrarlar. Kollapsa uğramayan alveoller ve alveoler kanallar oldukça genişler (12). CPAP uygulamasının yaşam süresine olumlu

etkileri vardır. Oksijenizasyonu artırır. CPAP uygulanırken nazal prong, nazofaringeal tüp veya endotrakeal tüp ile sürekli 5-7 cmH₂O basınç uygulanır. Pozitif basınç büzüşen alveolleri açar, FRC'yi artırır, atelektaziye azaltır ve ventile olmayan akciğer dokusundan şant yapan kan miktarını azaltarak sistemik hipoksinin gelişmesini engeller (18). Bazı bebeklerin aşikar olarak CPAP modunda mekanik ventilasyona ihtiyacı vardır. Daha çok hasta olan bebeklerin (CPAP uygulamasına rağmen hipoksi, asidoz, apnesi devam eden) İntermittan Pozitif Basınçlı Ventilasyona (IPPV) gereksinimi olur. Böylece devamlı ekspirasyon sonu basınç sağlanmış, alveoller stabilize edilmiş, akciğer hacmi artmış, oksijenizasyon sağlanmış olur (19). RDS gelişen bebeklerde değişik ventilasyon stratejileri takip edilir. Neonatologların çoğunluğu zaman ayarlı, basınç sınırlı ventilatör kullanırlar. Genel görüş solunum sayısı yüksek ve barotravmadan korumak için mümkün olan en düşük inspiratuar tepe basıncı uygulanmasıdır. Bu strateji ile mekanik ventilasyon esnasında görülen hava kaçağı sendromlarının sıklığı ve şiddetini azaltmak amaçlanır (18). Oksijen ile yapılan pozitif basınçlı ventilasyona bağlı olarak epitelyal astar tabaka hücrelerinde hızla ilerleyen bir harabiyet ortaya çıkar. Ventilasyonun tolere edilmesi çok zayıftır ve tansiyon pnömotoraks gibi hava kaçağı sendromları gelişebilir. Umbilikal veya radial arter yoluyla kan gazı ve kan basıncı moniterize edilmelidir. Orta derecede respiratuar asidoz, bu asidozu düzeltmek için ventilatör basıncını artırarak muhtemel hava kaçağı sendromu ve bronkopulmoner displazi gelişme riskini artırmaya tercih edilmelidir. Mekanik ventilasyonda dakikadaki solunum sayısına göre isimlendirilen yüksek frekanslı ventilasyon, yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon, çok yüksek frekanslı jet ventilasyon stratejileri daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

2) Sıvı Tedavisi: RDS'li hastalarda yaşamın ilk günlerinde verilen sıvı miktarı kısıtlanmalıdır (19). Daha sonra idrar çıkışı, idrar konsantrasyonu ve serum elektrolitlerine göre verilecek sıvı miktarı hesaplanır.

3) Diüretik tedavisi: RDS'de hipoksik akciğer harabiyeti, pulmoner hipertansiyonda diüretiğin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla polisitemisi yoksa bir kez 1 -1.5 ml/kg furosemidin verilmesi önerilmektedir (5).

4) Asidoz Tedavisi: RDS'li bebeklerde hem respiratuar hem de metabolik asidoz (kombine asidoz) vardır. Hastanın yeterli ventilasyonu sağlandığında CO₂'nin atılımı

sağlanarak respiratuar asidoz düzeltilebilir. Ancak hipoksiye bağlı laktik asidoz ve böbrek yetersizliğine bağlı renal asidoz da olduğunda, hastanın kanındaki tampon baz rezervleri azaldığından dışarıdan baz verilmesi gerekir. Genel olarak hastanın kanındaki baz eksikliği -10 mEq/L 'den fazla ise bunun kompensasyonu böbreklerde yeteri miktarda yapılamayacağından dışarıdan alkali verilmesi gerekir. Alkali tedavisinde sodyum bikarbonat ve THAM (Trihidroksimetil aminometan) solüsyonları kullanılır. Bikarbonat verilmeden önce mutlaka uygun ventilasyon sağlanmalıdır (5, 13).

5) Hipotansiyon tedavisi: RDS'de pulmoner ve vasküler eksudasyon gelişmesi, hipovolemi ve/veya miyokard fonksiyonlarının bozulması hipotansiyona neden olur. Tedavide amaç kan basıncını 40 mm/Hg 'nin üzerinde tutulmasıdır. Bu amaçla dopamin kullanılır (20).

6) Hipovolemi tedavisi: Plazma veya kan kaybına bağlı gelişecek hipovolemide taze kan veya eritrosit süspansiyonu transfüze edilir (5).

7) Antibiyotik tedavisi: RDS olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır.. Akciğerlerdeki hipoksik zedelenme ve invazif girişimler (endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, umbilikal kateterizasyon) nedeniyle enfeksiyona eğilim artmıştır, Bunun dışında özellikle grup B streptokok enfeksiyonlarının RDS'den ayırımı her zaman mümkün değildir. Bu nedenle antibiyotik kullanımı sıklıkla gerekmektedir (21).

8) Hipotermiden koruma: Hipotermi hipoksi ve asidoza yanıtı azaltıp enerji ihtiyacını artıracığından, korunulması gereken bir faktördür (5).

9) Minimal stimülasyon: Topuktan kan alınması, endotrakeal aspirasyon, bez değiştirme, bakım, invaziv girişimler hatta tartma gibi işlemler minimuma indirilmelidir. Çünkü bu işlemlerin arteriyel kan basıncını azalttığı, beyine giden kan miktarını artırdığı böylece intraventriküler kanama insidansını artırdığı gösterilmiştir (21).

10) Surfaktan Replasman Tedavisi: 1959 yılında Avery ve Mead yenidoğanlarda gelişen RDS'nin surfaktan eksikliğine bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır (22). RDS'de surfaktan tedavisi konusunda yapılan ilk çalışmalardan olumlu sonuçlar alınamamıştır. 1965'de RDS'li bebeklere surfaktanın %77'sini oluşturan dipalmitilfosfatidilkolin (DPPC)'in aerosolize şekli intratrakeal olarak verilmiş, ancak etkinliği gösterilememiştir (23). 1970-1980 yıllarında RDS tedavisinde

metabolik ve çevresel etkenler düzeltilmeye çalışılmış, ventilatör tedavisi geliştirilmiştir. 1980 yılında Fujiwara 10 RDS'li bebekte surfaktan kullanmış ve başarılı sonuçlar bildirmiştir (24). Daha sonra dünyada birçok merkezde değişik surfaktan preparatlarının etkinliği, güvenilirliği, nasıl uygulanacağı konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bugün kullanılmakta olan surfaktan preparatları doğal, güçlendirilmiş doğal ve sentetik olmak üzere üç grupta toplanır. Doğal surfaktanların etkinliğinin daha iyi olduğuna dair klinik kanıtlar bulunmaktadır (25). Surfaktan tedavisinin serebral kan akımında geçici artış, pulmoner kanama, immunolojik yan etkiler, makrofajların fagositik fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkileri bulunmaktadır (26, 27).

2.1.2. İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA (İVK):

Doğum ağırlığı 1000 gr altındaki bebeklerde sıklığı %24-44 arasında değişmektedir. İVK subependimal germinal matrikste meydana gelir. Germinal matriks sonradan serebral kortekse göç eden nöron ve glial hücrelerin olduğu yerdir, destek dokusu az, damarsal yapıdan zengin kapiller bir yumaktır. Gebelik haftası ilerledikçe büyüklüğü azalır ve yaklaşık 32. haftada geriler. İVK genellikle doğumdan sonra ilk 3-4 günde ortaya çıkar. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (28).

İVK sonucu germinal matriks harabiyeti, %15 oranında periventriküler hemorajik infarkt ve kanamanın miktarı ile ilişkili olarak akut veya kronik hidrosefali gelişebilir. Periventriküler hemorajik infarkt oluşan kanamanın periventriküler venöz konjesyon ve venöz obstrüksiyon yapması sonucu periventriküler iskemi ve bunu takiben perivasküler kanama yapmasıdır. Daha sonra bu bölgede hemorajik nekroz ve zamanla porenselalik kist oluşur. Germinal matriks harabiyeti ise kanama olmaksızın periventriküler iskemi oluşması ve iskemiye uğrayan hücrelerin zamanla atrofiye olması sonucu periventriküler lökomalasinin ortaya çıkışıdır (28).

İntraventriküler kanama radyolojik olarak dört evrede değerlendirilir. Evre I'de germinal matriks kanaması görülür. Çok az intraventriküler kanama var veya yoktur. Evre II'de intraventriküler kanama vardır. Evre III'de intraventriküler kanama ve lateral ventriküllerde genişleme görülür. Evre IV'te parankim içine kanama mevcuttur. Evre I

ve II'de kanama genellikle resorbe olur ve hipoksi, menenjit, tekrarlayan apne, konvülsiyon gibi başka risk faktörleri yoksa prognoz iyidir (29).

Hipoksi, hiperkarbi ve hipokarbiden kaçınmak, normogliseminin sağlanması, aşırı sıvı kaybı ve hipernatreminin önlenmesi ve hipotermiden korumak İVK sıklığını azaltır. Ancak yaşayan ÇDDA'lı preterm yenidoğanların sayısı arttığından halen önemli bir sorun olamaya devam etmektedir (30).

2.1.3. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT (NEK):

Yenidoğan döneminde en sık görülen edinsel gastrointestinal hastalıktır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışların %1-5'ini oluşturur. En sık prematüre bebeklerde ve genellikle RDS, PDA gibi hastalıkların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Olguların %65-94'ünü prematürelere oluşturmaktadır. Nadiren de siyanotik konjenital kalp hastalığı olan veya asfiksi, anemi veya polisitemiye maruz kalan term infantlarda da görülebilir. %20-50 arasında değişen mortalitesi vardır (31, 32).

Hastalığın riski 1500 gramın altındaki ve erkek infantlarda daha fazladır. Hastalığın başlangıcı doğumdan sonra 3-10 gün arasında olmakla beraber, 24 saat ve 3 ay gibi farklı sürelerde de olabilir (31, 32). NEK patogenezi multifaktöryel olup; immatür gastrointestinal bariyer, gastrointestinal iskemi, enteral beslenme ve bakteriyel invazyon sorumlu tutulmaktadır. Bu teoriye karşıt olarak, belirli risk faktörleri olmayan, hiç enteral beslenmemiş, ya da diğer sağlıklı term yenidoğanlar arasında da NEK olguları tespit edildiği için patogenezi başlatan ve devam ettiren etkenler tam olarak bilinmemektedir. Öncül etken mukozal hasar olmasına rağmen, bu hasarın birçok farklı yoldan oluşması mümkündür. Yeni epidemiyolojik çalışmalar prematürite ve immatür gastrointestinal bariyer sistemini NEK için birincil risk faktörü olarak vurgulamaktadır (33, 34).

Gastrointestinal sistem (GIS) kanlanmasının bozulması, NEK gelişimini tetikleyen en önemli faktördür. GIS kanlanması şiddetli dehidratasyon veya şok, sepsis, PDA, konjestif kalp yetmezliği ve konjenital kalp hastalıklarının neden olduğu hipotansiyon sonucu bozulabilir. Ayrıca umbilikal arter kataterizasyonu da, mezenterik dolaşımın vazospazmi veya trombozuna neden olabilir. GIS doğumda sterilken 1. haftanın sonunda aerob ve anaerob bakterilerle kolonize olur. Fakat erken antibiyotik

tedavisi, sezeryan doğum veya enterik beslenmenin gecikmesi gibi durumlar, barsaklarda patojenik bakterilerin kolonizasyonuna neden olabilir.

NEK'de bakteriyel enfeksiyonun rolü tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen hasar görmüş barsakların sekonder olarak enfekte olduğu düşünülmektedir (33, 35). NEK gelişen infantların %90'ından fazlası, enteral yolla beslenmiş olup enteral beslenmede aşırı ve hızlı volüm artışı önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. NEK'in en erken klinik bulgusu, gavaj beslenme sırasında gastrik rezidüel volümün giderek artmasıdır. Buna ek olarak abdominal distansiyon yada hassasiyet, safralı kusma ve gaitada gizli/aşık kan olan infantlarda, NEK'den şüphelenilmelidir (34).

En sık görülen laboratuvar bulguları; metabolik asidoz, lökopeni, trombositopeni, anemi, elektrolit bozuklukları, gaitada gizli kan pozitifliği ve şiddetli vakalarda yaygın damariçi pıhtılaşmadır. En değerli tanı yöntemlerinden birisi batın grafileridir. Barsakta distansiyon, hava-sıvı seviyeleri, barsak duvarının kalınlaşması, pnömatozis intestinalis görülebilir. Tedavi medikal ve gerekirse cerrahidir (36).

2.1.4. HIPOGLİSEMİ:

Tüm gebelik yaşlarında plazma glikoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Preterm yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır.

2.1.5. HİPOTERMİ:

Preterm yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye sekonder olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK kanama gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için pretermilerin kütörde bakılmaları gerekebilir.

2.1.6. APNE VE BRADİKARDİ:

Apne 15-20 saniyeden daha uzun süren ve bradikardi (kalp atım hızı 100/dakikanın altında) ile birlikte olan solunum durmasıdır. Santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç tipi vardır. Obstrüktif apne %10-20, santral tip %40 oranında

görülür. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir ve santral respiratuar regülatuar merkezlerin immatüritesi ile solunum yolu koruyucu mekanizmalarının yetersizliği veya obstrüksiyonuna bağlıdır. Ciddi bir sorun olan apne, preterm bebeklerin %30-40'ında görülen ve 10-15 dakika ara ile 6-7 saniye süren solunum durması şeklinde tanımlanan periyodik solunumdan ayırt edilmelidir. Apnenin sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. 32 haftadan küçük olan preterm bebeklerde %50'nin üzerinde anlamlı apne görülmektedir (37).

Prematürelde apne gelişmesine neden olan risk faktörleri; enfeksiyonlar, NEK, İVK, hipoksik iskemik ensefalopati, PDA ve sağdan sola şant, gastroözefageal reflü, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, asidoz, anemi, ilaçlar ve anestetik maddeler, hipotermi, hipertermi, hipoksi ve hipovolemi yapan nedenler, üst havayolu obstrüksiyonu ve konvülziyondur.

Preterm bebeklerde belirli bir nedene bağlı olmayan apne atakları da görülebilir. Pretermilerin idiyopatik apnesi olarak adlandırılan bu apne tipi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Apneye yol açan tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra idiyopatik preterm apnesinden söz edilebilir. Beyindeki solunum düzenleme merkezinin olgunlaşmamışlığına ikincil olarak gelişir. Tedavide ilk seçenek aminofilin/teofilin veya kafein gibi ilaçlardır (37).

2.1.7. YENİDOĞANIN KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI:

Surfaktan ve mekanik ventilasyon tedavisinin kullanıma girmesi ve YYBÜ'nün bakım kalitesinin artmasıyla birlikte çok küçük preterm bebeklerin sağkalım oranı artmış ancak beraberinde başka sorunları ortaya çıkarmıştır. Bu sorunlardan biri olan KAH ilk kez 1967 yılında Northway ve arkadaşları tarafından gebelik yaşı ortalaması 34 hafta olan çok hasta, ventilasyon ve oksijen ihtiyacı olan RDS'li bebeklerde tanımlanmıştır (38).

Surfaktan tedavisi ve ventilasyon tekniklerinin gelişmesiyle KAH tanımında da değişiklik olmuştur. Buna göre 32. gebelik haftasından önce veya sonra doğan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36. haftada veya doğumdan sonra 28-56. günde oksijen bağımlılığı göstermiyorlarsa hafif bronkopulmoner displazi, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli bronkopulmoner displazi, oksijen ihtiyacı sürekli burundan pozitif havayolu basıncı

veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır bronkopulmoner displazi olarak tanımlanmıştır (39).

Kronik akciğer hastalığı sıklığı doğum ağırlığı azaldıkça artar. Doğum ağırlığı 500-600 gr. olan preterm yenidoğanlarda sıklık %60'ın üzerinde bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1251-1500 gr. arasında olanlarda ise sıklık %13'tür. Etiyolojide pretermlik, genetik yatkınlık, akciğerlerin gelişmemiş olması, oksijen toksisitesi, barotravma, volutravma, aşırı sıvı yüklenmesi, beslenme bozukluğu, enfeksiyon, enflamasyon, PDA, A vitamini eksikliği ve selenyum eksikliği gibi birçok faktör rol oynamaktadır (40).

Tedavide mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi, beslenme desteği, sıvı kısıtlaması ve diüretikler, bronkodilatör tedavi, steroid tedavileri ve enfeksiyonların tedavisi önerilmektedir (40).

2.1.8. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP):

Prematüre retinopatisi, preterm yenidoğanın gelişmemiş retinal kan damarlarının anormal çoğalması ile giden ciddi bir göz hastalığıdır. Prematüre yenidoğanların hastalığı olan ROP'un sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı düştükçe artar. ROP etiolojisinde en çok suçlanan etkenler; retinanın gelişmemiş olması, oksijen, apne, sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, vitamin E eksikliği, İVK, anemi ve tekrarlayan kan transfüzyonlarıdır. Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı preterm yenidoğanın retinasında yaşamsal nedenlerle uygulanan oksijen tedavisi vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklığa yol açar. Vazokonstriksiyon uzun sürerse geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksiye cevap olarak VEGF salgılanır ve vaskülarizasyon artar. Artan damarlanmayla oluşan yeni damarlar vitreusa ulaşır ve bu süreç sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir (41, 42).

Uluslararası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirilmesinde; Evre I'de demarkasyon hattı vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır, Evre II'de demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık gösterir, Evre III'de kabartıyla birlikte retina dışı fibrovasküler çoğalma görülür, Evre IV'te yeniden damarlanma vitreus içine ilerler, fibrozis ve skar oluşur ve tüme yakın retina dekolmanı gelişir, Evre V'te ise tam retina dekolmanı görülür (43).

ROP tarama muayeneleri doğum ağırlığı 1500 gr'dan düşük, gebelik haftası 28 haftadan küçük ve 28 haftadan büyük ancak riskli pretermlere postkonsepsiyonel 31-33.

hafta veya doğum sonrası 4-6 haftalar arasında (hangisi daha erken gelirse) ROP konusunda uzmanlaşmış bir göz hastalıkları uzmanı tarafından, hasta başında indirekt funduskopi uygulanarak yapılmalıdır (41, 42).

2.1.9. ASFİKSİ:

Asfiksi; organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkarbi ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklığı %2-4 olarak bildirilmektedir. Pretermelerde sıklığı artmaktadır. Doğum öncesi veya doğum sırasında birçok olay asfiksiye neden olur, çoklu organ etkilenmesi söz konusu olabilir.

2.1.10. HİPERBİLİRUBİNEMİ:

Düşük doğum ağırlıklı pretermelerde eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları nedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir. Serum albumin düzeyinin düşüklüğü ve bilirubin bağlama kapasitesinin azlığı da prematüre yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyini yükseltir. Son yıllarda prematürelere fizyolojik sarılık terimi kullanılması pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni küçük pretermelerde bilirubin değeri 10 mg/dl seviyelerinde bile ensefalopati gelişebilmesidir.

2.1.11. ENFEKSİYONLAR:

Preterm yenidoğanlar, plasenta yoluyla IgG geçişinin olmayışı veya yetersiz oluşu, bağışıklık sisteminin yetersizliği, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu ve damar yoluyla beslenme, invaziv işlemlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı enfeksiyon riski yüksek bir gruptur. Patogenezinde invaziv enfeksiyon sebebiyle kana salınan toksin, bakteri ürünleri ve hücre duvar ürünlerine yanıt olarak gelişen metabolik, hemodinamik, immunolojik ve klinik değişiklikler bulunur (44). Günümüzde E.Coli, S.Epidermidis ve B grubu streptokoklar yenidoğan sepsisinin en sık rastlanan etkenleridir. Ancak tüm gram negatif ve pozitif, aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar ve virüsler yenidoğanda ciddi enfeksiyon nedeni olabilirler.

Konakçı ile ilgili önemli risk faktörleri prematürite, çoğul gebelik, konjenital anomaliler ve galaktozemi gibi metabolik durumlardır. Maternal faktörler ise maternal ateş, bakteriyemi, EMR, endometrit, amnionit gibi durumlardır (45).

Erken neonatal sepsis yaşamın ilk 72 saatinde görülen, fulminan gidişli, prematür doğum, EMR, korioamnionit, maternal enfeksiyon, septik veya travmatik doğum gibi komplikasyonları varlığında görülen mortalitesi yüksek bir tablodur (45). Geç neonatal sepsis ise genelde yaşamın 5. gününden sonra görülen, doğumdan sonra temas veya kontamine araç-gereçle bulaşan, mortalitesi daha düşük bir tablodur (46).

Klinik bulgular özellikle erken dönemde çok belirsizdir. Bebeğin her zamankinden daha sessiz ve sakin olması, iyi emmemesi ilk bulgulardır. Bir süre sonra bulgular belirginleşir. Bunlardan en sık görülen abdominal gerginlik, letarji ve vücut ısısında dengesizliktir. Tanı için en özgün yöntem patojen organizmanın kandan izole edilmesidir. Ancak kültür sonuçlarının beklenmesi zaman kaybına neden olacağından klinik bulgular göz önüne alınarak olası etkenlere karşı tedavi başlanmalıdır. Sepsis şüphesi durumunda klinik açıdan yaklaşım sağlayan skorlama sistemi geliştirilmiştir (46). Tedavi başlanacak bebeklere tedavi başlanmadan önce kan kültürü altın standart olsa da mümkün olan tüm kültürler alınır (47).

Prematüre doğumların etiolojisinde enfeksiyonlar önemli bir risk faktörüdür. Uzamış membran rüptür zamanı ve koryoamnionit enfeksiyonların en sık nedenleridir. Yenidoğanlarda enfeksiyonların değerlendirilmesinde doğum öncesi ve doğum sırasında etken olabilecek nedenler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (46). İnfeksiyon etkeni doğum öncesinde ya da doğum sırasında anneden alınabilir ya da hastane ortamından ve sağlık görevlilerinden bulaşabilir (nozokomiyal enfeksiyon). Bakımda çok önemli temel bir ilke de yenidoğanda olabildiğince “az dokunma, çok gözlem” kuralına uyulmasıdır (44).

2.1.11. PREMATÜRE ANEMİSİ:

Prematüre anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir. Düşük retikülosit sayısı, kan ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin normal sayılarda olması ve düşük eritropoetin düzeyleri preterm anemisinin özelliklerini oluşturur. Eritropoetin yanıtını baskılayacağından transfüzyon kısıtlı yapılmalıdır. Aneminin önlenmesi için eritropoetin, demir tedavisi ile birlikte kullanılabilir veya demir profilaksisi verilir. Böylece transfüzyon gereksinimi anlamlı derecede azaltılabilir.

artış, prostaglandin düzeylerindeki düşüş, çeşitli kimyasal mediatörler ve büyüme faktör düzeylerindeki değişiklikler) gerçekleşmektedir. Normal term bir yenidoğanda DA kapanması iki evrede oluşur. Erken dönemde (çoğunlukla ilk gün) düz kas kasılmasına bağlı fonksiyonel kapanma, geç dönemde ise intimada yaygın ‘remodeling’ ve iç tabakadaki muskularis medya düz kas hücrelerinde azalma ile takip eden günlerde anatomik kapanma gerçekleşir (50, 51).

Fonksiyonel Kapanma:

Term yenidoğanda duktal kapanmaya bir olaylar dizisi yol açar. Doğum sonrasında DA, arteriyel oksijen basıncında ani bir (intrauterin dönemdeki 18-28 mmHg’den postnatal 40-60 mmHg’ye) yükselişe maruz kalır (50). Oksijenle indüklenmiş bu kapanmayı açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Arteriyel parsiyel oksijen basıncındaki artış voltaj bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek duktal düz kas hücrelerini depolarize etmektedir (52). Bu depolarizasyon tavşanlarda intraselüler intraselüler kalsiyumdaki artış ile ilişkilidir. DA’nın oksijenle indüklenmiş kontraksiyonunun siyanidle inhibe edilebilmesi, sitokrom A3 ve sitokrom P450 gibi hemoproteinlerin olası rolünü düşündürmektedir. Sitokrom P450 aktivasyonunun endotel ve düz kas hücrelerinden endotelin-1 (ET-1) salınımına ve ETA reseptörleri aracılığıyla DA’nın kontraksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir (53). Kalsiyum ve ET-1 fetal DA’nın bazal tonusunun korunmasında önemli rol oynamaktadır (54). Fetal DA’nın geçirgenliği artmış düz kasları, kalsiyumun kasılmayı arttırıcı etkilerine aort ve pulmoner arterin düz kasından daha duyarlıdır (55). Prematürelde yetersiz gelişmiş oksijen algılayıcı reseptörler ve azalmış kalsiyum kanalları nedeniyle artmış oksijen basıncına olan hassasiyet de azalmıştır.

Fetüs ve prematürelde DA, duktal açıklığın sağlanmasına yönelik çeşitli vazodilatatörler üretmektedir. Bu vazodilatatörlerden prostaglandinler (PG) ve özellikle PGE2 dominant rol oynamaktadır. PGE2, birçok PGE reseptörüyle (EP2, EP3, EP4) etkileşime geçerek duktal gevşemeye yol açmaktadır (56). EP reseptörleri adenilat siklazı aktive ederek siklik adenosin monofosfatı (cAMP) arttırmaktadır. cAMP, DA’nın kontraktıl proteinler ve kalsiyuma duyarlılığını inhibe ederek duktal düz kası gevşetir (55). Yerel üretilen PG’lere ek olarak fetal DA dolaşımındaki plasental kaynaklı PGE2’den de etkilenmektedir (57). Akciğerler PG yıkımında majör rol oynamakta, fetal

yaşamdaki azalmış pulmoner kan akımı nedeniyle PGE2 yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Doğumu takiben plasentanın devredışı kalması ve akciğerlerdeki artmış yıkım dolaşımdaki PGE2'yi azaltmakta, duktal duvardaki PGE2 reseptörlerinin de azalmasıyla term yenidoğanda duktal konstriksiyon gerçekleşmektedir (56).

Prematürelde DA, PG reseptörleri ve sinyal akış yollarıyla gelişmiş eşleşme nedeniyle PGE2'ye artmış duyarlılığa sahiptir (51). Bu yüzden siklo-oksijenaz (COX) inhibitörlerinden indometasin ve ibuprofen prematürelde PDA'nın kapatılmasında mantıklı bir seçenektir. COX inhibitörleriyle PG sentezinin azaltılması ile PDA'nın kapatılması ilk olarak kuzularda denenmiştir (58). COX enzimleri araşidonik asidi prostanoidlere dönüştürürler. COX-1 ve COX-2 adlı iki ayrı gen COX proteinlerini kodlamaktadır. COX-1 devamlı, COX-2 ise daha çok enflamasyonda eksprese olmaktadır. Her iki formun da etkin olarak inhibe edilmesi duktusun kapatılmasında selektif blokajdan daha etkili olmaktadır. Fetüste artmış kortizol konsantrasyonlarının duktus arteriyozusun PGE2 duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca antenatal steroid uygulamaları PDA sıklığını azaltmaktadır (59).

Anatomik Kapanma:

DA'nın histolojik yapısı aort ve pulmoner arterden önemli ölçüde farklıdır. DA ağırlıklı olarak muskuler tunika medya tabakasına sahiptir ve elastinden görece yoksundur. Ek olarak, kas liflerinin başta dış duvar olmak üzere çoğunluğu dairesel yerleşimlidir (60). Küçük arterlerden oluşan bir ağ olan vaza vazorum DA'nın dış duvarına girer ve lumene doğru büyür. Gebeliğin sonlarına doğru elastik tabakanın liflerinin bütünlüğü bozulur (61). Anatomik kapanma, endotelin içe doğru katlanması, elastik tabakanın fragmentasyonu ve subintimal katmanların dağılımları sonucunda sıklıkla yaşamın ikinci haftasında gerçekleşir. DA'nın kalıcı kapanışına yol açan olaylar dizisi düz kas kasılmasının miktarıyla kontrol edilmektedir. Muskuler medya tabakasının kasılmasıyla, dairesel kas lifleri lumeni daraltmaya, görece az sayıdaki longitudinal lifler de DA'yı kısaltmaya başlar. İnternal elastik tabakanın bozulup vaza vazorum dağılması sonucu oluşan hipoksik iskemi, lokal PGE2 üretimini inhibe ederek VEGF, TGF- β , VCAM-1, E-selectin, IL-8, M-CSF-1, CD154, INF- γ , IL-6 ve TNF- α gibi bir dizi enflamatuvar molekülü regüle eder (62). Sonuçta DA'nın kalıcı kapanması için gereken olaylar dizisi başlamış olur. İntima kalınlaşır ve proliferen olan endotel hücreleri, muskularis medyadan göç eden düz kas hücreleri ve subendotelyal ödem

intimal yastık veya tümsekler oluşur. Endotel hücrelerinin bir araya gelerek lumeni çevrelemeleri ve dejeneratif değişiklikler lumenin kapanmasıyla sonuçlanır. Bunu düz kas hücrelerinde ATP'nin tükenmesi ve duktal duvarın iç kısmındaki apoptotik hücre ölümü izler (63).

Prematürelde DA doğumu takip eden günlerde açık kalabilir ve duktal hipoksinin oluşabilmesi için term yenidoğanlara göre daha fazla duktal konstriksiyona gereksinim duyar (54). İnce duvarlı preterm DA, oksijen ve nütrientlerin sağlanması için intramural vaza vazorumaya bağımlı değildir ve ancak luminal akımın tam olarak kesilmesi yeterli derecede hipoksi oluşturabilir. Ek olarak, gebelikte EP4 reseptörünün PG-indüklenmiş kronik aktivasyonu doğum sonrasında kalıcı duktal kapanmaya yardımcı olmaktadır. PGE2 hyalüronik asit üretimini uyararak düz kas migrasyonu ve olgunlaşmasını kolaylaştırmaktadır. Hyalüronik asit normalde son trimesterde duktal duvarda birikmektedir. Preterm duktal duvarda azalmış hyalüronik asit düzeyleri doğumu takiben intimal yastık formasyonunda yetersizliğe yol açmaktadır (65).

Vasküler Şantın Sonuçları:

DA'nın postnatal kapanmasıyla sistemik ve pulmoner dolaşımdaki fetal bağlantı kesilmiş olur. Sağ ventriküler debisinin tamamı pulmoner dolaşıma yönelirken, sol ventriküler debisi de sistemik dolaşıma yönelir. DA doğumu takiben açık kaldığında, pulmoner vasküler dirençteki düşüş nedeniyle aortadan pulmoner artere şant başlar. PDA'nın klinik özellikleri soldan sağa şantın derecesine ve kompensatuvar kardiyopulmoner yanıtı bağlıdır. Geniş soldan sağa şant varlığında sol ventrikül genişlemesi rölatif azalarak sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış olur. Bu durum pulmoner venöz basınçta artışa, pulmoner konjestiyon ve konjestif kal yetersizliğine yol açar. Geniş soldan sağa şantlı prematürel yaşamın ilk günlerinde kompensatuvar mekanizmalarla kalp debisini serebral kan akımı etkilenmeyecek şekilde artırırlar. Bununla birlikte ciddi hipoperfüzyonla seyreden anormal kan akımı paternleri çölyak, superior mezenterik ve renal arterlerde "duktal çalma fenomeni"ne yol açar. Sistemik kan akımının redistribüsyonu, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve nekrotizan enterokolit riskinde artışa yol açar (66).

PDA, pulmoner kan akımını artırarak pulmoner arterler ve sol atrium basınçlarında artışa yol açar. Tedavisiz PDA olguları pulmoner ödem için risk

altındadır. RDS'li bir yenidoğanda interstisyel ve alveoler akciğer sıvısında artış; plazma onkotik basıncında azalma, kapiler geçirgenlikte artma ve PDA'ya bağlı mikrovasküler perfüzyon basıncındaki artıştan kaynaklanabilir. Plazma proteinlerinin alveoler boşluğa kaçıışı surfaktan işlevlerini inhibe eder ve yüzey gerilimini artırır (67). Oluşan bu komplians değişikliklerinin üstesinden gelebilmek için oksijen ve ortalama havayolu basıncında artış gereksinimi ortaya çıkar. Bunlar PDA ve kronik akciğer hastalığı arasında ilişkiye yol açan önemli faktörlerdir (68). Pulmoner mekaniklerdeki bu değişiklikler PDA'ya maruziyetten günler sonra ortaya çıkmaktadır. İlk yaşamın ilk 72 saatinde oluşan pulmoner lenf akımındaki kompensatuvar artış, pulmoner ödem gelişimini önlemektedir. Bu dönemde PDA ile ilişkili artmış pulmoner kan akımı; dinamik respiratuvar kompliyans, midtidal volüm direnci veya fonksiyonel rezidüel kapasitede ciddi değişikliklere yol açmamaktadır (69).

Klinik Bulgular:

Klinik belirti ve bulgular genellikle doğum sonrası 2-7. günlerde ortaya çıkar. PDA'lı hastanın kliniği, tümüyle bulgusuz veya kardiyovasküler kollaps tablosu arasında değişir. Klinik bulguların değişkenliği ve çoğu zaman eşlik eden akciğer hastalığı tanıda karışıklığa ve gecikmeye neden olur. Klinik tablodan sistemik hipotansiyon ve pulmoner konjesyon sorumludur. Telekardiyografide, kardiyomegali ve pulmoner damarlanma artışı eşliğinde pulmoner ödem saptanır. RDS'den iyileşmekte olan bir bebekte bu bulguların ortaya çıkması PDA'yı düşündürmelidir. Tanı ekokardiyografik olarak konmalıdır.

PDA; prematürelde ROP, NEK, İVK, KAH riskini arttırmaktadır. Tedavide sıvı kısıtlaması, kardiyovasküler dengenin sağlanması, prostaglandin sentez inhibitörleri ve bunlarla başarılı olunmazsa cerrahi tedavi denenmelidir.

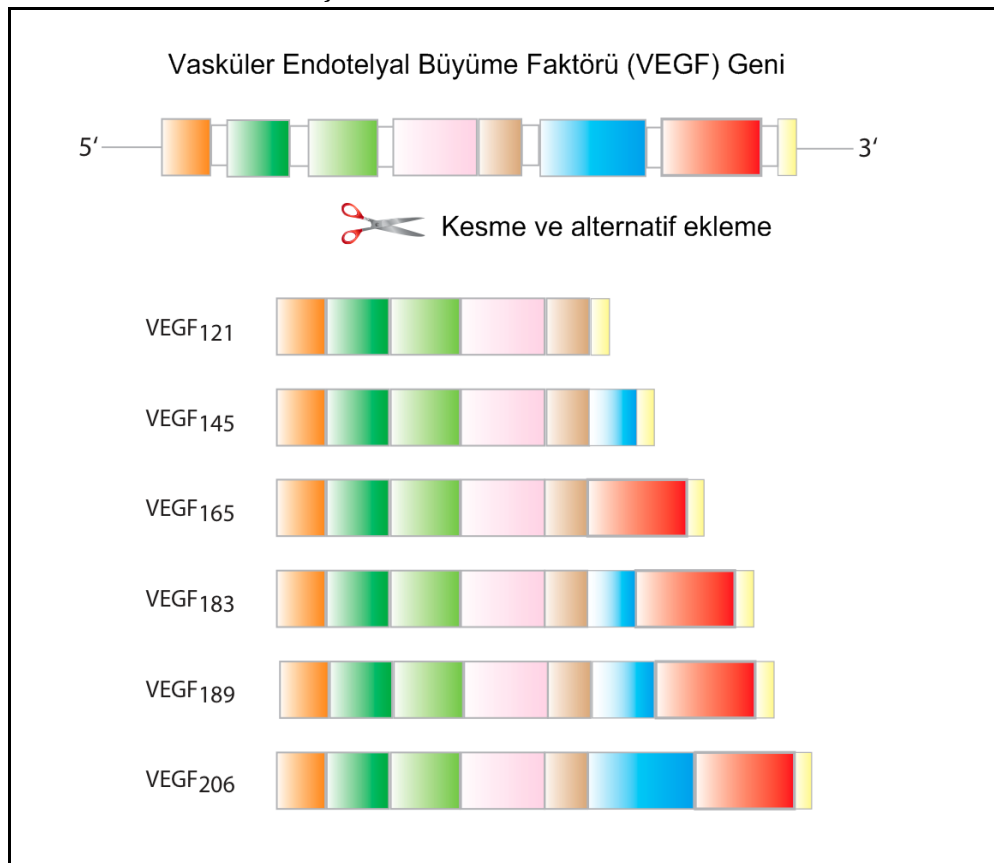
2.3. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF):

VEGF; arterler, venler ve lenfatiklerden köken alan mikrovasküler ve makrovasküler endotelyal hücreler için potent bir mitojendir. Fakat diğer hücre tipleri için sürekli ve yoğun bir mitojenik aktivitesi yoktur. VEGF adlandırması, bu sınırlı hedef hücre spesifitesinin vurgulanması amacıyla önerilmiştir (75).

Vasküler Permeabilite Faktörü (VPF) veya vaskülotropin olarak da bilinen VEGF, 45 kDa'luk homodimerik bir glikoproteindir. VEGF, heparin bağlayıcı glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır (74).

VEGF'nin A, B, C, D, E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ ve VEGF₁₄₅ gibi izoformları bulunmaktadır (Şekil II). Bu izoformlar, moleküler kütle ve hücre yüzeyi heparan sülfat proteoglikanlarına tutunma gibi biyolojik özellikleri açısından farklıdırlar (74, 76).

Şekil II: VEGF İzofomları



VEGF₁₂₁, heparine bağlanmayan serbest solubl proteindir. VEGF₁₆₅, predominant izoformudur, kısmen hücre yüzeyi ve ekstraselüler matrikse bağlı kalan heparin bağlayıcı temel solubl homodimerdir.

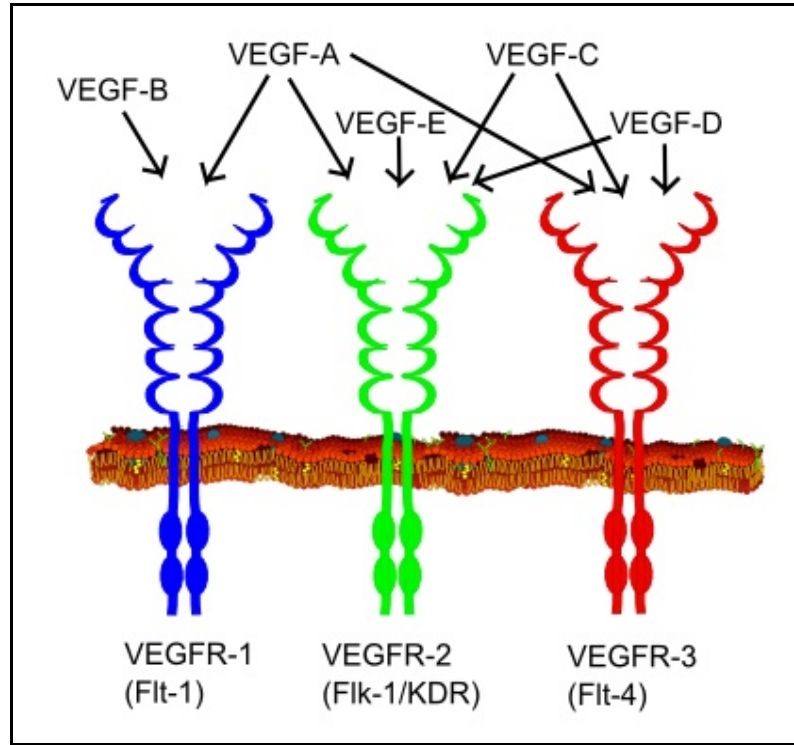
Ekstrasellüler matriksin heparin içeren proteoglikanlarına büyük oranda bağlı bulunmaları ve sınırlı sayımları nedeniyle VEGF₁₄₅, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ izoformları dolaşımda çok az miktarda bulunurlar. Anjiyogenez oluşturmada en etkili izoformları, VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅'dir (77).

Patolojik durumlarda tüm dokular VEGF üretebilir. Normal dokularda ise aktive makrofajlar, keratinositler, renal glomerüller ve mezengial hücreler, embriyonik fibroblastlar gibi birçok hücrede VEGF ekspresyonu gösterilmiştir (74).

VEGF, biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir (Şekil III):

1. VEGFR-1 : Flt-1 (fms-like tyrosine kinase-1)
2. VEGFR-2 : KDR/Flk-1 (kinase domain region/fetal liver kinase-1)
3. VEGFR-3 : Flt-4 (fms-like tyrosine kinase-4)

Şekil III: VEGF Reseptörleri



Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörlerden VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücreleri üzerinde bulunurken, VEGFR-3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır. Ayrıca VEGFR-1, trofoblast hücreleri, monositler ve renal mezengial hücrelerden; VEGFR-2, hematopoetik kök hücreler, megakaryositler ve retinal progenitor hücrelerden de eksprese edilebilmektedir (75, 76, 78).

VEGF reseptörlerinin hipoksiye yanıt olarak üretimi (VEGF üretiminden daha az olmak üzere) artar. VEGF'nin antiapoptotik ve mitotik fonksiyonları VEGFR-2 aracılığıyla gerçekleştirilir. VEGFR-1'in uyarılmasının bu yanıtları oluşturmamasının sebebi tam olarak açıklanamamıştır (76).

Endotel hücreleri, VEGFR'lerinden daha küçük kütleye sahip "*neuropilin-1*" adında bir reseptör daha içerirler. Bir çalışmada, neuropilin-1 eksprese eden hücrelerde, VEGF₁₆₅'in VEGFR-2'e daha etkin olarak bağlandığı gösterilmiştir (81). Neuropilin-1, VEGF₁₆₅'in VEGFR-2'e bağlanması için bir ko-reseptör görevi görür. Bu durum, VEGF₁₆₅'in VEGF₁₂₁'den daha potent mitojen ve migratuar etki göstermesinin sebebi olabilir (76, 80).

VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz C, fosfoinositol-3 kinaz ve rasGTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile eder. Bu aktivasyon, anjiogenezin ilk basamağında kan damarları basal membranın yıkılması için gerekli olan proteazların üretimi, anjiogenez için gerekli spesifik integrinlerin ekspresyonu ve sonunda hücre proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyonu ile sonuçlanır (76, 79).

2.3.1. VEGF Sentezinin Regülasyonu:

VEGF gen ekspresyon regülasyonunda birçok mekanizmanın etkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında gerek in vivo, gerek in vitro olarak oksijen basıncı çok büyük bir rol oynar (75).

Normal ve transforme edilmiş hücre kültürlerinde, düşük oksijen basıncına maruz kalmakla VEGF mRNA ekspresyonunun hızlı bir şekilde ve reversibl olarak indüklendiği gösterilmiştir (75, 83).

Başta hipoksi etkisiyle olmak üzere, düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stres durumlarında ortamda düzeyi hızla artan HIF-la VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır (84).

Domuz myokardiumunda, sol ön inen koroner arterin oklüzyonuna bağlı olarak oluşan iskeminin, VEGF RNA seviyelerinde dramatik bir artışla sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu durum, myokardial iskemiye takiben spontan revaskülarizasyona, VEGF'nin aracılık edebileceğini öngörür (75).

VEGF üretimi, anjiyogenez üzerine indirekt olarak etki gösteren başka faktörler tarafından da düzenlenir. Diğer büyüme faktörleri, sitokinler ve gonadotropinler anjiyogenezi direkt olarak değil, VEGF ekspresyonu üzerine yaptıkları etkilerle indirekt olarak etkiler. Bu yolla VEGF üretimini artırabilen faktörler: FGF-4, PDGF, TNF- α , KGF, IGF-I, IL-1b ve IL-6'dır. IL-10 ve IL-13 gibi bazı sitokinler VEGF salınımını inhibe edebilir (76).

VEGF üretiminin düzenlenmesi üzerine hormonal etkilerin de olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Östrojenler, progesterinler ve testosteronun VEGF-A ekspresyonunu hücre kültür çalışmalarında artırdığı ile ilgili veriler yayınlanmıştır (85).

2.3.2. VEGF'nin Biyolojik Etkileri:

VEGF, sistemik ve pulmoner dolaşımdaki vasküler büyümeyi düzenleyen, potent bir endotel hücre mitojeni ve proanjiyogenik bir ajandır (82).

VEGF'nin in vitro modellerde üç boyutlu olarak anjiyogenezi başlattığı gibi; civciv koryoallantoik membranı, tavşan korneası, primat irisi ve tavşan kemiği gibi in vivo modellerde de güçlü anjiyogenik cevaba neden olduğu gösterilmiştir (75).

VEGF, temel anjiyogenik faktör olma özelliği yanında; VEGF'e maruz kalan damarlarda endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler permeabilityyi artırır. Dvora ve arkadaşları, tümörler ve yara iyileşmesi ile ilgili anjiyogenezde, VEGF'nin mikrovasküler permeabilityyi artırması yoluyla, plazma protein sızıntısını başlattığını ileri sürmüşlerdir. Bu etki, endotel ve tümör hücre büyümesi için bir substrat olan ekstrasvasküler fibrin jel oluşumu ile sonuçlanacaktır (75, 86).

VEGF'nin vasküler endotel üzerine bir başka etkisi; heksos transportunun uyarılmasıdır. Sığır aortik endotelial hücrelerinin VEGF'e maruz bırakılması, heksos transportunda anlamlı bir artışla sonuçlanmıştır. Bu etki, endotelial hücre proliferasyonu veya inflamasyon sürecinde artmış enerji ihtiyacının karşılanması ile ilgili olabilir (75).

Son zamanlarda VEGF'nin endotelial hücrelerdeki VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) ve ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule) ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Bu uyarı, aktive olmuş doğal öldürücü (NK) hücrelerin endotel hücreleri üzerine adezyonuyla sonuçlanabilir (75).

VEGF'nin bazı kan hücreleri üzerine de düzenleyici etkileri vardır. VEGF'nin monosit kemotaksisini uyarabileceği, dendritik hücreler gibi profesyonel antijen sunucu hücrelerin matürasyonu üzerine inhibitör bir etkisi olabileceği ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Özellikle dendritik hücre matürasyonunu engelleyici etki; VEGF'nin immun cevap uyarısını baskılayarak tümör büyümesini uyarması anlamına gelen "*provokatif hipotez*"in gelişmesine yol açmıştır (75).

VEGF, bilinci açık deney sıçanlarına intravenöz yolla uygulandığında kardiyak debide bir azalma ile geçici bir taşikardi ve hipotansiyon oluşturur. İn vitro hayvan modellerinde ise, doza bağımlı bir tarzda vazodilatasyonu indükler. Bu etkiler, primer olarak endotelial hücre kaynaklı nitrik oksit (NO) aracılığıyla gerçekleşiyor gibi görünmektedir. Ancak bu hemodinamik etkiler, yalnızca VEGF'e mahsus değildir. FGF gibi diğer anjiyogenik faktörler de, NO ilişkili vazodilatasyon ve hipotansiyonu uyarıyor olabilir (75).

VEGF, endotel hücreleri için migratuar özelliği yanı sıra; hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan MMPs (matriks metalloproteinazlar) ile u-PA (ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü) ve t-PA (doku tip plazminojen aktivatörü)'nin salınımını da uyarır. Böylelikle invazyon ve metastazı da kolaylaştırır (75).

Anjiyogenik büyüme faktörleri arasında üzerinde en çok durulan faktör olan VEGF'nin gerek farklı tümöral patolojilerle, gerekse non-tümöral romatoid artrit ve osteoartrit gibi romatolojik hastalıklarla, kardiyovasküler iskemik olaylarla, periferel damar hastalıklarıyla, diabetle, endometriozis, preeklampsi ve ovarian hiperstimülasyon

sendromu gibi jinekolojik patolojilerle ilişkisi üzerinde son yıllarda çokça durulmaktadır (85).

Kronik bir hipoksi tablosu oluşturan konjenital kalp hastalıkları ile VEGF düzeylerinde meydana gelmesi muhtemel değişikliğin araştırılması, bu hastalık grubunda anjiyogenik bir değişimin tanımlanmasını ve buna dayalı takip ve tedavi protokollerinin geliştirilmesini sağlayabilir.

2.3.3. Anjiyogenez:

Embriyonik ve postembriyonik dönemde dolaşım sisteminin gelişmesi ve sürekliliği için yem damar oluşumu gereklidir. Embriyonik dönemde görülen ve kök hücrelerinin farklılaşmasından meydana gelen yeni kan damarı oluşumu '*vaskülogenez*' olarak adlandırılır (70). *Anjiyogenez* ise; varolan vaskülarite üzerinden yeni kan damarlarının büyüme ve gelişmesidir (71).

Anjiyogenez terimi ilk kez 1935'te Hertig tarafından plasentadaki kan damarı gelişimini tanımlamak için kullanılmıştır. Normal gelişim süreci, yara iyileşmesi, menstrüel siklusu oluşturan endometrial değişiklikler gibi çeşitli fizyolojik olayların gelişimiyle ilişkili olan anjiyogenez; başta neoplastik hastalıklar olmak üzere kollajen doku hastalıkları, retinopatiler, psöriazis, iskemik kalp hastalığı gibi çeşitli patolojik durumlarda da kritik öneme sahiptir (72, 73).

Kesin mekanizmalar tümüyle anlaşılamamış olsa da; patolojik anjiyogenez basamakları kısaca şöyledir:

- Patolojik duruma maruz kalan dokudan anjiyogenik büyüme faktörlerinin üretimi ve salınımı. Anjiyogenik büyüme faktörleri içinde en önemlisi ve en çok üzerinde durulanı VEGF 'dir (74).
- Anjiyogenik büyüme faktörlerinin, varolan kan damarları endotel hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanması
- Aktive olmuş endotel hücrelerden ekstrasellüler proteolizisi sağlayacak enzimlerin üretimi ve salınımı. Ekstrasellüler proteolizise pek çok enzim sistemi katılıyor olsa da; çoğu iki enzim ailesinden birisine aittir:

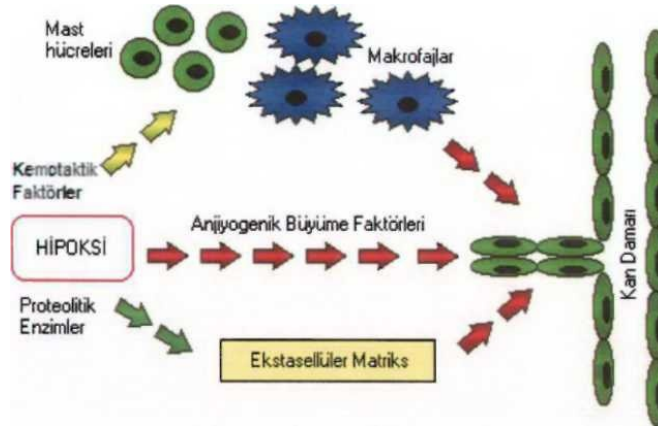
1. Serin proteazlar

2. MMP'ler (Matriks Metalloproteinazlar)

- Bazal membranın ve ekstrasellüler matriksin yıkımı
- Aktive olmuş endotel hücrelerinin, fibroblastlar, monositler, trombositler, mast hücreleri ve nötrofillerin salgıladığı kemotaktik faktörlerin etkisi altında anjiyogenezin gerekli olduğu sahaya göç etmesi
- Endotel hücrelerinin proliferasyonu ve vasküler lümen oluşturmak üzere diferansiasyonu
- Yeni oluşan vasküler yapının düz kas hücreleri ve perisitlerle desteklenmesi ve stabilize edilmesi (73).

Anjiyogenez, hipoksi veya iskemiye cevap olarak hızla başlar. Myokard dokusundaki anjiyogenez sonrası kolleteral kan damarı oluşumunun tahmini mekanizması şöyledir: Koroner blokaj alanındaki endotelial hücreler daha az kan akımı ve daha az $Ch'e$ maruz kaldıklarında oluşan hipoksi, bu hücrelerde HIF-la'nın birikmesine yol açar. HIF-la, VEGF ekspresyonunu uyarır. Bu da epitel hücrelerdeki VEGF reseptörleriyle etkileşime girerek bölünmelerini uyarır ve kollateral kan damarı oluşumuna yol açar (73) (Şekil 4).

Şekil IV: Hipoksi Etkisiyle Anjiyogenez Oluşumu



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubumuz 01.12.2007 – 31.03.2008 tarihleri arasında T.C.S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 34 gebelik haftası (GH) ve altında doğan 58 prematüre bebekten oluşturuldu. Gebelik yaşı son adet tarihine ve Ballard skorlamasına göre hesaplandı. Major anomalisi olan bebekler, çoğul gebeliklerden doğan bebekler, plasenta ablasyonu veya plasenta previya nedeniyle doğumdan önce kanaması olan annelerden doğan bebekler ile SGA, diyabetik anne bebeği tanımlı bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için T.C.S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nin onayı alındı. Araştırmanın bütçesi Türk Pediatri Kurumu tarafından karşılandı. Çalışmaya alınan bebeklerin ailesi çalışmaya hakkında bilgilendirildi ve gönüllü onam formu imzalatıldı.

Olguların gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, kordon kanı kan sayımı değerleri ve VEGF düzeyleri, PDA, RDS ve İVK varlığı, hastanede yatış süreleri, eksitus oranları çalışma parametresi olarak belirlendi.

Kan örneği olarak kullanılan kordon kanı doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinden oluşturuldu. Alınan örnekler hemogram ve biyokimya tüplerine aktarıldı. Tam kan sayımı ve retikülosit sayımı örnek alınımından sonra en geç 2 saat içinde yapıldı. Tam kan sayımı ve retikülosit sayımı için otomatik olarak ölçüm yapan ABX Pentra 120 (Diamond Diagnostics, USA) cihazı kullanıldı.

VEGF ölçümü için gerekli serumlar ayrılarak daha sonra toplu biçimde çalışılmak üzere -80 C°'de saklamaya alındı. Ölçümün yapılacağı gün saklamaya alınan serum örnekleri oda ısısında çözülmeye bırakıldı ve serum örneği tamamen sıvı hale geldiğinde ölçümler yapıldı. Ölçümler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. VEGF ölçümü için Biosource firmasının human VEGF ELISA kiti (hVEGF, Katalog No: KHG0111) kullanıldı. Kullanılan kitin ölçüm sınırları 23,4 pg/ml ile 1500 pg/ml aralığında idi. Duyarlılığı ise < 5 pg/ml idi.

Tüm olgulara postnatal 3. günlerinde pediatrik kardiyolog tarafından hasta başında ekokardiyografik inceleme yapıldı ve patent duktus arteriyozus varlığı değerlendirildi. PDA kriteri olarak; 1,5 mm ve üstü duktus genişliği, sol atrium / aort çapı oranı $> 1,4$ ve duktal şant varlığı araştırıldı.

Doğumu takiben solunum sıkıntısı gözlenen olgular akciğer grafisi ile değerlendirilerek RDS varlığı araştırıldı. Solunum sıkıntısına yol açan sepsis, pnömoni ve diğer nedenler dışlandı.

Tüm olgularda transfontanel kraniyal ultrasonografi ile İVK varlığı araştırıldı. Tüm evrelerdeki İVK varlığı çalışma kapsamına alındı.

Olgular gebelik yaşına (< 32 GH ve ≥ 32 GH), doğum ağırlığına (< 1500 g ve ≥ 1500 g), PDA, RDS ve İVK varlığına göre ayrı ayrı gruplanarak incelendi.

Gruplar arasındaki VEGF düzeyleri, PDA, RDS ve İVK oranları, hastanede yatış süresi, cinsiyet ve eksitus oranları istatistiksel olarak incelendi.

Tanı testi performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için en yaygın kullanıma sahip olan yöntem Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisidir. Klinik çalışmalarda sürekli sayıların kullanıldığı ölçümlerde olguları ayırma (hasta/sağlam), çözümlmeyi karmaşık hale getirmekte ve hata olasılığını yükseltmektedir. Sonuçta, klinik şartlara bağlı olarak tanı testinin optimum etki noktası değişmektedir. Bu çerçevede seçilen farklı eşik değerleri için bulunan farklı sensitivite-spesifite karakterlerine bağlı ara seçenekler belirlenerek, ROC eğrileri oluşturulmuştur. ROC eğrisinin oluşturulacağı koordinat sisteminin düşey ekseninde tanı testinin gerçek pozitif değeri (sensitivite), yatay ekseninde ise yanlış pozitif değeri (1-spesifite) yer alır. Tanı testi ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya (yüksek duyarlılık bölgesi) ve sola (düşük yanlış pozitif oranı bölgesi) doğru kayar. Böylece, bir tanı testi için ROC altında kalan alan etkinlik düzeyine bağlı olarak 0.50 ile 1.00 arasında değerler alabilecektir. Bu alan ne kadar büyükse, tanı testi o denli ayırım yeteneğine sahip olacaktır. Bu alan 0.975 ve daha üzerinde ise mükemmel sayılmaktadır (100, 101).

İstatistiksel değerlendirme için aritmetik ortalama yöntemi, standart deviasyon, Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi, ROC eğrisi ve Pearson korelasyon metodu kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına toplam 58 olgu dahil edildi. Olguların ortalama doğum ağırlığı 1619 ± 476 g (660-2390 g), ortalama gebelik haftası $31,3 \pm 2,5$ hafta (25-34 hafta) idi. Olguların 31'i (%53,4) kız, 27'si (%46,6) erkek cinsiyetti. Doğum şekli 16 olguda (%27,6) spontan vajinal, 42 olguda (%72,4) ise sezaryen idi (Tablo I).

Tablo I: Olguların Genel Özellikleri

		n	
Cinsiyet	Kız	31	%53,4
	Erkek	27	%46,6
Doğum Ağırlığı		1619 ± 476 g	660 – 2390 g
Gebelik Haftası		$31,3 \pm 2,5$ hafta	25 – 34 hafta
Doğum Şekli	Vajinal	16	%27,6
	Sezaryen	42	%72,4

Olgular doğum ağırlığına göre 1500 g'ın altında (Grup I) ve üstünde (Grup II) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı.

Grup I (< 1500 g)'deki toplam 20 olgunun ortalama doğum ağırlığı 1060 ± 227 g (660-1450 g), ortalama gebelik yaşı $28,9 \pm 2,3$ hafta, erkek cinsiyet oranı %50 idi. Ortalama VEGF düzeyi $240,8 \pm 203,7$ (24,7-658,3) pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 10 (%50), RDS'li olgu sayısı 14 (%70), İVK'lı olgu sayısı 11 (%55,0), ortalama yatış süresi $31,7 \pm 25,3$ (4-85) gün idi. Olguların 5'i (%25) eksitus, 15'i (%75) taburcu oldu (Tablo II).

Grup II (≥ 1500 g)'deki toplam 38 olgunun ortalama doğum ağırlığı 1913 ± 255 g (1510-2390 g), ortalama gebelik yaşı $32,7 \pm 1,3$ hafta, erkek cinsiyet oranı %44,7 idi. Ortalama VEGF düzeyi $470,8 \pm 302,1$ pg/ml (23,7-1152,0 pg/ml), PDA'lı olgu sayısı 3 (%7,9), RDS'li olgu sayısı 6 (%15,8), ortalama yatış süresi $7,8 \pm 6,4$ (2-38) gün idi. İVK'lı olgu yoktu. Olguların tümü (%100) taburcu oldu (Tablo II).

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; cinsiyet dağılımı arasında anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında PDA, RDS ve İVK sıklıkları, eksitus oranı, VEGF düzeyi ve yatış süresi parametrelerinde istatistiksel farklılık bulundu ($p<0,05$) (Tablo II).

Tablo II: Doğum Ağırlığına Göre Grupların Özellikleri

	Grup I (< 1500 g)		Grup II (≥ 1500 g)		p
Olgu Sayısı	20	%34,4	38	%65,6	
Erkek Cinsiyet (n, %)	10	%50,0	17	%44,7	0,785
PDA (n, %)	10	%50,0	3	%7,9	0,001*
RDS (n, %)	14	%70,0	6	%15,8	$<0,001^*$
İVK (n, %)	11	%55,0	0	%0,0	$<0,001^*$
Eksitus (n, %)	5	%25,0	0	%0,0	$<0,001^*$

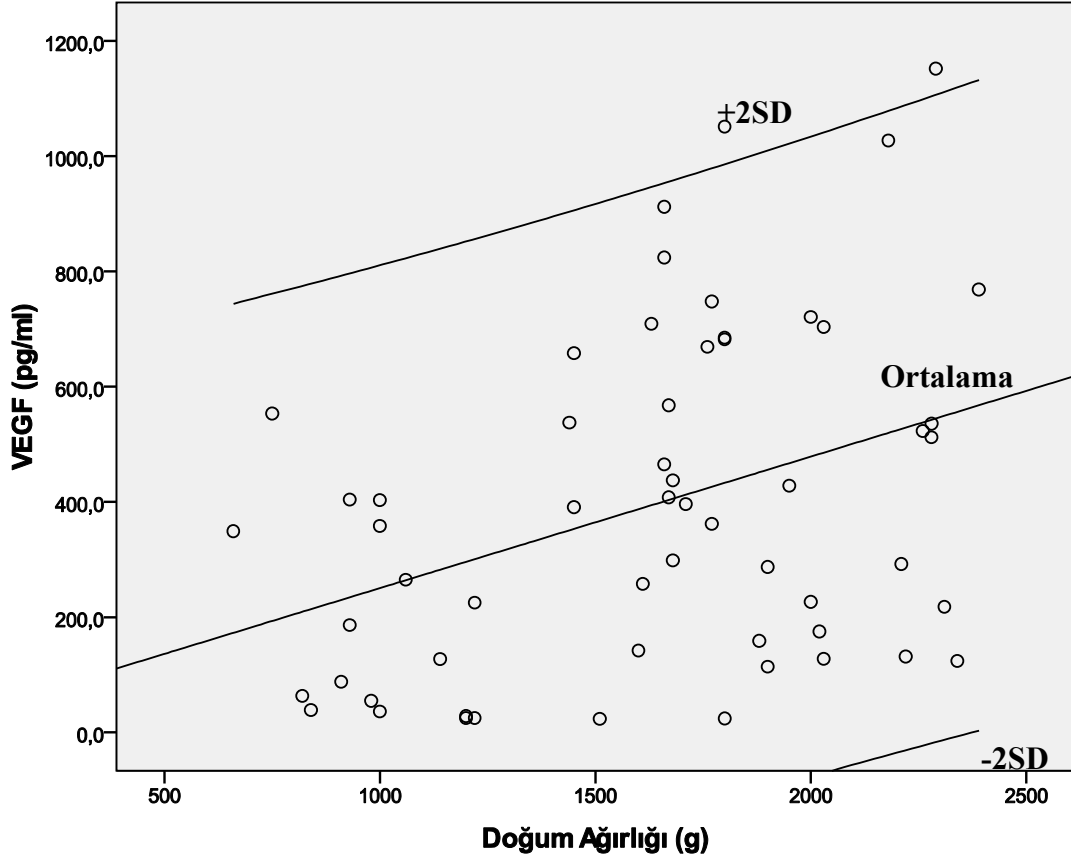
* Anlamlı istatistiksel veri (Ki kare testi, $p<0,05$)

	Grup I (< 1500 g)	Grup II (≥ 1500 g)	p
Doğum Ağırlığı (g) (ort \pm SD)	1060 \pm 227 (660 – 1450)	1913 \pm 255 (1510 – 2390)	
VEGF (pg/ml) (ort \pm SD)	240,8 \pm 203,7	470,8 \pm 302,1	0,004*
Yatış Süresi (gün) (ort \pm SD)	31,7 \pm 25,3	7,8 \pm 6,4	$<0,001^*$

* Anlamlı istatistiksel veri (Mann-Whitney U testi, $p<0,05$)

Olguların VEGF düzeyleri ile doğum ağırlığı ilişkisi değerlendirildi. Doğum ağırlığı arttıkça VEGF düzeylerinde artış (pozitif korelasyon) olduğu gözlemlendi (Şekil V). Pearson metodu ile değerlendirildiğinde ($r=0,373$ ve $p=0,004$) aradaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Şekil V: Doğum Ağırlığına Göre VEGF Dağılımı



Olgular gebelik yaşına göre 32 GH'nin altında (Grup I) ve üstünde (Grup II) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı.

Grup I (< 32 GH)'deki toplam 25 olgunun ortalama doğum ağırlığı 1223 ± 405 (660-2310) g, erkek cinsiyet oranı %56,0 idi. Ortalama VEGF düzeyi $267,9 \pm 225,2$ (23,7-709,0) pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 9 (%36,0), RDS'li olgu sayısı 16 (%64,0), İVK'lı olgu sayısı 10 (%40,0), ortalama yatış süresi $27,2 \pm 24,5$ gün idi. Olguların 5'i (%20,0) eksitus, 20'si (%80,0) taburcu oldu (Tablo III).

Grup II (≥ 32 GH)'deki toplam 33 olgunun ortalama doğum ağırlığı 1919 ± 257 (1440-2390) g, erkek cinsiyet oranı %39,4 idi. Ortalama VEGF düzeyi $485,1 \pm 304,7$ (24,3-1152,0) pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 4 (%12,1), RDS'li olgu sayısı 4 (%12,1), İVK'lı olgu sayısı 1 (%3,0), ortalama yatış süresi $7,7 \pm 6,6$ gün idi. Olguların tümü (%100) taburcu oldu (Tablo III).

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; VEGF düzeyleri, PDA, RDS,ve İVK sıklığı, eksitus oranı ve yatış süresi parametrelerinde istatistiksel farklılık bulundu

($p < 0,05$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo III).

Tablo III: Gebelik Yaşına Göre Grupların Özellikleri

	Grup I (< 32 GH)		Grup II (≥ 32 GH)		p
Olgu Sayısı	25	%43,1	33	%56,9	
Erkek Cinsiyet (n, %)	14	%56,0	13	%39,4	0,289
PDA (n, %)	9	%36,0	4	%12,1	0,033*
RDS (n, %)	16	%64,0	4	%12,1	$< 0,001$ *
İVK (n, %)	10	%40,0	1	%3,0	$< 0,001$ *
Eksitus (n, %)	5	%20,0	0	%0,0	0,012*

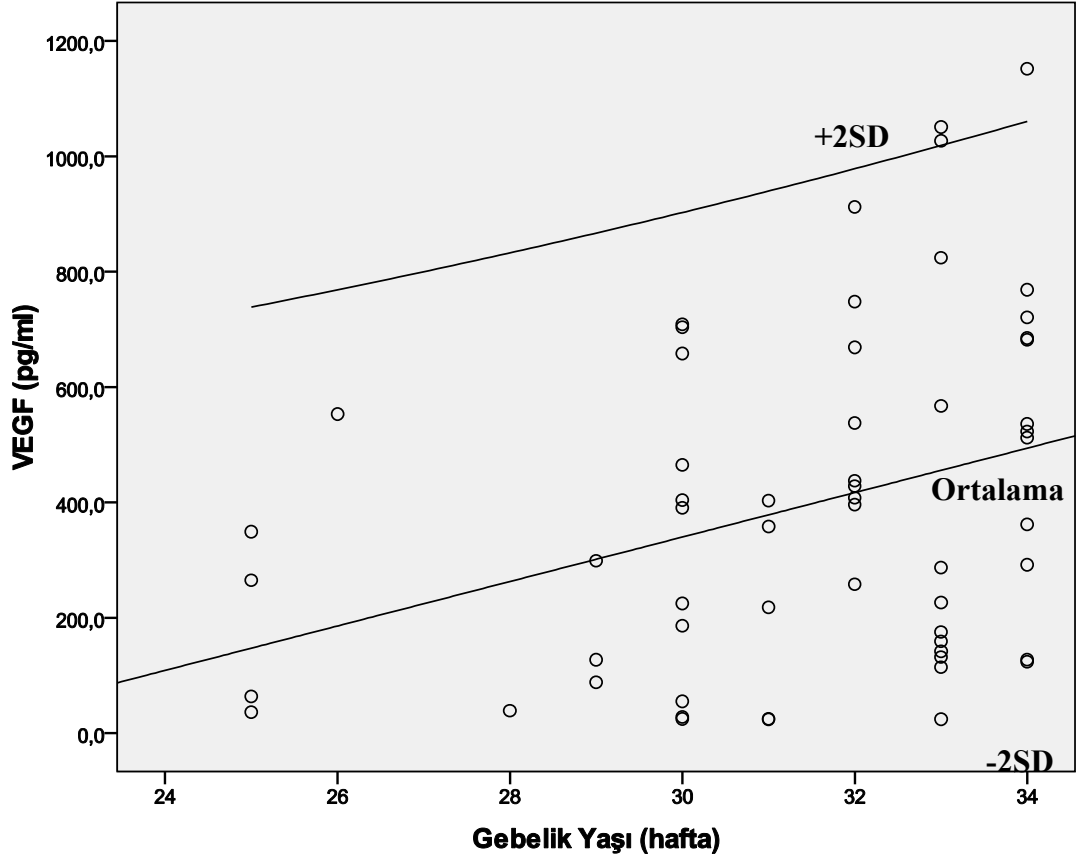
* Anlamli istatistiksel veri (Ki kare testi, $p < 0,05$)

	Grup I (< 32 GH)	Grup II (≥ 32 GH)	p
Doğum Ağırlığı (g) (ort \pm SD)	1223 \pm 405	1919 \pm 257	
VEGF (pg/ml) (ort \pm SD)	267,9 \pm 225,2	485,1 \pm 304,7	0,005*
Yatış Süresi (gün) (ort \pm SD)	27,2 \pm 24,5	7,7 \pm 6,6	$< 0,001$ *

* Anlamli istatistiksel veri (Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$)

Olguların VEGF düzeyleri ile gebelik yaşı ilişkisi değerlendirildi. Gebelik yaşı arttıkça VEGF düzeylerinde artış (pozitif korelasyon) olduğu gözlemlendi (Şekil VI). Pearson metodu ile değerlendirildiğinde ($r=0,331$ ve $p=0,011$) aradaki ilişki anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Şekil VI: Gebelik Yaşına Göre VEGF Dağılımı



Tüm olguların hematolojik parametreleri ve aralarındaki korelasyonlar Pearson metodu ile değerlendirildi. VEGF ile doğum ağırlığı, gebelik yaşı, Hb düzeyi ve trombosit sayıları arasında; doğum ağırlığı ile Hb düzeyi ve trombosit sayıları arasında; gebelik yaşı ile Hb düzeyi arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($p < 0,05$) (Tablo IV). Parsiyel korelasyon metodu ile gebelik haftası kontrol değişkeni olarak kullanıldığında VEGF'nin Hb ($r = 0,206$, $p = 0,124$) düzeyleri ile olan korelasyon ilişkisi anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Bu durum VEGF'nin gebelik yaşı ile ilişkisinin Hb düzeylerinde dolaylı olarak korelasyon saptanmasına yol açtığı şeklinde yorumlandı.

Tablo IV: Hematolojik Parametreler Ve Korelasyonlar

		VEGF	Doğum Ağırlığı	Gebelik Yaşı	Hb	Lökosit	Trombosit	Retikülosit
VEGF	r		0,373*	0,331*	0,356*	-0,008	0,468*	0,079
	p		0,004	0,011	0,006	0,953	<0,001	0,554
Doğum Ağırlığı	r	0,373*		0,804*	0,447*	0,061	0,344*	-0,129
	p	0,004		<0,001	<0,001	0,649	0,008	0,336
Gebelik Yaşı	r	0,331*	0,804*		0,597*	-0,091	0,117	-0,035
	p	0,011	<0,001		0,000	0,495	0,375	0,793
Hb	r	0,356*	0,447*	0,597*		-0,170	0,081	-0,020
	p	0,006	<0,001	0,000		0,203	0,548	0,880
Lökosit	r	-0,008	0,061	-0,091	-0,170		-0,100	-0,071
	p	0,953	0,649	0,495	0,203		0,455	0,596
Trombosit	r	0,438*	0,344*	0,117	0,081	-0,100		0,115
	p	0,000	0,008	0,375	0,548	0,455		0,389
Retikülosit	r	0,079	-0,129	-0,035	-0,020	-0,071	0,115	
	p	0,554	0,336	0,793	0,880	0,596	0,389	

* Anlamli istatistiksel korelasyon (Pearson korelasyon)

Olgular PDA varlığına göre PDA(+) ve PDA(-) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı (Tablo V, Şekil VII-VIII).

PDA(+) gruptaki toplam 13 olgunun (olguların %22,4'ü) ortalama doğum ağırlığı 1228 ± 393 (660-1880) g, ortalama gebelik yaşı $29,62 \pm 2,96$ (25-33) hafta, erkek cinsiyet oranı %38,5 idi. Ortalama VEGF düzeyi $240,4 \pm 189,8$ (24,3-537,6) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 8 (%61,5), İVK'lı olgu sayısı 7 (%53,8), ortalama yatış süresi $25,9 \pm 28,4$ gün idi. Olguların 4'ü (%30,8) eksitus, 9'u (%69,2) taburcu oldu (Tablo V).

PDA(-) gruptaki toplam 45 olgunun (olguların %77,6'ü) ortalama doğum ağırlığı 1732 ± 440 (750-2390) g, ortalama gebelik yaşı $31,84 \pm 2,15$ (25-34) hafta, erkek cinsiyet oranı %48,9 idi. Ortalama VEGF düzeyi $435,1 \pm 303,2$ (23,7-1152,0) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 12 (%26,7), İVK'lı olgu sayısı 4 (%8,9), ortalama yatış süresi $13,2 \pm 14,9$ gün idi. Olguların 1'i (%2,2) eksitus, 44'ü (%97,8) taburcu oldu (Tablo V).

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; cinsiyet dağılımı anlamsız ($p>0,05$), doğum ağırlığı, gebelik yaşı, VEGF düzeyi, yatış süresi, RDS varlığı ve eksitus oranları anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo V).

Tablo V: PDA Varlığına Göre Olguların Özellikleri

	PDA(+) Olgu Grubu	PDA(-) Olgu Grubu	p
Olgu Sayısı (n, %)	13 (%22,4)	45 (%77,6)	
Erkek Cinsiyet (n, %)	5 (%38,5)	23 (%48,9)	0,546
RDS (n, %)	8 (%61,5)	12 (%26,7)	0,043*
İVK (n, %)	7 (%53,8)	4 (%8,9)	0,001*
Eksitus (n, %)	4 (%30,8)	1 (%2,2)	0,007*

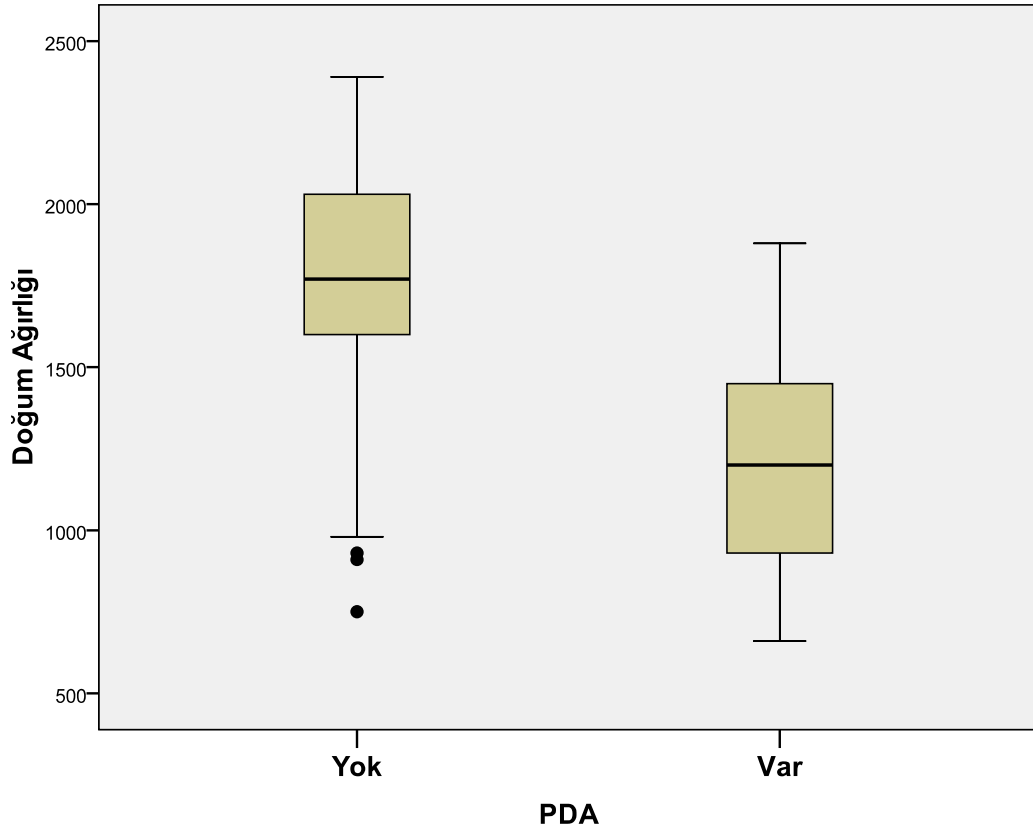
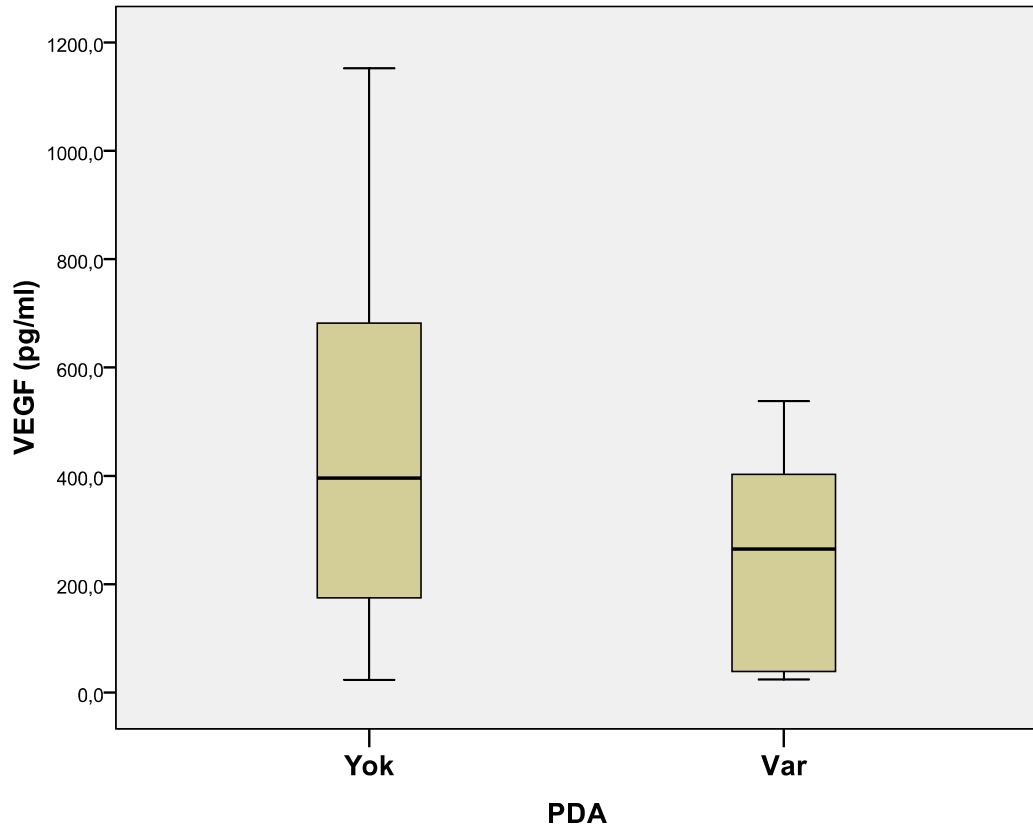
* Anlamlı istatistiksel veri (Ki kare testi)

Tablo V: PDA Varlığına Göre Olguların Özellikleri

	PDA(+) Olgu Grubu	PDA(-) Olgu Grubu	p
Doğum Ağırlığı (ort, SD)	1228 ± 393	1732 ± 440	0,001*
Gebelik Haftası (ort, SD)	29,62 ± 2,96	31,84 ± 2,15	0,009*
VEGF (pg/ml, ort, SD)	240,4 ± 189,8	435,1 ± 303,2	0,038*
Yatış Süresi (gün, ort, SD)	25,9 ± 28,4	13,2 ± 14,9	0,374

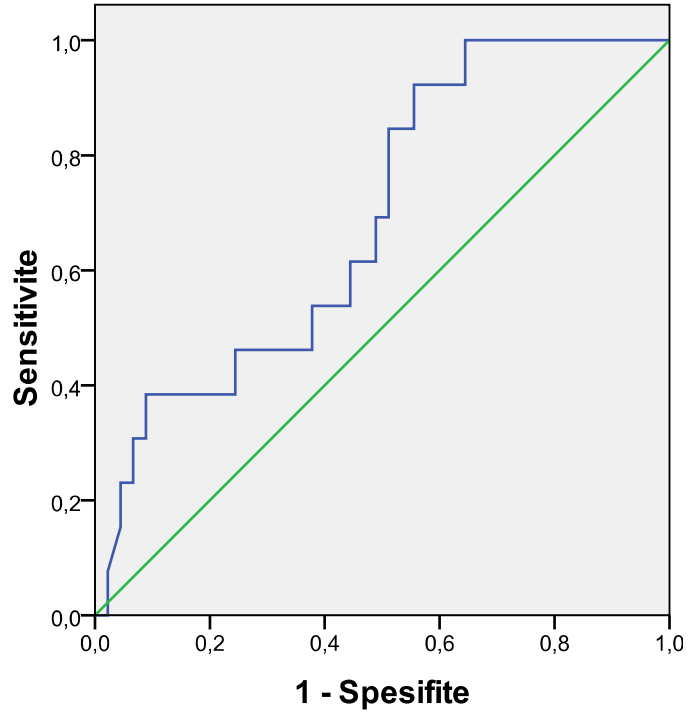
* Anlamlı istatistiksel veri (Mann-Whitney U testi)

PDA (+) ve PDA (-) gruplar arasında doğum ağırlığı ve VEGF dağılımları arasında anlamlı fark mevcuttu (Şekil VII-VIII).

Şekil VII: PDA Varlığına Göre Doğum Ağırlığı Dağılımı**Şekil VIII: PDA Varlığına Göre VEGF Dağılımı**

PDA'lı olgu grubu ile VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğundan sonra eşik (cutoff) VEGF değerinin ve bu değer PDA'yı öngörmeye yönelik spesifite ve sensitivite değerlerinin bulunması amacıyla ROC eğrisi (Şekil IX) çizildi ve eğrinin altındaki alan 0,690 olarak bulundu. Bu değere karşılık gelen eşik VEGF değeri 393,35 pg/ml olarak baz alındığında testin PDA'yı öngörme sensitivitesi %69,2 ve spesifitesi %51,1 olarak hesaplandı (Tablo VI-VII).

Şekil IX: PDA ve VEGF İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi



Tablo VI: ROC Eğrisinin Altındaki Alan (PDA-VEGF Test Değişkeni İçin)

Alan	Standart Hata	p	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0,690	0,077	0,38	0,538	0,841

Tablo VII: PDA için VEGF Eşik, Sensitivite ve Spesifite Değerleri

VEGF Eşik Değeri	393,35 pg/ml
Sensitivite	%69,2
Spesifite	%51,1

Olgular RDS varlığına göre RDS(+) ve RDS(-) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı (Tablo VIII, Şekil X-XI).

RDS(+) gruptaki toplam 20 olgunun (olguların %34,5'i) ortalama doğum ağırlığı 1230 ± 401 (660-2030) g, ortalama gebelik yaşı 29,10 ± 2,61 (25-33) hafta, erkek cinsiyet oranı %70,0 idi. Ortalama VEGF düzeyi 224,4 ± 198,9 (24,7-703,8) pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 8 (%40,0), İVK'lı olgu sayısı 9 (%45,0), ortalama yatış süresi 26,9 ± 25,1 gün idi. Olguların 5'i (%25,0) eksitus, 15'i (%75,0) taburcu oldu (Tablo VIII).

RDS(-) gruptaki toplam 38 olgunun (olguların %65,5'i) ortalama doğum ağırlığı 1824 ± 378 (930-2390) g, ortalama gebelik yaşı 32,53 ± 1,43 (30-34) hafta, erkek cinsiyet oranı %34,2 idi. Ortalama VEGF düzeyi 479,4 ± 296,6 (23,7-1152,0) pg/ml, PDA'lı olgu sayısı 5 (%13,2), İVK'lı olgu sayısı 2 (%5,3), ortalama yatış süresi 10,4 ± 12,4 gün idi. Olguların tamamı taburcu oldu (Tablo VIII).

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tüm faktörler (cinsiyet dağılımı, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, VEGF düzeyi, yatış süresi, PDA varlığı ve eksitus oranları) anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo VIII).

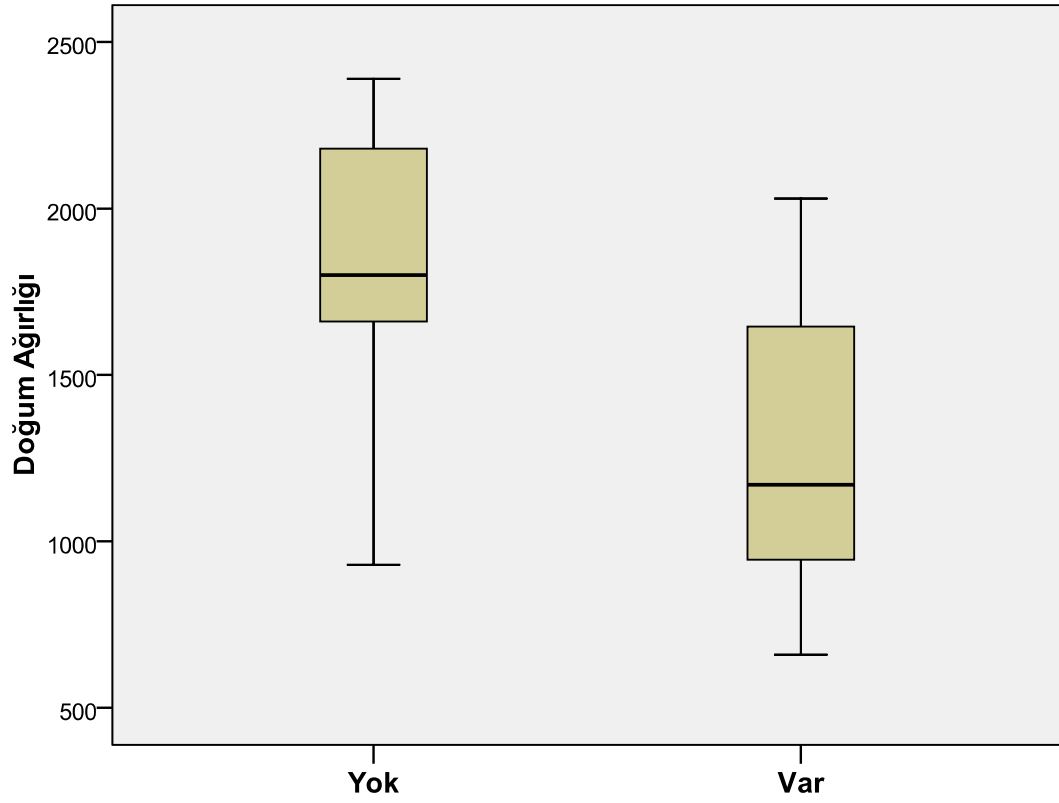
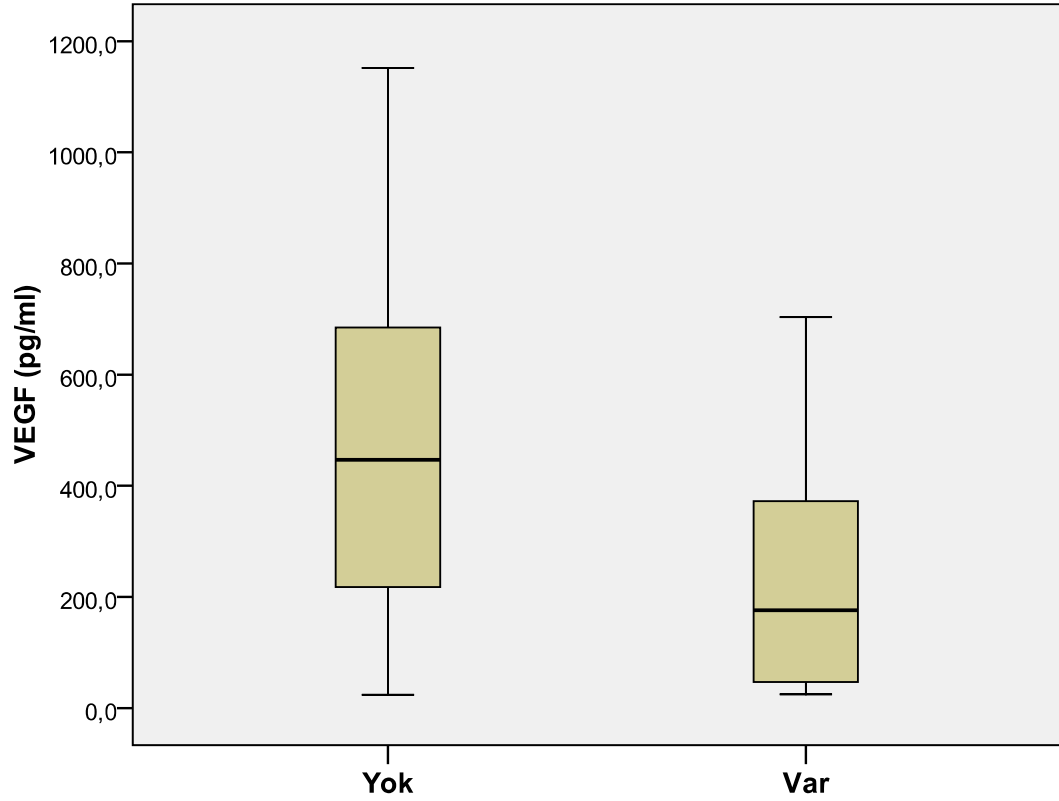
Tablo VIII: RDS Varlığına Göre Olguların Özellikleri

	RDS(+) Olgu Grubu	RDS(-) Olgu Grubu	p
Olgu Sayısı (n, %)	20 (%34,5)	38 (%65,5)	
Erkek Cinsiyet (n, %)	14 (%70,0)	13 (%34,2)	0,013*
PDA (n, %)	8 (%40,0)	5 (%13,2)	0,043*
İVK (n, %)	9 (%45,0)	2 (%5,3)	0,001*
Eksitus (n, %)	5 (%25,0)	0 (%0,0)	0,003*

* Anlamlı istatistiksel veri (Ki kare testi)

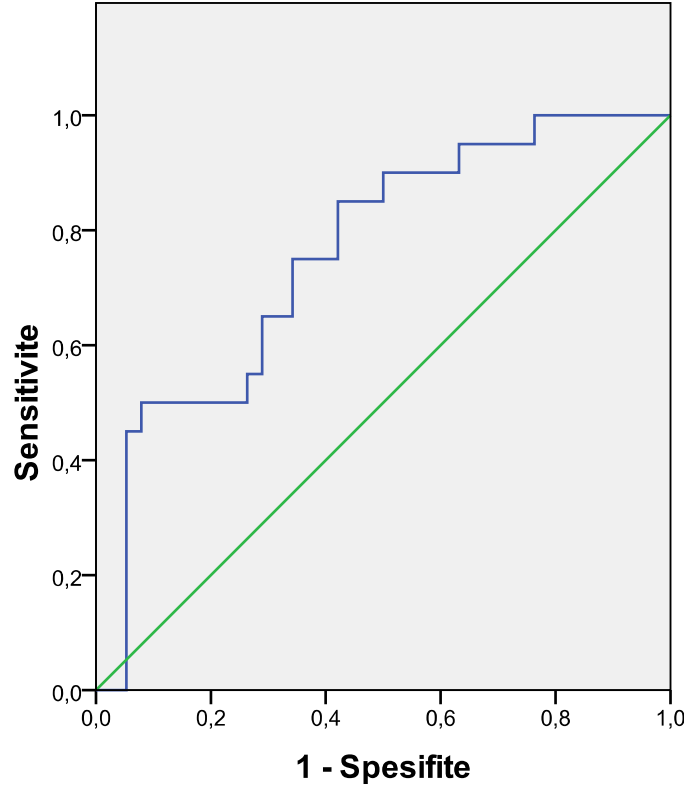
	RDS(+) Olgu Grubu	RDS(-) Olgu Grubu	p
Doğum Ağırlığı (ort, SD)	1230 ± 401	1824 ± 378	<0,001*
Gebelik Haftası (ort, SD)	29,10 ± 2,61	32,53 ± 1,43	<0,001*
VEGF (pg/ml, ort, SD)	224,4 ± 198,9	479,4 ± 296,6	0,001*
Yatış Süresi (gün, ort, SD)	26,9 ± 25,1	10,4 ± 12,4	0,01*

* Anlamlı istatistiksel veri (Mann-Whitney U testi)

Şekil X: RDS Varlığına Göre Doğum Ağırlığı Dağılımı**RDS****Şekil XI: RDS Varlığına Göre VEGF Dağılımı****RDS**

RDS'li olgu grubu ile VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğundan sonra eşik (cutoff) VEGF değerinin ve bu değer RDS'yi öngörmeye yönelik spesifite ve sensitivite değerlerinin bulunması amacıyla ROC eğrisi (Şekil XII) çizildi ve eğrinin altındaki alan 0,759 olarak bulundu. Bu değere karşılık gelen eşik VEGF değeri 353,5 pg/ml olarak baz alındığında testin RDS'yi öngörme sensitivitesi %75,0 ve spesifitesi %65,8 olarak hesaplandı (Tablo IX-X).

Şekil XII: RDS ve VEGF İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi



Tablo IX: ROC Eğrisinin Altındaki Alan (RDS-VEGF Test Değişkeni İçin)

Alan	Standart Hata	p	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0,759	0,065	0,001	0,632	0,887

Tablo X: RDS için VEGF Eşik, Sensitivite ve Spesifite Değerleri

VEGF Eşik Değeri	353,50 pg/ml
Sensitivite	%75,0
Spesifite	%65,8

Olguların VEGF ile PDA ilişkisi değerlendirildikten sonra bu ilişkinin RDS'li olgulardaki PDA ilişkisinden kaynaklanmış olabileceği ihtimali araştırıldı. PDA'sı bulunmayan RDS'li olgulardaki VEGF ilişkisi sorgulandığında istatistiksel anlamlılık saptandı (Mann-Whitney U testi, $p=0,006$). RDS'si olmayan PDA'lı olgulardaki VEGF düzeyleri incelendiğinde ise istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Mann-Whitney U testi, $p=0,174$) (Tablo XI).

Tablo XI: PDA ve RDS Tanısı Almayan Olgular Arasındaki Değerlendirme

	Olgu Grubu	n	VEGF (pg/ml)	p
PDA (-) Olgularda	RDS (+)	12	239,96	0,006*
	RDS (-)	33	506,06	
RDS (-) Olgularda	PDA (+)	5	303,12	0,174
	PDA (-)	33	506,06	

* Anlamlı istatistiksel veri (Mann-Whitney U testi)

Olgular İVK varlığına göre İVK(+) ve İVK(-) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı (Tablo XII).

İVK(+) gruptaki toplam 11 olgunun (olguların %19'u) ortalama doğum ağırlığı 992 ± 219 (660-1440) g, ortalama gebelik yaşı $28,0 \pm 2,83$ (25-32) hafta, erkek cinsiyet oranı %45,5 idi. Ortalama VEGF düzeyi $259,2 \pm 200,8$ (24,7-553,2) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 9 (%81,8), PDA'lı olgu sayısı 7 (%63,6), ortalama yatış süresi $41,1 \pm 30,2$ gün idi. Olguların 4'ü (%36,4) eksitus, 8'i (%63,6) taburcu oldu (Tablo XII).

İVK(-) gruptaki toplam 47 olgunun (olguların %81'i) ortalama doğum ağırlığı 1766 ± 393 (840-2390) g, ortalama gebelik yaşı $32,13 \pm 1,66$ (28-34) hafta, erkek cinsiyet oranı %46,8 idi. Ortalama VEGF düzeyi $422,4 \pm 302,8$ (23,7-1152,0) pg/ml, RDS'li olgu sayısı 11 (%23,4), PDA'lı olgu sayısı 6 (%12,8), ortalama yatış süresi $10,2 \pm 8,8$ gün idi. Olguların 1'i (%2,1) eksitus oldu (Tablo XII).

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; VEGF düzeyi ve cinsiyet dağılımı anlamsız ($p>0,05$), doğum ağırlığı, gebelik yaşı, yatış süresi, eksitus oranı, RDS ve PDA varlığı anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo XII).

Tablo XII: İVK Varlığına Göre Olguların Özellikleri

	İVK(+) Olgu Grubu	İVK(-) Olgu Grubu	P
Olgu Sayısı (n, %)	11 (%19,0)	47 (%81,0)	
Erkek Cinsiyet (n, %)	5 (%45,5)	22 (%46,8)	0,602
PDA (n, %)	7 (%63,6)	6 (%12,8)	0,001*
RDS (n, %)	9 (%81,8)	11 (%23,4)	0,001*
Eksitus (n, %)	4 (%36,4)	1 (%2,1)	0,003*

* Anlamlı istatistiksel veri (Ki kare testi)

	İVK(+) Olgu Grubu	İVK(-) Olgu Grubu	P
Doğum Ağırlığı (ort, SD)	992 ± 219	1766 ± 393	<0,001*
Gebelik Haftası (ort, SD)	28,00 ± 2,83	32,13 ± 1,66	<0,001*
VEGF (pg/ml, ort, SD)	259,2 ± 200,8	422,4 ± 302,8	0,117
Yatış Süresi (gün, ort, SD)	41,1 ± 30,2	10,2 ± 8,8	0,001*

* Anlamlı istatistiksel veri (Mann-Whitney U testi)

Sonuç olarak VEGF düzeyleri PDA ve RDS olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermekte iken, İVK grubundaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo XIII).

Tablo XIII: Morbiditeler ve VEGF İle İlişkileri

		VEGF (pg/ml, ort ± SD)	p
PDA	Var	240,4 ± 189,8	0,038*
	Yok	435,1 ± 303,2	
RDS	Var	224,4 ± 198,9	0,001*
	Yok	479,4 ± 296,6	
İVK	Var	259,2 ± 200,8	0,117
	Yok	422,4 ± 302,8	

* Anlamlı istatistiksel veri (Mann-Whitney U testi, p<0,05)

5. TARTIŞMA

PDA; preterm yenidoğanlarda en sık karşılaşılan kardiyovasküler sistem sorunudur. DA, fetal hayatta kan akımının yönünü sıvı ile dolu akciğerlere uğramadan inen aorta ve plasentaya doğru yönlendiren zorunlu bir yapı olup doğumu takiben kapanmakta, pulmoner ve sistemik dolaşım ayrılmaktadır. Term yenidoğanların hemen hepsinde 48 saat içinde kapanmasına rağmen özellikle RDS'li prematürelere açık kalabilmektedir. RDS yokluğunda, DA kapanması term yenidoğanlara benzer şekilde olmakta, %90'ı yaşamın ilk 60 saatinde kapanmaktadır (48). Prematürelere DA kapanmasındaki gecikme DA dışı nedenlerden (asidoz, dolaşımdaki yüksek prostaglandin düzeyleri, hipoksi) kaynaklanmaktadır. PDA RDS'nin ağırlaşmasına, kapatmaya yönelik girişimler ise solunumsal durumda kısa dönemde düzelmeye yol açmaktadır.

VEGF; sistemik ve pulmoner dolaşımdaki vasküler büyümeyi düzenleyen, potent bir endotel hücre mitojeni ve proanjyogenik bir ajandır (82). Başta hipoksi etkisiyle olmak üzere, düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stres durumlarında ortamda düzeyi hızla artan HIF-1a, VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır (84). VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz C, fosfoinositol-3 kinaz ve rasGTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile eder. Bu aktivasyon, anjiogenezin ilk basamağında kan damarları basal membranın yıkılması için gerekli olan proteazların üretimi, anjiogenez için gerekli spesifik integrinlerin ekspresyonu ve sonunda hücre proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyonu ile sonuçlanır (76, 79).

Literatürde vasküler sistem üzerinde önemli etkileri bulunan VEGF ile özellikle prematürelere önemli morbiditelere yol açabilen bir vasküler yapı olan PDA arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olup çalışmamızda bu olası ilişkinin varlığı araştırılmıştır. DA'nın hipoksi ve asidoz ile olan ilişkisi, VEGF düzeylerinde hipoksiye sekonder oluşan değişiklikler olası bir ilişkinin varlığını araştırmamızda önemli rol oynamıştır.

Çalışmamızda olgularımız doğum ağırlığına göre (1500 gr altı ve üstü) iki grupta incelendiğinde gruplar arasında VEGF düzeyi, PDA, RDS ve İVK görülme sıklıkları, eksitus oranı ve yatış süresi parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. PDA, RDS ve İVK sıklığı, prematüriteden kaynaklanan ve beklenen bir

sonuçtu. İki grup arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi. Doğum ağırlığı arttıkça VEGF düzeyleri artmakta idi ve aralarında pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Tsao ve ark.nın 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada VEGF'nin akciğer olgunlaşması ve surfaktan salgılanmasında önemli rolü olabileceği tezinden yola çıkılmış ve RDS ile VEGF ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında 32 GH altındaki 51 prematüre yenidoğanın kordon kanında VEGF düzeyine bakılmış. Olguların 21'ine RDS tanısı konmuş ve bu olguların VEGF düzeyleri RDS gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş. Kordon kanı VEGF düzeyleri ile RDS ilişkisinde spesifite %86, sensitivite %53 olarak hesaplanmış. Sonuç olarak yüksek VEGF düzeylerinin RDS gelişim riskinde azalmayla korele olduğu belirtilmiş (88). Bu çalışmada kordon kanı VEGF düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel ilişki saptanmamış. Bizim çalışmamızda doğum ağırlığı ile VEGF arasında saptanan korelasyon; düşük doğum ağırlıklı grupta RDS'nin daha sık görülüşü ve VEGF-RDS ilişkisi ile açıklanabilmektedir.

Olgularımız gebelik yaşına göre (32 hafta altı ve üstü) iki grupta incelendiğinde gruplar arasında VEGF düzeyi, PDA, RDS ve İVK görülme sıklıkları, eksitus oranı ve yatış süresi parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. PDA, RDS ve İVK sıklığı, prematürüteden kaynaklanan ve beklenen bir sonuçtu. İki grup arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi. Gebelik yaşı arttıkça VEGF düzeyleri artmakta idi ve arada pozitif korelasyon mevcuttu. Tsao ve ark.nın (88) yaptıkları çalışmada da kordon kanı VEGF düzeyleri ile gebelik yaşı arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştı.

Olgular PDA varlığına göre gruplandırıldığında; gruplar arasında doğum ağırlığı, gebelik yaşı, VEGF düzeyleri, yatış süresi, RDS, İVK ve mortalite oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. PDA(+) olgu grubu, düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı, düşük VEGF düzeyleri, yüksek RDS, İVK ve mortalite oranları ile birlikteydi.

Literatürde PDA ile VEGF ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktaydı. Himeno ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada siyanotik konjenital kalp hastalığı bulunan olgularda postnatal 3 aylıktan itibaren VEGF düzeylerinin ciddi ölçüde yükselmeye

başladığı, bu zamana kadar bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bu durumun persiste eden sistemik hipoksiye bir yanıt olduğu belirtilmiştir (95).

Tsao ve ark.nın çalışmasında RDS'li olgularda VEGF düzeyleri anlamlı oranda düşük bulunmuştu. Bu durum çalışmamızda PDA'lı olgulardaki anlamlı RDS birlikteliğinin yansımından kaynaklanan bir VEGF anlamlılığı olarak da düşünülebilir.

RDS varlığına göre olgularımızı grupladığımızda; gruplar arasında doğum ağırlığı, gebelik yaşı, VEGF düzeyleri, yatış süresi, erkek cinsiyet, PDA ve mortalite oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. RDS(+) olgu grubu, düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı, erkek cinsiyet sıklığı, düşük VEGF düzeyleri, yüksek PDA ve mortalite oranları ile birlikteydi. Bu durum literatürdeki VEGF ile akciğer matürasyonu ve RDS arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar ile uyumlu idi (88, 94, 98, 99).

Lassus ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada VEGF'nin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile korele olmadığı ancak lesitin/sfingomiyelin oranı ve VEGF arasında korelasyon bulunduğu, VEGF'nin yaşamın ilk günlerinde hızla yükselmeye başladığı ve akciğer olgunlaşmasında bir indikatör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (94).

Chen ve ark.nın yaptıkları bir başka çalışmada ise sıçanlara intraamniyotik VEGF uygulaması ile surfaktan gen ekspresyonları arasındaki ilişki araştırılmış ve intraamniyotik VEGF uygulanan grupta surfaktan protein B ve D ekspresyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sonuç olarak VEGF'nin fetal akciğer matürasyonunu iyileştirici rolü nedeniyle potansiyel terapötik bir ajan olabileceği ifade edilmiştir (98).

Compernelle ve ark.nın yaptıkları bir başka çalışmada da farelerde HIF-2alfa yetersizliğinin alveoler hücrelerde düşük VEGF düzeyleri ve surfaktan sentezinde azalmaya yol açtığı, uygulanan intratrakeal VEGF'nin surfaktan sentezini arttırdığı ve RDS'ye karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (99).

Ülkemizden Teksam ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada ise mekonyumla boyalı amniyotik sıvısı bulunan term yenidoğanlarda VEGF'nin bir fetal distres göstergesi olarak değeri araştırılmış ancak istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (90).

Trollman ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada VEGF ile asfiksi arasındaki ilişki araştırılmış ve VEGF'nin asfiksi için potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (96).

Olgu gruplarındaki PDA-VEGF ilişkisi saptandıktan sonra testimizin ROC eğrisi çizildi ve eğri altındaki alan 0,690 olarak bulundu. Bu değer çok yüksek bir değer olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı idi ve VEGF için eşik değer olarak 393,35 pg/ml alındığında testin PDA'yı öngörme sensitivitesi %69,2 ve spesifitesi %51,1 olarak hesaplandı.

Benzer şekilde olgu grupları arasındaki RDS-VEGF ilişkisi saptandıktan sonra ROC eğrisi çizildi ve eğri altındaki alan 0,759 olarak bulundu. Bu değer istatistiksel olarak PDA-VEGF ilişkisinden daha anlamlı idi. VEGF için eşik değer olarak 353,50 pg/ml alındığında testin RDS'yi öngörme sensitivitesi %75,0 ve spesifitesi %65,8 olarak hesaplandı.

Tsao ve ark.nın yaptıkları çalışmada kordon kanı VEGF düzeyleri ile RDS ilişkisinde spesifite %86, sensitivite %53 olarak hesaplanmış. Sonuç olarak yüksek VEGF düzeylerinin RDS gelişim riskinde azalmayla korele olduğu belirtilmiş (88).

Olguların hematolojik parametreleri ve aralarındaki korelasyonlar Pearson metodu ile değerlendirildiğinde; VEGF ile Hb düzeyi ve trombosit sayıları arasında, doğum ağırlığı ile Hb düzeyi ve trombosit sayıları arasında, gebelik yaşı ile Hb düzeyi arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Bu durum hipoksiye yanıt olarak artmış VEGF'nin Hb düzeylerini arttırıcı etkisi ve megakaryositlerden VEGF salınımı ile ilişkilendirilebilir (97). Ek olarak parsiyel korelasyon ile gebelik yaşı kofaktör olarak kullanılarak VEGF-Hb ilişkisi tekrar değerlendirildiğinde arada anlamlı korelasyon bulunmamıştır ve VEGF-Hb ilişkisinin gebelik yaşı-Hb ilişkisinin yansıması olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda düşük VEGF düzeyleri ile PDA ve RDS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Her iki durumun spesifitesi ve sensitivitesi değerlendirildiğinde VEGF-RDS ilişkisi, VEGF-PDA ilişkisinden daha anlamlı idi. Bu durum literatürdeki VEGF ile surfaktan sentezi ve akciğer matürasyonu arasındaki ilişkiyi destekler nitelikteydi. Literatürde VEGF-PDA ilişkisini sorgulayan başka bir yayın mevcut değildi ve bu çalışma konuyu araştıran ilk çalışma olmuştur. Olgu

serimizin görece az sayıda olması nedeniyle bu durumun klinik olarak RDS veya PDA'yı öngörü amacıyla kullanımı için saptanan spesifite ve sensitivite değerleri yeterince yüksek olmasa dahi yine de anlamlı olup daha geniş klinik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

- Olgular doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde; 1500 gr altındaki prematüre grubunda PDA, RDS ve İVK sıklığı, eksitus oranı ve yatış süresi istatistiksel anlamlı oranda yüksek, VEGF düzeyleri anlamlı oranda düşüktü.
- Olgular gebelik yaşına göre değerlendirildiğinde; 32 GH altındaki prematüre grubunda PDA, RDS ve İVK sıklığı, eksitus oranı ve yatış süresi istatistiksel anlamlı oranda yüksek, VEGF düzeyleri anlamlı oranda düşüktü.
- VEGF ile gebelik yaşı, doğum ağırlığı, Hb düzeyi ve trombosit sayıları arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. VEGF-Hb korelasyonunun gebelik yaşı ile olan ilişkiden kaynaklandığı saptandı.
- PDA'lı olgu grubunda doğum ağırlığı, gebelik yaşı ve VEGF düzeyleri istatistiksel anlamlı oranda düşük, yatış süresi, RDS, İVK sıklığı ve eksitus oranları anlamlı derecede yüksek bulundu.
- VEGF için eşik değer olarak 393,35 pg/ml alındığında PDA'yı öngörme sensitivitesi %69,2 ve spesifitesi %51,1 olarak hesaplandı.
- RDS'li olgu grubunda doğum ağırlığı, gebelik yaşı ve VEGF düzeyleri istatistiksel anlamlı oranda düşük, yatış süresi, erkek cinsiyet, PDA varlığı ve eksitus oranları anlamlı oranda yüksek bulundu.
- VEGF için eşik değer olarak 353,50 pg/ml alındığında RDS'yi öngörme sensitivitesi %75,0 ve spesifitesi %65,8 olarak hesaplandı.
- İVK'lı olgu grubunda doğum ağırlığı, gebelik yaşı istatistiksel anlamlı oranda düşük, yatış süresi, eksitus oranları, PDA ve RDS varlığı anlamlı oranda yüksek bulundu. VEGF düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.
- Sonuç olarak kordon kanı VEGF düşüklüğü; PDA ve RDS gelişme riskini öngörmede bir parametre olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Neonatology* 2004; 1-7.
2. Turkish Neonatal Association Multicenter Study Group: Perinatal mortality in Turkey 1999. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 315.
3. Fedrick J, Butler NR. Hyaline membrane disease. *Lancet* 1972; 2:768.
4. James LS. Perinatal events and respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1975; 292:1291.
5. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromu. *Katkı Pediatri Dergisi* 1991; Sayı 3-4.
6. Usher RH, Allen AC, McLean FH. Risk of RDS related to gestational age, route of delivery and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:526.
7. Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopatik respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980; 65:735.
8. Pena IC, Teberg AJ, Finella KM. Comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1988; 113:1066.
9. Glass L, Evans, HE. Absence of RDS in premature infants of heroin addicted mothers. *Lancet* 1971; 2:685.
10. Engle MJ, Sanders RL. Evidence for the synthesis of lung surfactant dipalmitoyl phosphatidylcholine by a remodeling mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94:23.
11. Richardson P, Bose CL. The functional residual capacity of infant with RDS. *Acta Pediatr Scand* 1986; 75:267.
12. Hjalmarson O, Olsson T. Mechanical and ventilatory parameters in healthy and diseased newborn infants. *Acta Pediatr Scand* 1974; 247:26.
13. Hansen TN, Corbet AJS, Kenny JD. Effects of oxygen and constant positive pressure breathing on aADCO₂ in hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1989; 13:1167.
14. Kuan SF, Rust K, Crouch E. Interaction of surfactant protein D with bacterial lipopolysaccharides. *J Clin Invest* 1992; 90:99.
15. Gluck L, Kovalovich MV. Lecithin / sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 155:539.
16. Hallman M, Teramo K. Measurement of the US ratio and phosphatidylgliserol in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:806.
17. Ballard PL, Benston BJ, Brehier A. Transplacental stimulation of lung development. *J Clin Invest* 1980; 65:1407.
18. Clements JA. Function of the alveolar lining. *American Review Res Dis* 1977; 115:61-77.

19. Bland RD. Dynamics of pulmonary water before and after birth. *Acta Paediatr Scand* 1983; 305:12.
20. Padbury JF, Agata Y. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Paediatr* 1986; 110:293.
21. Arthur E, Kopelman MD. Respiratory distress syndrome. *Pediatrics in Review* 1995; 16:210.
22. Avery ME, Mead J. Surface proteins in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97:517.
23. Chu J, Clements JA, Cotton E, Klaus MH, Sweet AY, et al. The Pulmonary Hypoperfusion Syndrome. *Pediatrics* 1965; 35: 733-742.
24. Fujiwara T, Chida S, Wataba Y. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1:55-59.
25. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *NICHD Cochrane Metaanalysis*, 2001.
26. Gortner L, Ponland F, Bartman P. Effect of bovine surfactant in very low birth weight premature infants with congenital pneumonia. *M Kinder Haikunde* 1990; 138-277.
27. Strayer DS, Robertson B. Surfactant as an immunogen; implication for therapy of RDS. *Acta Paediatr* 1992; 81:446.
28. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix- intraventricular hemorrhage of the premature infant. In *Neurology of Newborn*. WB Saunders Company 2001; 428-93.
29. Dolfin T, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM, Shennan AT. Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics* 1983; 71: 541-6.
30. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1500 g. *J Paediatr*. 1978; 92:529-534.
31. Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: *Avery's Diseases of the Newborn*. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA eds. 8th ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 1123-1133.
32. Newell SJ. Gastrointestinal disorders. In: *Textbook of Neonatology*. Rennie JM, Robertson NRC eds. 3rd ed, Edinburgh, Churchill-Livingstone 1999; 74 4-50.
33. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001; 15: 1398-1403.
34. Kliegman RM, Walsch MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Paediatr* 1987; 17: 219-88.
35. Crissinger KD. Understanding necrotizing enterocolitis- promising directions. *Pathophysiology* 1999; 247-56.

36. Henry MCW, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Perinatology* 2004; 28 (3): 221-33.
37. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Neonatology* 2004; 1-7.
38. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
39. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years. Newborn Lung Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:23-30.
40. Job A. The New BPD: An Arrest of Lung Development. *Ped Res* 1999; 46: 641-6.
41. Petersen R, Hunter GDG, Mukai S. Retinopathy of prematurity. In *Principles and Practice of Ophthalmology*, Alber and Jacobiec ed, Vol 4, W.B.Saunders Philadelphia, 1994.
42. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219-28.
43. International Committee for Classification of ROP. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984; 74:127-133.
44. Yancay MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frenten BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 188-94.
45. Bayer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. *J Infect Dis* 1983; 148: 795.
46. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-337.
47. Wilwell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 365.
48. Evans NJ, Archer LNJ. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arc Dis Child* 1990; 65: 24-26.
49. Reller MD, Colasurdo MA, Rice MC, McDouall RW. The timing of spontaneous closure of the ductus arteriosus in infants with respiratory distress syndrome. *Am J Cardiol* 1990; 66: 75-78.
50. Drayton MR, Skidmore R. Ductus arteriosus blood flow during first 48 hours of life. *Arch Dis Child* 1987; 62(10):1030-4.
51. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006; 89 (4): 330-5.
52. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, et al. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet* 2000; 356(9224):134-7.

53. Coceani F, Kelsey L, Ackerley C, Rabinovitch M, Gelboin H. Cytochrome P450 during ontogenic development: occurrence in the ductus arteriosus and other tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72(3):217–26.
54. Kajino H, Chen YQ, Seidner SR, Waleh N, Mauray F, et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. *Am J Physiol* 2001; 281(1):291–301.
55. Crichton CA, Smith GC, Smith GL. Alpha-Toxin-permeabilised rabbit fetal ductus arteriosus is more sensitive to Ca²⁺ than aorta or main pulmonary artery. *Cardiovasc Res* 1997; 33(1):223–9.
56. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron JC, Andelfinger G, et al. Characterization of PGE₂ receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(5):H2342–9.
57. Thorburn GD. The placenta, PGE₂ and parturition. In: Sakamoto S, YT, editors. *Advances in perinatal medicine*. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 63–73.
58. Coceani F, Olley PM, Bodach E. Lamb ductus arteriosus: effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin E₂. *Prostaglandins* 1975; 9(2):299–308.
59. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98(1):123–6.
60. Silver MM, Freedom RM, Silver MD, Olley PM. The morphology of the human newborn ductus arteriosus: a reappraisal of its structure and closure with special reference to prostaglandin E₁ therapy. *Hum Pathol* 1981; 12(12):1123–36.
61. Zhu L, Dagher E, Johnson DJ, Bedell-Hogan D, Keeley FW, et al. A developmentally regulated program restricting insolubilization of elastin and formation of laminae in the fetal lamb ductus arteriosus. *Lab Invest* 1993; 68(3):321–31.
62. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol* 2002; 282(1):R199–206.
63. Levin M, McCurnin D, Seidner SR, Yoder B, Waleh N, et al. Postnatal constriction, ATP depletion, and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. *Am J Physiol* 2006; 290(2):R359–64.
64. Rabinovitch M. Cell-extracellular matrix interactions in the ductus arteriosus and perinatal pulmonary circulation. *Semin Perinatol* 1996; 20(6):531–41.
65. Yokoyama U, Minamisawa S, Quan H, Ghatak S, Akaike T, et al. Chronic activation of the prostaglandin receptor EP₄ promotes hyaluronan-mediated neointimal formation in the ductus arteriosus. *J Clin Invest* 2006; 116(11):3026–34.
66. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989; 320(23):1511–6.

67. Ikegami M, Jacobs H, Jobe A. Surfactant function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983; 102(3):443-7.
68. Brown ER. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979; 95:865-6.
69. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, et al. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978; 93(4):647-51.
70. Stetler WG. Matrix metalloproteinases in angiogenesis; a moving target for therapeutic intervention. *J Clin Invest* 1999; 103:1237-1241.
71. Timothy DH, Brian HA, George RM. Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation* 2003; 107:1359-1365.
72. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442-447.
73. Kutryk MJB, Stewart DJ. An emerging technology for the treatment of CAD. *Perspectives in Cardiology*, 2001.
74. Minchenko A, Bauer T, Salceda S, Caro J. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vivo and in vitro. *Lab Invest* 1994; 71:374-379.
75. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18:4-25.
76. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB J* 1999; 13:10-22.
77. Detmar M. Tumor angiogenesis. *JID Symposium Proceedings* 2000;5:20-23.
78. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUBMB Life* 2001; 52(1-2):61-66.
79. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146:1029-1039.
80. Wolfgang J. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* 2001; 47:617-623.
81. Soker S, Takashimo S, Miamo H. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998; 92:735-745.
82. Abman S. Vascular endothelial growth factor: Not only for vessels anymore. *Pediatr Res* 2003; 53:1-2.
83. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and FGF expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994; 90:649-652.
84. Longo R, Sarmiento R, Fanelli M, Capaccetti B, Gattuso D, et al. Anti-angiogenic therapy: Rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2002; 5:237-256.

85. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56:549-80.
86. Dvorak HF, Harvey VS, Estrella P, Brown LF, McDonagh J, et al. Fibrin containing gels induce angiogenesis: implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest* 1987; 57:673-686.
87. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatrics* 1991; 119:417-423.
88. Tsao PN, Wei SC, Chou HC, Su YN, Chen CY, et al. Vascular endothelial growth factor with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:461-5.
89. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *A J Physiol Integrative Comp Physiol* 2001; 282: R199-R206.
90. Teksam O, Tekinalp G, Yurdakok M, Yigit M, Korkmaz A, et al. Vascular endothelial growth factor levels in newborns with meconium stained amniotic fluid. *Indian J Pediatr* 2008; 75(10): 1015-7.
91. Aly H, Hassanein S, Nada A, Mohamed MH, Atef SH, et al. Vascular endothelial growth factor in neonates with perinatal asphyxia. *Brain Dev* 2009; 31(8): 600-4.
92. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, et al. Vascular endothelial growth factor in children with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1523-6.
93. Ergenekon E, Gücüyener K, Erbaş D, Aral S, Koç E, et al. Cerebrospinal fluid and serum vascular endothelial growth factor and nitric oxide levels in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2004; 26(5): 283-6.
94. Lassus P, Ristimäki A, Ylikorkala O, Viinikka L, Andersson S. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(5): 1429-33.
95. Himeno W, Akagi T, Furui J, Maeno Y, Ishii M, et al. Increased angiogenic growth factor in cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24(2): 127-32.
96. Trollmann R, Amann K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, et al. Hypoxia activates the human placental vascular endothelial growth factor system in vitro and in vivo: up-regulation of vascular endothelial growth factor in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2): 517-23.
97. Gunsiliusa E, Petzera A, Stockhammer G, Nussbaumer W, Schumacher P, et al. Thrombocytes Are the Major Source for Soluble Vascular Endothelial Growth Factor in Peripheral Blood. *Oncology* 2000; 58:169-174.
98. Chen CM, Wang LF. High-dose vascular endothelial growth factor increases surfactant protein gene expressions in preterm rat lung. *Early Hum Dev* 2007; 83(9):581-4.
99. Compennolle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with

- VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 2002; 8(7):702-10.
100. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Stat Nucl Med* 1978; 8: 283-298.
 101. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a ROC curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
 102. The STOP-ROP Multicenter Study Group: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP). A randomized, controlled trial. I: Primary outcomes *Pediatrics* 2000; 105: 295-310.
 103. Tschirch E, Weber B, Koehne P, Guthmann F, von Gise A, et al. Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: A Prospective Clinical Study. *Pediatrics* 2009; 123:784-790.
 104. Fleck BW, McIntosh N. Retinopathy of Prematurity: Recent Developments. *NeoReviews* 2009; 10:e20-e30.

EKLER

1. ROC Eğrisi Koordinatları: PDA - VEGF

VEGF	Sensitivite	1-Spesifite	VEGF	Sensitivite	1-Spesifite
22,700	,000	,000	376,350	,615	,489
24,000	,000	,022	393,350	,692	,489
24,500	,077	,022	399,500	,692	,511
26,450	,154	,044	403,500	,769	,511
32,200	,231	,044	405,900	,846	,511
37,450	,231	,067	417,900	,846	,533
46,850	,308	,067	432,700	,846	,556
59,250	,308	,089	451,250	,923	,556
75,750	,385	,089	488,550	,923	,578
101,000	,385	,111	517,450	,923	,600
118,950	,385	,133	529,450	,923	,622
125,450	,385	,156	536,800	,923	,644
127,300	,385	,178	545,400	1,000	,644
129,650	,385	,200	560,350	1,000	,667
136,850	,385	,222	612,900	1,000	,689
150,500	,385	,244	663,650	1,000	,711
167,000	,462	,244	675,500	1,000	,733
180,600	,462	,267	683,500	1,000	,756
202,050	,462	,289	694,400	1,000	,778
221,450	,462	,311	706,400	1,000	,800
225,800	,462	,333	714,950	1,000	,822
242,300	,462	,356	734,450	1,000	,844
261,450	,462	,378	758,400	1,000	,867
275,950	,538	,378	796,400	1,000	,889
289,500	,538	,400	868,100	1,000	,911
295,300	,538	,422	969,600	1,000	,933
323,800	,538	,444	1039,000	1,000	,956
353,500	,615	,444	1101,500	1,000	,978
360,000	,615	,467	1153,000	1,000	1,000

2. ROC Eğrisi Koordinatları: RDS - VEGF

VEGF	Sensitivite	1-Spesifite	VEGF	Sensitivite	1-Spesifite
22,700	,000	,000	376,350	,750	,395
24,000	,000	,026	393,350	,750	,421
24,500	,000	,053	399,500	,800	,421
26,450	,100	,053	403,500	,850	,421
32,200	,150	,053	405,900	,850	,447
37,450	,200	,053	417,900	,850	,474
46,850	,250	,053	432,700	,850	,500
59,250	,300	,053	451,250	,900	,500
75,750	,350	,053	488,550	,900	,526
101,000	,400	,053	517,450	,900	,553
118,950	,450	,053	529,450	,900	,579
125,450	,450	,079	536,800	,900	,605
127,300	,500	,079	545,400	,900	,632
129,650	,500	,105	560,350	,950	,632
136,850	,500	,132	612,900	,950	,658
150,500	,500	,158	663,650	,950	,684
167,000	,500	,184	675,500	,950	,711
180,600	,500	,211	683,500	,950	,737
202,050	,500	,237	694,400	,950	,763
221,450	,500	,263	706,400	1,000	,763
225,800	,550	,263	714,950	1,000	,789
242,300	,550	,289	734,450	1,000	,816
261,450	,600	,289	758,400	1,000	,842
275,950	,650	,289	796,400	1,000	,868
289,500	,650	,316	868,100	1,000	,895
295,300	,650	,342	969,600	1,000	,921
323,800	,700	,342	1039,000	1,000	,947
353,500	,750	,342	1101,500	1,000	,974
360,000	,750	,368	1153,000	1,000	1,000

3. OLGULARIN VERİ DÖKÜMÜ

No	Cins	DŞ	GH	DA (g)	Hb (g/dl)	Ret (%)	WBC (/mm ³)	PLT (/mm ³)	VEGF (pg/ml)	RDS	PDA	İVK	Yatış Süresi	Sonuç
1	E	CS	32	1680	16,8	8,45	12000	253000	437,4	1	1	0	38	T
2	E	SV	26	750	16,1	8,70	12350	225000	553,2	1	0	1	85	E
3	K	CS	34	2340	17,1	5,75	7400	186000	123,9	0	0	0	11	T
4	E	CS	33	1600	17,6	5,37	12600	158000	142,0	0	0	0	19	T
5	K	CS	33	1800	17,2	5,60	10600	187000	1.051,0	0	0	0	7	T
6	E	CS	30	2030	16,9	4,86	8300	400000	703,8	1	0	0	18	T
7	K	CS	30	1660	19,1	4,95	8800	263000	465,1	0	0	0	7	T
8	E	CS	34	2280	19,0	3,32	45500	135000	536,0	0	0	0	9	T
9	K	CS	32	1440	19,0	4,63	4700	256000	537,6	0	1	1	13	T
10	K	CS	34	2000	20,8	6,40	5900	264000	720,9	0	0	0	8	T
11	K	SV	32	1760	17,4	7,46	5210	193000	669,0	0	0	0	5	T
12	E	CS	28	840	16,5	6,78	13900	102000	38,7	1	1	0	4	T
13	E	CS	32	1670	17,5	4,94	3900	185000	407,8	0	0	0	15	T
14	K	CS	31	1200	16,9	4,83	9600	29000	24,7	1	1	1	4	E
15	K	SV	25	820	13,7	4,70	12100	103000	63,5	1	1	1	4	E
16	E	SV	25	1060	12,8	3,72	22800	233000	264,9	1	1	1	84	E
17	E	SV	29	1680	15,0	5,75	8800	250000	298,6	1	0	0	12	T
18	K	SV	25	660	13,1	5,18	14100	329000	349,0	1	1	1	58	T
19	E	SV	34	2390	16,5	6,24	9500	192000	768,8	0	0	0	3	T
20	E	CS	34	2260	18,2	4,71	12900	178000	522,9	0	0	0	6	T
21	E	CS	30	1220	19,3	3,32	7800	103000	24,7	1	0	0	27	T
22	K	CS	30	1450	18,3	5,00	6300	125000	658,3	0	0	0	18	T
23	K	CS	30	1450	19,3	4,83	6800	124000	390,7	0	1	0	18	T
24	K	CS	30	1630	17,4	5,14	11800	278000	709,0	0	0	0	8	T
25	K	CS	32	1660	19,3	6,00	24200	250000	912,2	0	0	0	9	T
26	K	SV	33	2180	18,8	5,02	7700	302000	1.027,0	0	0	0	3	T
27	K	CS	33	1800	15,8	5,17	6200	163000	24,3	0	1	0	5	T
28	K	CS	34	1770	19,4	3,18	6500	130000	362,0	0	0	0	6	T
29	E	SV	30	1200	16,7	9,70	21200	176000	28,2	1	1	0	4	E
30	K	CS	31	1000	17,2	6,50	7190	211000	403,0	1	1	1	28	T

31	E	CS	31	2310	18,5	4,03	24500	120000	217,9	0	0	0	3	T
32	K	CS	30	930	17,7	4,70	5000	156000	186,2	0	0	0	34	T
33	K	CS	32	1950	19,5	5,49	2700	318000	428,0	0	0	0	9	T
34	E	CS	31	1510	16,4	4,73	17800	228000	23,7	0	0	0	10	T
35	K	SV	34	2290	18,8	3,88	7800	389000	1.152,0	0	0	0	5	T
36	K	CS	33	2020	17,4	4,38	7300	241000	175,0	0	0	0	3	T
37	K	CS	33	1880	16,8	3,26	8800	217000	159,0	0	1	0	5	T
38	K	SV	34	2210	18,3	5,92	3100	267000	292,0	0	0	0	4	T
39	E	SV	34	2030	17,2	4,79	15600	231000	127,6	0	0	0	2	T
40	K	CS	32	1610	18,2	6,75	11300	205000	258,0	1	0	0	9	T
41	E	CS	32	1770	16,0	4,33	13800	135000	748,0	0	0	0	7	T
42	E	SV	32	1710	17,6	5,72	5100	245000	396,0	1	0	0	5	T
43	K	CS	33	2000	17,6	3,23	6800	189000	226,6	0	0	0	4	T
44	K	CS	33	1900	18,3	7,42	8300	166000	287,0	0	0	0	5	T
45	E	CS	33	2220	16,0	4,28	9000	201000	131,7	0	0	0	4	T
46	E	CS	34	1800	18,4	3,75	8600	173000	685,0	0	0	0	3	T
47	K	SV	34	2280	17,3	5,54	43340	250000	512,0	0	0	0	3	T
48	E	CS	33	1900	17,7	6,42	3200	187000	114,0	1	0	0	5	T
49	E	CS	29	910	13,0	5,00	13900	105000	88,0	1	0	1	45	T
50	E	CS	30	930	17,7	4,40	11900	89000	404,0	0	1	1	72	T
51	E	SV	30	980	17,9	5,30	9700	121000	55,0	1	0	0	31	T
52	E	CS	25	1000	15,0	4,42	17700	143000	36,2	1	0	1	36	T
53	K	CS	31	1000	18,0	5,30	6830	196000	358,0	0	0	0	28	T
54	K	SV	29	1140	16,3	4,20	14200	215000	127,0	1	0	1	23	T
55	E	CS	34	1800	15,8	6,13	12200	241000	682,0	0	0	0	6	T
56	E	CS	30	1220	15,0	4,62	14500	154000	225,0	1	0	0	18	T
57	K	CS	33	1660	18,2	6,54	12600	174000	824,0	0	0	0	7	T
58	K	CS	33	1670	18,4	5,83	5200	190000	567,5	0	0	0	10	T

4. BALLARD PUANLAMA YÖNTEMİ İLE GEBELİK YAŞI TAYİNİ (87)

NÖROMÜSKÜLER MATÜRASYON

Belirti	PUAN							Belirti Puanı
	-1	0	1	2	3	4	5	
Postür								
Kare Pencere (bilek)								
Kolda Geri Dönüş								
Popliteal Açı								
Eşarp Belirtisi								
Topuk-Kulak								
TOPLAM NÖROMÜSKÜLER MATÜRASYON PUANI								

FİZİKSEL MATÜRASYON

Belirti	PUAN							Belirti Puanı	
	-1	0	1	2	3	4	5		
Cilt	şeffaf, parlak	kırmızı, jelatinsi, şeffaf	düz, pembe, venler görülür	yüzeysel soyulmalar, venler	çatlaklar, soluk alanlar venler nadir	parşömen, derin çatlak, ven yok	kalin, buruşuk, çatlak		
Lanugo	yok	nadir	bol	inceliyor	çıplak alanlar	çoğu çıplak			
Ayak tabanı	topuk-parmak 4-5cm: -1 <4cm: -2	>5 cm, çizgi yok	yüzeysel kırmızı çizgiler	Ön transver çizgi	Ön 2/3'te çizgiler	Tüm tabanda çizgiler	SKOR	GH	
Meme	Görülmez	Hafifçe görülebilir	Areola düz, tomurcuk yok	Areola noktalı tomurcuk	Areola kalın tomurcuk 3-4 mm	Areola tam tomurcuk 5-10 mm	-10	20	
Göz, Kulak	Göz kapağı yapışık gevşek: -1 sıkı: -2	Göz açık, kulak düz, kıvrık kalır	Kulak hafif kıvrık, yumuşak, yavaş açılır	Kıvrımı iyi, yumuşak, hızlı açılır	Şekilli, sert, hemen açılır	Kalın kıkırdak, kulak sert	-5	22	
Genital (erkek)	Skrotum düz	Skrotum boş, az çizgi	Testis kanalda, nadir çizgi	Testis inmekte, az çizgi	Testis inmiş, çizgiler iyi	Testisler inmiş, derin çizgiler	0	24	
Genital (Kız)	Klitoris belirgin, labia düz	Labia minör küçük	Labia minör büyüyor	Labia majör ve minör eşit	Labia majör büyük, minör küçük	Labia majör, minörü örter	5	26	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							10	28	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							15	30	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							20	32	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							25	34	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							30	36	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							35	38	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							40	40	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							45	42	
TOPLAM FİZİKSEL MATÜRASYON PUANI							50	44	