



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KORD KAN GAZINDA LAKTATİ YÜKSEK OLAN
YENİDOĞANLARDA TOTAL OKSİDAN DURUM / TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTE VE DNA HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aydemir YALVAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KORD KAN GAZINDA LAKTATİ YÜKSEK OLAN
YENİDOĞANLARDA TOTAL OKSİDAN DURUM / TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTE VE DNA HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aydemir YALVAÇ

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN
Dr. Öğretim Üyesi Burcu CEBECİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	15
BULGULAR	18
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR.....	37

TEŞEKKÜR

Pediatric eğitimim sırasında klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Murat Elevli, Prof. Dr. Derya Büyükkayhan, Doç. Dr. Kamil Şahin, Doç. Dr. Süleyman Bayraktar, Dr. Öğr. Üyesi Burcu Cebeci ve Dr. Öğr. Üyesi Halil Uğur Hatipoğlu'na teşekkürlerimi sunuyorum

Tez konumun seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Derya Büyükkayhan ve Uz. Dr. Burcu Cebeci'ye, tez yazımda tecrübesinden faydalandığım arkadaşım Dr. Mesut Yiğit'e ve numune alma desteği ile emeği geçen bebek odası ve çocuk kan alma bölümünde görev yapan hemşire arkadaşlarıma şükranlarımı sunuyorum.

Zorlu eğitim hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen anneme ve babama, her daim başarılarımı sahiplenen kardeşlerime, teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca kıymetli tecrübeleri ve bilgileriyle eğitimime katkı sağlayan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin yan dal ve genel pediatri uzmanları ile kardeşlerim olarak gördüğüm asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Dr. Aydemir YALVAÇ

KISALTMALAR

BE: Baz açığı

CO₂: Karbondioksit

DA: Duktus arteriyozus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DV: Duktus venozus

FO: Foramen Ovale

Hb: Hemoglobin

HCO₃⁻: Bikarbonat

Htc: Hematokrit

IVK: İnförör vena kava

O₂: Oksijen

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

OSİ1: Yenidoğanların ilk 12 saatinde alınan bakılan OSİ değeri

OSİ2: Yenidoğanların ilk 72-96. saatlerinde bakılan OSİ değeri

pCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

pH: Power of hydrogen

pKa: Asidik iyonlaşma sabiti

pO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PVR: Pulmoner vasküler rezistans

SR: Serbest Radikaller

TAC: Total Antioksidan Kapasite

TAC1: Yenidoğanların ilk 12 saatinde alınan numunelerde bakılan TAC değeri

TAC2: Yenidoğanların 72-96. saatlerinde laktat değeri normal aralıkta iken alınan numunelerde bakılan TAC değeri

TOS: Total Oksidatif Durum

TOS1: Yenidoğanların ilk 12 saatinde alınan numunelerde bakılan TOS değeri

TOS2: Yenidoğanların 72-96. saatlerinde laktat değeri normal aralıkta iken alınan numunelerde bakılan TOS değeri

UA: Umblikal arter

UV: Umblikal ven



TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Sık görülen serbest radikaller, simgeleri ve özellikleri.....	10
Tablo-2: Serbest Radikallerin Neden Olduğu Düşünülen Hastalıklar.....	11
Tablo-3: Enzimatik ve Enzimatik olmayan Endojen Antioksidanlar.....	12
Tablo-4: Ekzojen Antioksidanlar.....	13
Tablo-5: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan yenidoğanların doğum anı karşılaştırmalı demografik verileri.....	19
Tablo-6: Çalışma ve kontrol grubundaki yenidoğan annelerine ait demografik verilerin karşılaştırılması	20
Tablo-7: Çalışma ve kontrol grubunun kord kan gazına ait karşılaştırmalı veriler...	22
Tablo-8: Hasta ve Kontrol Grubunun Oksidatif Stres-DNA Hasarı ölçümleri.....	26
Tablo-9: Tüm grubun DNA hasarı, TOS1, TOS2, TAC1, TAC2, OSİ1 ve OSİ2 ile yenidoğan verilerinin korelasyon analizleri	30
Tablo-10: Çalışma grubunun DNA hasarı, TOS1, TOS2, TAC1, TAC2, OSİ1 ve OSİ2 ile yenidoğan verilerinin korelasyon analizleri.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Anaerobik solunum ile glikozdan laktat oluşumu ve Krebs Döngüsü.....	4
Şekil-2: Tüm grubun $pH \leq 7,2$ tahmini kord kan gazı laktat değerinin ROC analizi...	21
Şekil-3: Çalışma ve kontrol grubunun TOS1 ve TOS2 sonuçlarının dağılımı.....	23
Şekil-4: Çalışma ve kontrol grubunun TAC1 ve TAC2 sonuçlarının dağılımı.....	24
Şekil-5: Çalışma ve kontrol grubunun DNA Hasarı sonuçlarının dağılımı.....	25
Şekil-6: Çalışma ve kontrol grubunun OSİ1 ve OSİ2 sonuçlarının dağılımı.....	25
Şekil-7: OSİ1/2 TAC/1/2 TOS1/2 sonuçlarının zamansal değişimi	25
Şekil-8: Çalışma ve kontrol grubunun OSİ1/2, TAC/1/2, TOS1/2 ve DNA hasarı sonuçlarının dağılımı.....	27
Şekil-9: Tüm yenidoğanların DNA hasarı ile kord kan gazı laktat değerleri arasındaki korelasyon.....	29
Şekil-10: Çalışma grubunda kord kan gazı laktat değerleri ile DNA hasarı arasındaki korelasyon.....	29

ÖZET

Amaç: Göbek kord kan analizi, kordonun klemplenmesi ile kord dolaşımının durduğu doğum anında bebeğin asit-baz dengesi hakkında bilgiler sağlar. Fizyolojik koşullar altında, dokularda oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur ve bu denge genellikle antioksidanların lehinedir. Çalışmamızda kord kan gazında laktat yüksekliği olan yenidoğanların ne derece oksidatif strese maruz kaldığı, oksidatif strese maruz kalmış ise oksidatif stresten ne kadar etkilendiklerini ve oksidatif stresin DNA hasarı geliştirip geliştirmediğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif klinik çalışma olarak term, kord kan gazında laktat seviyesi 5 mmol/L ve üzerinde olan yenidoğanlar alındı. Doğum bilgileri, cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, anne yaşları, risk faktörleri APGAR skorları kaydedildi. TOS (Total Oksidan Durum) ve TAC (Total Antioksidan Kapasite) çalışıldı. İlk 12 saatteki sonuçlar TOS1/TAC1 olarak, 72-96. saatindeki sonuçlar TOS2/TAC2 olarak isimlendirildi. DNA hasarı için sadece ilk 12 saatteki alınan numunelerdeki örnekler çalışıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun ortalama laktat değeri $6,09 \pm 0,93$ mmol/L iken kontrol grubunun laktat değeri $2,64 \pm 0,63$ mmol/L idi ($p < 0,001$)., $pH \leq 7,2$ tahmini için en iyi laktat kesme değeri 5,005 mmol/L hesaplandı ve bu değer duyarlılığı %92,9 ve özgüllüğü %48,9 idi. Hasta grubunun TOS1, TOS2, TAC1, TAC2 değerleri ve DNA Hasarı oranı kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Çalışma ve kontrol grubunun OSİ1 (İlk 12 saatte bakılan OSİ değeri) ve OSİ2 (72-96 saat sonra laktat düzeyi normal iken bakılan OSİ değeri) değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Hasta grubunun TOS1-2 ve TAC1-2 değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Çalışma grubumuzda kan gazı laktatı 5 mmol/L'nin altına düştüğünde değerlendirilen TOS'un azaldığı ancak TAC'nin değişmediğini saptadık. Kontrol grubunda ise hem TOS hem de TAC'de herhangi bir değişiklik olmamıştı. Çalışma grubunun DNA hasarı kontrol grubuna göre daha yüksekti. DNA hasarı tüm grupta TOS, TAC ve laktat düzeyi ile pozitif korele iken çalışma grubunda ise DNA hasarı TOS ve TAC ile pozitif korele saptanmıştı. Her ne kadar TOS değerinde

ilerleyen 4 gün içinde azalma gözükse de hasta ve kontrol grubu arasında DNA hasarı oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Total anti oksidan kapasite, oksidatif stres, DNA hasarı, yenidoğan, total oksidan durum



ABSTRACT

Aim: Umbilical cord blood analysis provides information about the baby's acid-base balance at the moment of birth, when cord circulation stops with cord clamping. Under physiological conditions, there is a balance between oxidants and antioxidants in tissues and this balance is usually in favor of antioxidants. In our study, we aimed to evaluate to what extent newborns with elevated lactate in cord blood gas were exposed to oxidative stress, how much they were affected by oxidative stress if they were exposed to oxidative stress and whether oxidative stress caused DNA damage.

Materials and Methods: This prospective clinical study included term newborns with a cord blood gas lactate level of 5 mmol/L or higher. Birth information, gender, birth weight, maternal age, risk factors, and APGAR scores were recorded. TOS (Total Oxidant Status) and TAC (Total Antioxidant Capacity) were studied. Results in the first 12 hours were referred to as TOS1/TAC1, while results in the 72nd to 96th hour were referred to as TOS2/TAC2. For DNA Damage analysis, only samples taken within the first 12 hours were studied.

Results: The mean lactate value of the study group was 6.09 ± 0.93 mmol/L, while the mean lactate value of the control group was 2.64 ± 0.63 mmol/L ($p < 0.001$). The best lactate cut-off value for $\text{pH} \leq 7.2$ was 5.005 mmol/L, with a sensitivity of 92.9% and specificity of 48.9%. TOS1, TOS2, TAC1, TAC2 values and DNA Damage rate of the patient group were statistically significantly higher than those of the control group. There was no statistically significant difference between the OSI1 (OSI value measured in the first 12 hours) and OSI2 (OSI value measured 72-96 hours later when lactate level was normal) values of the study and control groups.

Conclusion: We found that TOS1-2 and TAC1-2 values of the patient group were higher than those of the control group. In our study group, we found that TOS decreased when blood gas lactate decreased below 5 mmol/L, but TAC did not change. In the control group, there was no change in both TOS and TAC. DNA damage in the study group was higher than in the control group. While DNA damage was positively correlated with TOS, TAC and lactate level in the whole group, DNA damage was

positively correlated with TOS and TAC in the study group. Although there was a decrease in the TOS value in the following 4 days, the rate of DNA damage was found to be significantly higher between the patient and control groups.

Keywords: Total anti oxidant capacity, oxidative stress, DNA damage, newborn, total oxidant status



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik haftası ne olursa olsun yenidoğan dönemi doğum ile başlar ve yaşamın ilk 28 gününü içerir (1,2). Yenidoğan bebeklerde 1958'de James *ve arkadaşları*, göbek kordonu kan gazı analizinin önceki fetal hipoksik stresin bir göstergesi olabileceğini kabul ettiğinden beri hem İngiliz hem de Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri tarafından tüm yüksek riskli doğumlarda değerlendirilmesi önerilmektedir (3–5). Göbek kordonu kan gazı analizinin bebeğin geçmişi, bugünü ve muhtemelen gelecekteki durumu hakkında önemli bilgiler sağlayabileceği yaygın olarak kabul görmüştür (4). Kord kan gazı değerlerinde saptanan anormal değerlerin altında yatan süreçlerin kanıta dayalı olarak açıklanabilmesi klinik açısından önemlidir (4). Bu nedenle, yeni doğan bebeklerin bakımını üstlenen klinisyenlerin kord kan gazı değerlerini yorumlamaları önem taşımaktadır.

Göbek kord kan analizinin, kordonun klemplenmesi ile kord dolaşımının durduğu doğum anında bebeğin asit-baz dengesinin durumunu yansıttığı varsayılır ve intrauterin metabolizma hakkında bilgiler sağlar (4,6). Asidemi, $\text{pH} < 7,35$ olarak tanımlanırken; baz açığı (BE), parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2) ve laktat asidozun kaynağını gösterir (6). Bazı vaka-kontrol ve prospektif kohort çalışmalarında neonatal morbiditeyi öngörmede laktat pH'dan daha üstün bulunmuştur (7,8). Kord kan gazı laktatının nörolojik sekeller için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %70 ve %93 bulunmuştur (9,10). Yenidoğan bebeklerde referans laktat değer aralıklarının, ek klinik muayene, laboratuvar çalışması veya yoğun bakım izlemi gerekebilecek bebekleri ayırt etmede faydalı olacağı rapor edilmiştir (11). Kord kan gazında laktat yüksekliğine sebep olan multiple nedenler (bebeğin cinsiyeti, annenin yaşı, gebelik haftası, mekonyumlu amnion, oksitosin kullanımı vb.) literatürde bildirilmiştir (12) Kord kan gazındaki laktatın pH ile korele olduğunu ve yenidoğanın kötü sonuçlarını tahmin etmede makul bir doğruluğa sahip olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (13,14).

Tüm canlılar için hayati öneme sahip olan oksijen, vücutta gerçekleşen bazı biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda reaktif oksijen türlerine dönüşür. Bu reaktif oksijen türleri, vücudun antioksidan mekanizmaları sayesinde hücrelerden ve

dokulardan uzaklaştırılır (15). Yenidoğan bebekler, doğum sonrasının ilk haftasında yüksek düzeyde oksidatif strese maruz kalırlar. İntrauterin düşük oksijenli ortamdan ani bir şekilde yüksek oksijenli ortama geçiş sırasında serbest radikaller oluşur. Bu oluşan serbest oksijen radikalleri, yenidoğan döneminde birçok hastalığın gelişmesinde etkili olabilir. Antioksidan enzimlerin üretimi fetal dönemde başlar ve gebeliğin son döneminde, antioksidan enzimler ve enzimatik olmayan antioksidan maddelerin seviyeleri artmaktadır. Term yenidoğanların serumlarındaki antioksidan aktivite, yetişkinlere kıyasla daha düşük seviyededir. Prematüre ve düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde ise, term bebeklere göre bu aktivite daha da düşük olarak tespit edilmiştir (16). Fizyolojik koşullar altında, dokularda oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur ve bu denge genellikle antioksidanların lehinedir. Ancak, antioksidanlar oksidanları nötralize etmekte yetersiz kalırsa, bu denge oksidanlar lehine bozulur. Bu dengenin oksidanlar yönüne kayması, literatürde oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidan moleküllerin hücresel yapı taşları olan karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler, lipidler ve enzimler üzerindeki çeşitli reaksiyonları sonucunda oksidatif doku hasarı meydana gelir (17). Yenidoğanların sınırlı bir antioksidan koruyucu kapasitesi vardır ve oksidatif hasarın yenidoğan döneminde bazı hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yenidoğan bebeklerde laktat yüksekliği ile oksidatif stres ve DNA hasarı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar literatürde yeterli değildir. Bu nedenle de kord kan gazında laktik asit yüksekliği olan bebeklerin, yenidoğan döneminde ve uzun dönemde takiplerinin nasıl yapılması gerektiğine dair veriler kısıtlıdır. Biz de çalışmamızda kord kan gazında laktat yüksekliği olan yenidoğanların ne derece oksidatif strese maruz kaldığı, oksidatif strese maruz kalmış ise oksidatif stresten ne kadar etkilendiklerini ve oksidatif stresin DNA hasarı geliştirip geliştirmediğini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KORD KAN GAZI VE PARAMETRELERİ

Laktik Asit ve Tarihçesi

Laktik asit yerine laktat terimi kullanılabilir. Serum laktat ölçümleri doku hipoperfüzyonunun tahmininde, aynı zamanda tedavi cevabı ve prognoz tahmininde tek veya çoklu ölçümler ile biyobelirteç rolüne sahiptir. Laktik asit zayıf bir asittir, suda kısmi olarak çözünür. Laktik asit suda çözünerek laktat iyonu ve hidrojen iyonu ortaya çıkartır. Çevre pH'ına bağlı olarak zayıf asitler (laktat gibi) düşük pH'da çözünmemiş form olan asit halinde veya yüksek pH'da iyon tuzu formunda bulunur. Asitlerin %50'sinin çözündüğü pH'a pKa denir; laktat için bu değer 3,85'tir. Laktik asit için pKa değeri hücre içi ve hücre dışı sıvı kompartmanlarından daha düşüktür, bundan dolayı baskın olarak iyonize formda bulunur. Bu reaksiyon, Henderson-Hasselbalch denklemi tarafından gösterilebilir:

$$pH = pKa + \log \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Laktatın laktik aside oranı fizyolojik pH'ta (7,4) ve pH'ın yaşamla bağdaşan en düşük limitlerinde (pH 6,8) aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

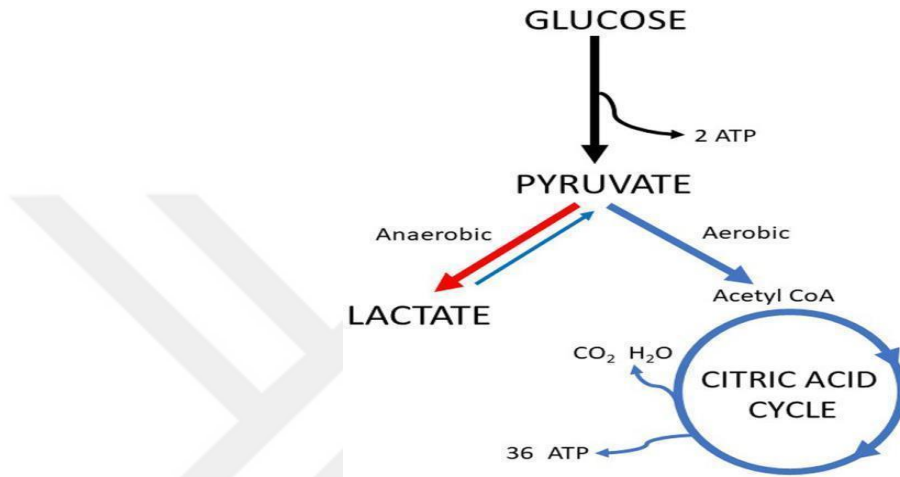
$$7.4 = 3.85 + \log [(laktat)/(laktik asit)] = 3548:1$$

$$6.8 = 3.85 + \log [(laktat)/(laktik asit)] = 891:1$$

Bu denklemlerden, insanlardaki laktik asidin, çok düşük pH durumlarında bile ağırlıklı olarak iyonize formunda var olduğu açıktır. Bundan dolayı ölçümler laktik asit değil de kan ya da plazma laktatı ile yapılır (18).

Hiperlaktatemi öncelikle yetersiz doku oksijenizasyonundan kaynaklanan anaerobik metabolizmanın bir sonucu olarak görülmüştür (19). Bu anlayış geçen yüzyılın çoğunda devam etti ve yalnızca geçen yüzyılın son yarısında artmış serum laktat düzeylerinin, doku hipoksisi dışındaki hastalık durumlarında da yükseldiği gösterildi (20). Laktat metabolizması üzerinde yapılmış olan daha ileri çalışmalar, kritik hastalıklardaki metabolik değişikliklerin bir ürünü olan hiperlaktatemi durumunu açıklığa kavuşturdu (21,22).

Glikoliz, glukoz metabolizmasındaki birinci adımdır ve son ürünü pirüvattır (23) (Şekil 1). Pirüvat birçok metabolik yolda kullanılabilir. Mitokondriyal membranları trikarboksilik asit yolu ile geçer ve ATP üretir. Pirüvat, laktat dehidrojenaz ile laktata dönüştürülebilir. Glukoz üretimi için glukoneogenezde substrat olarak kullanılabilir veya transaminasyon ile alanine dönüşebilir. Pirüvattan laktat oluşumu için pirüvat seviyelerinde artış olması gerekir. Pirüvattan laktat oluşumu, hipoksik doku durumu ve bazı diğer klinik durumlarda gerçekleşir.



Şekil-1: Anaerobik solunum ile glikozdan laktat oluşumu ve krebs döngüsü (23)

Serum arteriyel laktat konsantrasyonu, net laktat üretimi ile net laktat tüketimi arasındaki dengeyi yansıtır. Bu konsantrasyon genellikle 2 mmol/L'nin altındadır. Fizyolojik laktik asit oluşumu öncelikle iskelet kasından (%25), deri (%25), beyin (%20), bağırsaktan (%10) ve eritrositlerden (%20) olur(24). Patolojik durumlarda, diğer organlardan da laktat üretimi olur. Kritik hastalarda laktat, lökositler akciğerler ve splanknik organlar da dahil olmak üzere "normal laktat üreticileri" dışındaki dokularda da oluşturulur (25).

Laktatın serum düzeyi genellikle 2 mmol/L'nin altında kalır bundan dolayı laktat fizyolojik durumlarda idrarla atılmamaktadır. Yüksek serum laktat düzeylerinin aşırı üretim ve azalmış klirensin bir kombinasyonunun ürünü olduğu açıktır. Fazla üretim ve azalan laktat atılımına sebep olan durumların çoğu ağırlıklı olarak patolojiktir ve doku hipoksisi veya hipoksik olmayan doku hasarını yansıtmaktadır. Bu bulgu, kritik hastalardaki biyolojik belirteç olarak serum laktatın temelini ve önemini açıklamaktadır.

Laktat yüksekliği, oksijen tüketiminin oksijen dağılımına bağlı olarak şok veya doku hipoksisi gibi durumlarında ortaya çıkar. Böyle durumlarda, anaerobik metabolizmadan dolayı biriken pirüvat çoğunlukla laktat üretimine sebep olur. Böylece laktat sitoplazmik olarak birikir ve dolaşıma katılır. Sonuç olarak yüksek serum laktat seviyeleri doku hipoksisini yansıtır. Perfüzyonun yetersiz olmasının ve doku hipoksisinin bir ölçütü olan kan laktat düzeyleri hem deneysel hem de klinik gözlemlerle desteklenmiştir.

Yüksek laktik asit seviyeleri, klinik bulgular gelişmeden önce altta yatan doku hipoperfüzyonu olan hastaları tanımlayarak bir tarama aracı görevi görebilir. Laktat risk sınıflandırıcı biyolojik belirteç olarak ve tarama ve de kritik hastalarda da prognostik biyolojik belirteç olarak kullanılabilir. Doku hipoperfüzyonu yönüyle yüksek riskli olan hastalar göz önüne alınırsa yüksek laktat düzeyleri bu hastalarda doku hipoperfüzyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir ve çoğu çalışma mortalite gibi sonlanımların prediktif değerini değerlendirir.

pH

Hidrojen iyonunun derişiminin negatif logaritmasıdır. pH asit baz dengesinin temel parametresidir. pH normal aralıkta olması asit - baz dengesinin normal olduğu anlamını taşımaz, dengeleme mekanizmaları veya kombine bozukluklar ile de normal değerler oluşabilir. pH'nın düşmesi (H^+ iyonu derişimi yükselmesi) ile ASİDOZ (metabolik ve/veya respiratuvar), pH'nın artması (H^+ iyonu derişimi azalması) ile ALKALOZ (metabolik ve/veya respiratuvar) oluşur. Metabolik reaksiyonlar dar bir pH aralığında meydana gelir. Bu sınırlardan uzaklaşıldığında, başta dolaşım ve santral sinir sistemi olarak organ sistemlerinde, enzim aktivitelerinde, ilaçların farmakodinamiğinde önemli değişiklikler görülür ve çeşitli klinik sorunlar oluşabilir (25).

Parsiyel Karbondioksit Basıncı (pCO_2)

CO_2 ve H_2O sitrik asit siklüsunda atık ürünlerdir (Şekil 1). CO_2 hücre zarını difüzyon ile geçerek kana karışır, eritrositler tarafından toplanır ve H_2CO_3 HCO_3^- dönüştürülür. Bu şekilde H^+ fazlası HCO_3^- tarafından tamponlanır (23).



Parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) kanda çözülmüş olarak karbondioksitin parsiyel basıncının ölçümüdür. Alveolar solunumun göstergesidir. Hipoventilasyonda yükselir, hiperventilasyonda düşer. pH, PCO_2 ve HCO_3 seviyeleri arasındaki durum Henderson-Hasselbalch denklemi ile belirtilebilir. Çocuklarda PCO_2 35-45 mmHg arasındadır (26). PCO_2 hakkında alt ve üst limit için bir fikir birliği yoktur. Hipokapninin periventriküler lökomalazi ile serebral palseye yol açtığı bildirilmiştir, PCO_2 'yi 25-30 mmHg seviyesinin altına indirecek hiperventilasyondan uzak durulması önerilmektedir. Diğer taraftan hiperkarbi intraventriküler hemorajiye sebep olabileceğinden PCO_2 'nin 55 - 65 mmHg seviyesini geçmemesi genel olarak kabul görmektedir. Umbilikal arter kan gazı ortalama PCO_2 seviyesi 55,1 mmHg; UV kan gazı ortalama PCO_2 seviyesi 40,4 mmHg'dir (27).

Parsiyel Oksijen Basıncı (PO_2)

Kandaki O_2 'nin parsiyel basıncı olmakla birlikte oksijenlenmeyi de gösterir. Ortalama fetal PO_2 umbilikal arterde 16,3 mmHg, umbilikal vende 27,9 mmHg'dir(27). Hipoksemi arterde pO_2 düşmesidir. Hipoksi de dokular için gereken oksijenasyonun oluşturulamamasıdır.

Baz Açığı (BE)

Metabolizmadaki sorundan dolayı kanda meydana gelen fazla asit ya da bazı gösterir. Kan ya da plazmada sıcaklık $37^\circ C$ ve PCO_2 40 mmHg iken kanın pH'sını 7.40'a getirebilmek için kana veya plazmaya eklenmesi gereken asit ya da baz miktarının ölçüsüdür. Baz açığı metabolik durumların değerlendirilmesinde kullanılır. Baz açığı kandaki baz tamponlama sistemlerinin kanın normal pH değerine göre durumunu ifade eder. BA negatif olarak artmışsa; bazik tamponlar azalmıştır ve metabolik asidoz söz durumu mevcuttur. BA pozitif olarak artmışsa; bazik tamponların arttığını ifade eder, yani metabolik alkaloz vardır. $BA < -2$ mmol/l ise metabolik asidoz; $BA > +2$ mmol/l ise metabolik alkaloz olduğunu destekler (23,25,27).

Bikarbonat (HCO_3^-)

Bikarbonat asit-baz dengesinin metabolik bileşenlerindendir ve aynı zamanda kandaki en mühim tamponlar arasında bulunur. Karbomino bileşiklerine bağlı olarak CO_2 içerir aynı zamanda serumda bikarbonat iyonu derişiminin göstergesidir.

Aktüel bikarbonat: Kanda ölçülen, varolan bikarbonatın ölçümüdür. Henderson-Hasselbalch denkleminde göre hesaplanır. Normali 21-28 mmol/l arasındadır. Vücutta asit-baz dengesinin hem respiratuvar hem de metabolik komponenti ile ilişkilidir (28).

Standart bikarbonat: Solunumsal nedenli HCO_3^- değışikliklerini ortadan kaldırmak için standart koşullarda (37°C sıcaklık ve 40mmHg pCO_2 altında) kanda olması gerekli HCO_3^- ölçümüdür. Standart HCO_3^- yalnızca metabolik durumlara bağlıdır. Normal aralığı 22-26 mmol/l'dir. Standart $\text{HCO}_3^- > 26$ mmol/l ise metabolik alkaloz, standart $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/l ise metabolik asidozu destekler (29).

DOĞUM SÜRECİNDE FETÜS

Doğumdan sonra yenidoğanlarda erken dönem geçiş periyodu önemli değışikliklerin olduğu bir ara dönemdir. Kordonun klemplenmesiyle plasental dolaşımın durduğu, akciğerlerin havayla dolduğu ve gaz değışiminin başladığı, dokulara daha çok oksijenin (O_2) taşındığı, pulmoner damarların dirençlerinin azalıp sistemik direncin yükseldiği, intrakardiyak şantların (foramen ovale, duktus arteriosus) kapandığı dönemdir. Bu dönem başlıca gebelik haftası, anestezinin türü ve doğumun şeklinden etkilenmektedir (30). Bu geçiş periyodunda doğumdan sonraki fetal/neonatal durumla ilgili bilgi edinilmesi, resüsitasyon gerekip gerekmediğine karar verilmesi, intrauterin yaşamdan neonatal döneme geçiş sırasındaki değışikliklerin izlenmesi, oksijenizasyon/alveolar ventilasyon ve dolaşımın değerlendirilmesi mühimdir. Bu değerlendirme için umblikal kord kan gazı değerleri ve incelenmektedir. Umblikal kord kan gazının doğumdan sonra hızlıca alınıp analiz edilmesi, fetal ve neonatal dönemdeki iyilik durumunun değerlendirilmesinde kullanılan en önemli yöntemdir (31,32).

Doku oksijen sunumunun diğerk bir yolu ise fetal dokuların perfüzyon hızıdır. Fetal sistemde kan fetüsten sonraki döneme göre daha hızlı ve yüksek oranda perfüze olur. Dolaşımın artışı, fetüsteki düşük O₂ doygunluğunu (SpO₂) ve fetal hemoglobinin yüksek O₂ afinitesini karşılar. Ayrıca fetusun oksijen ihtiyacı yenidoğandan çok daha azdır. Termoregülasyon ihtiyacı yoktur ve solunum çabası sınırlı olduğundan dolayı yenidoğanda O₂ tüketen iki önemli durum da fetüste yoktur veya çok azdır.

Fetüsün parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) yaşamın diğerk evrelerinden biraz daha yüksektir. Normalde UV PCO₂ 35 ila 45 mm Hg aralığındadır. Fetüsten CO₂ (Karbondioksit) uzaklaştırmak için, gebelikte maternal hiperventilasyon ve göreceli hipokarbi ile anne kanındaki düşük PCO₂ ile CO₂'nin plasenta ile fetal kandan maternal kana transferi kolaylaşır (Bohr etkisi) (30).

Fetüsteki düşük PO₂, pulmoner vasküler rezistansın (PVR) yüksek kalmasını sağlayarak fetal dolaşımın devam etmesine katkı sağlar. DA fetal ve plasental prostaglandin üretimiyle düşük PO₂ sayesinde açık kalır. Fetüs metabolik aktivitelerini düşük oksijene rağmen adaptif ve anatomik özellikleri ile sürdürebilir. Fetal gaz değişiminin doğumdan ve doğum sırasındaki bu periyotta veya geçiş döneminde sağlanamaması halinde asfiksi durumu oluşur. Asfiksi; uzamış hipoksi, artmış PCO₂ ve metabolik asidozdan dolayı meydana gelir.

Kord kan gazının analizi asit–baz dengesi ve kanın O₂ taşıma kapasitesini değerlendirmede kullanılır (33,34). Kan gazı sonuçlarının doğru değerlendirilmesi, asit–baz dengesinin ve oksijenizasyonun anlaşılması ve yenidoğan hastalıklarının tanı ve tedavisi için çok önemlidir (34,35). Postnatal alınan umbilikal kord kan gazının sonuçlarıyla doğumdan hemen önce gerçekleşmiş olan fetal oksijenizasyon durumu ve fetal asit-baz dengesi değerlendirilebilmektedir. Bu işlemin non-invaziv ve ağrısız olması, az miktarda kan ile sonucun dakikalar içinde çıkması, yöntemi değerli kılmaktadır (31). Bu yöntem, daha sonrasında alınan kan gazı sonuçları ile kord kan gazı sonuçlarının karşılaştırma yapılmasına olanak sağlayarak, tedavilere cevabın değerlendirilmesini de kolaylaştırmaktadır. Umbilikal kord kan gazı; doğum sürecinde utero-plasental dolaşımı etkileyen birçok faktörden etkilenmekte ve değişim gösterebilmektedir (32). Bunlar arasında antenatal dönemdeki maternal hastalıklar ve gebeliğe bağlı birçok neden (diyabet, erken membran rüptürü, hipertansiyon, preeklampsi, oligohidramniyoz, intrauterin gelişme geriliği polihidramniyoz,

eklampsisi gibi) yer almaktadır (36). Fetüste oluşan CO₂'nin utero-plasental dolaşım vasıtasıyla uzaklaştırılamadığı zaman PCO₂ yükselmekte ve respiratuar asidoz oluşmaktadır. Fetüs yetersiz oksijenizasyona maruz kalırsa, glukoz kullanımı için anaerobik yol aktive olur. Bunun sonucunda laktik asit birikimi olur ve metabolik asidoz ortaya çıkar.

SERBEST RADİKALLER

Atomun yapısındaki elektronlar genelde dış yörüngede çift şekilde bulunur. Az da olsa dış yörüngelerinde paylaşılmamış tek elektron bulunduranlar da vardır. Bu moleküller son yörüngelerinde bulunan bu ortaklaşmamış elektronlardan dolayı başka moleküllerle elektron alışverişini kolay bir şekilde yapabilirler. Tek halde bulunan bu elektronu üst tarafında nokta veya çizgi ile işaretlendirilir (37). Bir veya birden fazla elektroliti dış yörüngelerinde bulunduran bu moleküllere serbest radikaller (SR) denilmektedir. Bu moleküller normal metabolik reaksiyonlar veya dış etkenlerden dolayı ortaya çıkabilir. Yarı ömürleri baya kısa olan bu moleküller lipid, protein ve karbonhidrat gibi hücrenin bileşenleriyle birleşmeye eğilimlidirler. Serbest radikallerin birikmesinin protein, lipid, protein deoksiribonükleik asit (DNA) üzerine olan olumsuz etkileri sebebiyle hücre ölümü meydana gelebilir (38).

SR vücutta normal O₂ kullanımı sırasında mitokondri tarafından düzenli olarak üretilmektedir. Bunlar reaktif maddeler olup lipid, protein ve nükleotid gibi biyolojik materyallere zarar verebilmektedir. Başlıca serbest radikaller Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Serbest radikaller, simgeler ve tanımları-Dündar ve ark. (39)’dan alınmıştır

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H*	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O ₂ ^{*-}	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH [·]	En toksik oksijen metaboliti radikal
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O ₂ ⁻	Yarılma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikal	HO ₂ [·]	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikal	ROO-	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili lipidlere lokalize olur
Triklorometil	CCl ₃	CCl ₄ metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS [·]	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO [·]	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L-arginin amino asitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO ₂	NO’nin oksijen ile reaksiyonundan üretilir

OKSİDATİF STRESİN ETKİLERİ

Lipidler üzerindeki etkisi

SR’lerin hücre düzeyindeki en önemli etkilerinden biri membran lipidlerinin peroksidasyonudur. Endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi hücre içinde bulunan organellerin membran fosfolipidlerindeki doymamış yağ asitleri, serbest radikaller ile reaksiyona kolayca girerek peroksidasyona maruz kalır ve oksidatif hasara sebep olur. Artmış oksidatif stres ile kontrolsüz lipid peroksidasyonu, membrandaki fosfolipidlerin yıkımına sebep olarak hücrenin bariyer etkisini bozar, hücre içi organellerinin hasar almasına yol açar. Lipid peroksidasyonu ile gerçekleşen hasar geri dönüşümsüzdür (40,41).

Proteinler Üzerindeki Etkisi

Proteinler, SR'lerden doymamış yağ asitlerine oranla daha az etkilenir. Proteinler serbest oksijen radikallerinden etkilendiklerinde aminoasitlerin agregasyonu fragmantasyonu modifikasyonu gerçekleşir. Protein yapısının bozulması hücre metabolizmasının bozulmasıyla sonuçlanır. Ayrıyeten serbest radikaller; nörotransmitterlerin, enzimlerin, reseptörlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına sebep olabilir (42). Oksidatif stresten dolayı meydana gelen protein karbonil türleri, oksidatif stresin değerlendirmesinde kullanılan önemli belirteçlerdir (43).

DNA Üzerine Etkisi

DNA hasarına sebep olan oksidatif stres başta kardiyovasküler, karsinogenezis, otoimmün, nörodejeneratif hastalıklar gibi çok sayıda hastalığın oluşmasında rol oynar. Nükleotidler, serbest radikallere duyarlıdır. Özellikle pirimidinler en hassas yapıda olanlardır. DNA sarmalının zarar görmesi, DNA çift sarmalının bölünmesi sonucuyla mutasyonlara ve hücrede ölüme sebep olabilmektedir. DNA'nın oksidatif hasar ile hasar görmesiyle 8-hidroksiguanin oluşur. DNA hasar oranını tespit etmede 8-hidroksiguanin sık kullanılan bir belirteçtir (43,44).

Tablo 2: Serbest Radikallerin Neden Olduğu Düşünülen Hastalıklar (45).

Myokard iskemisi	Karsinogenezis
Radyasyona bağlı yıkım	Alzheimer hastalığı
Yanıklar	Karaciğer hastalıkları
Preeklampsi	Prematür retinopati
İnflamatuvar hastalıklar	Ateroskleroz
Diabetes mellitus	Katarakt
Demire bağlı yıkım	Astım
Psoriasis	Multiple skleroz
Subakut miyeloptik nöropati	Akciğer fibrozisi
Hemolitik anemi	Parkinson hastalığı
Romatoid artrit	Hipertansiyon
Nekrotizan enterokolit	İntestinal iskemi

TOTAL OKSİDAN DURUM (TOS)

Reaktif nitrojen veya oksijen ürünlerinin oluşumunda artış veya antioksidan ürünlerde azalma olmasından dolayı oksidan-antioksidan durum bozulduğunda hücre için tehlike oluşur. Dengenin oksidanlar lehine bozulmasına oksidatif stres denilmektedir. Oksidan ürünlerin ölçümlerini ayrı ayrı yapmak mümkün fakat zaman kaybı, tekniklerin zor ve karmaşık ve maliyetli olması sebebiyle tercih edilmemektedir. Dolayısıyla oksidanların etkisini daha pratik olarak total oksidan durum (TOS) olarak ölçme imkânı vardır (46).

ANTIOKSİDANLAR

Canlılar, SR'lerin neden olduğu zararlı etkileri yok etmek veya engellemek için koruyucu olarak antioksidan moleküllere sahiptirler. SR'nin canlı vücudunda artışına bağlı olarak oluşan hücre hasarları kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum, üreme ve boşaltım sistemlerinde çeşitli hastalıklara neden olurlar. Serbest radikallerin seviyesiyle bağlantılı olan bu rahatsızlıkların engellenmesi için oksidan moleküller antioksidan moleküllerle dengede kalmalıdır (46,47).

Antioksidanlar eksojen veya endojen kaynaklı olabilirler. Endojen kaynaklı olanlar ise enzimatik olanlar ve enzimatik olmayanlar olarak sınıflandırılabilirler.

Tablo 3: Enzimatik ve Enzimatik olmayan Endojen Antioksidanlar

Enzimatik olmayan Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar
Redükte Glutasyon (GSH)	Katalaz
Tiyoller	Süperoksid dismutaz (SOD)
Ürik asit	Glutasyon peroksidaz (Gpx)
Bilirubin	Glutasyon redüktaz (GR)
Albumin	Glutasyon-S-transferaz
Metal bağlayıcı proteinler (Seruloplazmin, Ferritin, Laktoferrin)	
Melatonin	
Koenzim Q 10	
α -lipoik asit	

Antioksidanların amacı başlıca radikal oluşumunu önlemek veya radikal oluştuysa oluşan radikali tutmak, inhibe etmek, uzaklaştırmak, bir hasar oluştuysa oluşmuş hasarı onararak etki etmektir.

Tablo 4: Ekzojen Antioksidanlar

Vitamin Olanlar	İlaç Olarak Kullanılabilenler
A Vitamini (Beta-karoten)	Ksantin oksidaz inhibitörleri
C Vitamini (Askorbik Asit)	NADPH oksidaz inhibitörleri
E Vitamini (α -Tokoferol)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik Asit	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAC)

Canlılar, fizyolojik ve metabolik reaksiyonlar sonucunda oluşan SR'nin oluşturduğu oksidatif durum ile mücadele eden bir sisteme sahiptir. Ürik asit, albümin ve askorbik asit insan plazmasındaki TAC'nin %85'ini oluşturmaktadır. TAC'nin ölçümü, tüm antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi verir dolayısıyla TAC ölçümü giderek daha fazla kabul görmektedir(48). Bu antioksidanların bazılarının birlikte etki etmesiyle, bunların tek tek oluşturduğundan daha çok antioksidan etki ortaya çıkabilir. Bu durum aralarında sinerjistik etkileşimin mevcut olduğunu gösterir. Bu sebeple TAC değerlendirmesi, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi verir. Ayrıca antioksidanların tek tek ölçümü, pahalı, karmaşık ve zaman alıcı teknikler gerektirmektedir.

OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ)

TOS/TAC oranı, hücredeki oksidan/antioksidan mekanizmasının, enzim etkinliğini ve molekül miktarlarını tek tek hesaplamaktan daha hızlı ve daha doğru bir şekilde ortaya koyar (49). Bu oran oksidatif stresin bir göstergesidir ve oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak adlandırılır.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAC}}$$

APGAR SKORU

Anestezist Dr. Virginia APGAR 1952’de yenidoğanların doğumdan kısa zaman sonra durumunu değerlendirmek için pratik ve kolay olan APGAR (Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration) skorunu önermiştir (50). Bu skor yenidoğanın doğumdan hemen sonraki halinin ve canlandırmaya verdiği yanıtının değerlendirilmesinde kabul edilebilir ve kullanılabilir bir metot halini almıştır. APGAR değerlendirmesi, cilt rengi, kalp hızı, refleks yanıtı, tonusu ve solunum paterni olarak beş belirti kullanılarak oluşturulan bir skorum sistemidir. Her parametre için 0, 1 ve 2 olacak şekilde puanlandırılır ve bu beş parametrenin puanlarının toplamı ile ifade edilir. APGAR skoru bradikardi, siyanoz, solgunluk, hipotoni, refleks yanıt, apne ve soluma paterni gibi klinik semptom ve bulgularını yenidoğanda ifade eden rakamsal bir skordur.

Genel olarak bebek doğduktan sonraki birinci ve beşinci dakika APGAR durumuna bakılır. Beşinci dakikadaki APGAR değeri 7’nin altında kalıyorsa yirminci dakikaya kadar 5 dakikada bir tekrar APGAR skoru bakılması gerekir. Çoğunlukla birinci ve beşinci dakika APGAR durumu 7-10 aralığında olan yenidoğanlar aktif ve canlı durumda olup takip gerektirmezler. Skor 4 - 7 aralığında ise yenidoğanın desteğe ihtiyacı vardır, APGAR 4’ün altında kalırsa ileri derece O₂ eksikliğini gösterir ve bu bebeğin acilen resüsitasyona ihtiyacı olduğu anlamını taşır (51). APGAR skorunun resüsitasyon yapılan bir yenidoğan için, genel durumu ve resüsitasyona yanıtı değerlendirmek için faydalı olduğu belirtilmektedir. Fakat resüsitasyon ihtiyacı varsa birinci dakika skoru beklenmeden başlanmalıdır. Bu sebeple APGAR ilk resüsitasyon ihtiyacını, resüsitasyonda gerekli olan adımları veya bu adımların ne zaman yapılacağı

hakkında bilgi vermek için kullanılmaz (52). Maternal yapılan sedasyon, konjenital anomaliler, gebelik yaşı, travma, gözlemcilerin değişimi gibi APGAR skorunun değişmesine neden olabilecek çok sayıda etmen vardır. Ayrıca APGAR skorunun parametreleri arasında yer alan tonus veya refleks yanıtı yenidoğan bebeğin fizyolojik olgunluğuna bağlı olarak değişebilmektedir. Düşük APGAR değerlerinin insidansı ise doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. APGAR'ın düşük olması herhangi bir bebek için mortalite veya morbidite göstergesi olamayacağı bilinmektedir (53,54).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 10/08/2022 tarihli 2022/19 toplantısında 19/17 karar sayılı etik kurul onayının alınması ile prospektif olarak başlatıldı. Çalışmamız Ağustos/2022-Nisan/2023 tarihleri arasında yürütüldü.

Çalışmamız prospektif klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmaya aldığımız vakalar term, kord kan gazında laktat seviyesi 5 mmol/L ve üzerinde olan yenidoğanlardan oluşmaktadır. Preeklampitik anne bebekleri, koriamnionit olan anne bebeği, 38 dereceden yüksek ateşi olan anne bebekleri, konjenital kalp hastalığı olanlar ve evre 2-3 hipoksik bebekler çalışma dışı bırakıldı. İkinci kan örneği alınamayan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Kliniğimizde her yenidoğan için rutin olarak yapılan; bebek doğduktan 30-40 saniye sonrasında kadın doğum hekimleri tarafından ilk kord klempli yapıldıktan sonra yenidoğanlar, pediatri hekimi ve hemşiresine teslim edildi. Pediatri hekimi veya hemşiresi tarafından göbeğe yaklaşık 4-5 cm mesafeden ikinci kez kord klempli yapıldıktan sonra bebek hemşiresi tarafından kord kan gazı analizleri için Sarstedt Monovette marka lityum heparinli tüplere 1ml kadar kan alındı. Alınan numune 10 dakika içinde çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi. Kord kan gazı Siemens Rapidlab 1265 nolu cihazlarda çalışıldı. Kord kan gazında laktat seviyesi 5 mmol/L ve üzerinde olan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Tüm bebeklerin doğum bilgileri, cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, anne yaşları, risk faktörleri, APGAR değerlendirmeleri kaydedildi. Bu yenidoğanlar için ilk 12 saatinde takip-kontrol amaçlı kan örnekleri alınırken alınan bu numuneler 3000rpm'de

5 dk santrifüj edildikten sonra TAC-TOS çalışmak için serum ayrıldı ve -80 °C’de muhafaza edildi. Aynı şekilde bu yenidoğanlar kan gazlarında laktat değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldükten sonra 72-96. saatlerindeki tetkikleri esnasında ikinci numuneler toplandı. Numuneler için Sarstedt Monovette marka jelli ve vakumlu 0,5 ml’lik biyokimya tüpleri kullanıldı. Tüm hasta numuneleri ve kontrol grubunun numuneleri toplama işlemi tamamlandığında TAC-TOS-DNA hasarı çalışılmak üzere laboratuvara transfer edildi. Numuneler Farmasina laboratuvarında Reader Biotek ELx800 ile KCjunior programıyla çalışıldı. TOS ve TAC değerlendirmeleri hem ilk 12 saatte alınan numunelerde hem 72-96. saatlerde alınan numunelerde çalışıldı. İlk 12 saatte alınan numunelerin sonuçları TOS1-TAC1 olarak isimlendirildi, 72-96. saatlerde alınan numunelerin sonuçları ise TOS2-TAC2 olarak isimlendirildi. DNA Hasarı için sadece ilk 12 saatteki alınan numunelerdeki örnekler çalışıldı. Bu bebeklerden yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gelişenlerin bilgileri kaydedildi.

Kontrol grubu yenidoğanları kord kan gazı laktat değeri 5 mmol/L altında ve term doğan, antenatal taramaları normal olan, doğumdan sonraki takiplerinde sorun yaşamayan ardışık olarak doğan bebeklerden seçildi.

Son haliyle 38 yenidoğan hasta grubu olarak, 23 yenidoğan kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

TAC için tam ismi Human Total antioxidant capacity (T-AOC) ELISA Kit olan kit kullanıldı. TAC sonuçları u/ml birimiyle ifade edildi

TOS için tam ismi Human total oxidant status (TOS) ELISA Kit olan kit kullanıldı. TOS sonuçları pg/ml birimiyle ifade edildi. Sonuçlar u/ml birimine çevrildi.

DNA Hasarı için tam ismi Human 8-Hydroxy-deoksguanosine (8-OHdG) Kit olan kit kullanıldı. Sonuçları ng/ml birimiyle ifade edildi

OSİ hesaplaması için üretici firmadan alınan bilgiyle TOS sonuçları için $60 \text{ pg/ml} = 80 \text{ u/ml}$ bilgisi ile TOS sonuçları u/ml’ye çevrildi TOS/TAC oranı ile OSİ değeri hesaplandı. $\text{TOS1/TAC1} = \text{OSİ1}$ $\text{TOS2/TAC2} = \text{OSİ2}$ olarak ifade edildi.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce desteklenmiştir. Proje Numarası: 2022/219.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile yorumlandı. Sayısal değişkenlerin bağımsız grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Testi ile, koşul sağlanmadığında Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired t test, koşul sağlanmadığında Wilcoxon Testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Gruplar arasında geniş etki büyüklüğündeki farkın (effect size=0,8) fark kabul edilmesi öngörülerek hasta/ kontrol 2/1 oranında %90 Power, alfa anlamlılık seviyesi 0,05 için örneklem büyüklüğü toplam hasta grubu 41, kontrol grubu 21 toplam 62 vaka olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunu 38 kontrol grubunu 23 vaka olarak tamamlayabildik.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 61 yenidoğanın ortalama gestasyonel haftası $39,1 \pm 1,0$ hafta, doğum ağırlıkları 3277 ± 363 gram, boyu $51,6 \pm 2,0$ cm, baş çevresi $35,0 \pm 1,4$ cm idi ve 32'si (%52,5) erkekti. Yenidoğanların birinci dakika APGAR skor ortancası 9 (IQR 8-9), beşinci dakika APGAR skorlar ortancası 10 (IQR 9-10) idi.

Çalışma grubundaki 38 yenidoğanın gestasyonel yaş ortalaması $39,2 \pm 1$ hafta iken kontrol grubundaki 23 yenidoğanın gestasyonel yaş ortalaması $39,1 \pm 1$ hafta idi ($p=0,895$). Çalışma grubunun 19'u (%50) erkek iken, kontrol grubunun 13'ü (%56,5) erkek idi ($p=0,621$). Çalışma grubunun yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı %28,9 ($n=11$) iken kontrol grubunun yatış oranı %4,3 ($n=1$) idi (**$p=0,022$**). Çalışma grubunun APGAR 1.dakika-5.dakika düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla, **$p=0,007$** , **$p=0,019$**). Çalışma ve kontrol grubunda yer alan yenidoğanların doğum anı karşılaştırmalı demografik verileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan yenidoğanların doğum anı karşılaştırmalı demografik verileri

	Çalışma Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=23)	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
Cinsiyet			
Erkek	19 (%50)	13 (%56,5)	0,621 [#]
Kız	19 (%50)	10 (%43,5)	
Gestasyonel yaş (hafta)	39,2±1,0 38-42 (39)	39,1±1,0 38-41 (39)	0,895 ^{**}
Ağırlık (gram)	3256±400 2430-4200 (3287)	3312±295 2695-3925 (3310)	0,568 [*]
Boy (cm)	51,4±2,1 48-55,5 (51,7)	52,0±1,8 48,5-56 (52)	0,255 ^{**}
Baş Çevresi (cm)	34,9±1,6 30-38,5 (35)	35,2±1,2 33,5-37,5 (35,5)	0,328 [*]
APGAR 1.dakika	8,05±1,25 4-9 (8)	8,78±0,52 7-9 (9)	0,007 ^{**}
APGAR 5.dakika	9,24±1,01 6-10 (10)	9,78±0,52 8-10 (10)	0,019 ^{**}

*Student t Test **Mann Whitney U Testi [#]Ki Kare Testi

Çalışma grubunun anne yaşı ortalaması $26,3 \pm 6,2$ yıl iken kontrol grubunun anne yaşı ortalaması $28,9 \pm 5,6$ yıl idi ($p=0,106$). Hasta grubunun anne gravida ortancası 2 (IQR 1-3) idi. Kontrol grubunun anne gravidası 3 (IQR 2-5) idi ($p<0,001$). Maternal demografik veriler Tablo 6’de verilmiştir.

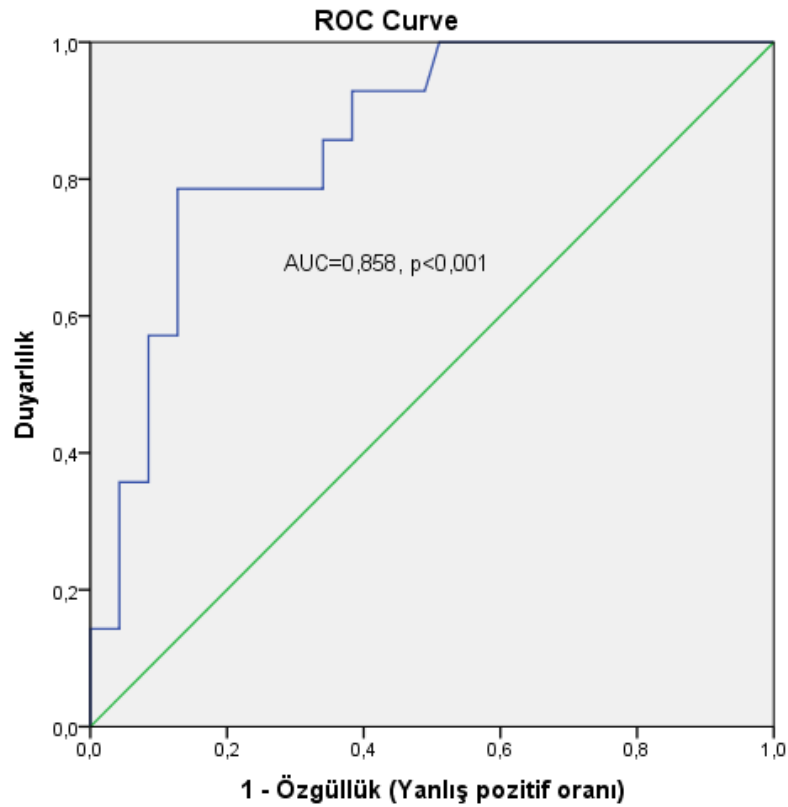
Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubundaki yenidoğan annelerine ait demografik verilerin karşılaştırılması

		Çalışma Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=23)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	P
		Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	
Anne yaşı		$26,3 \pm 6,2$	$28,9 \pm 5,6$	0,106*
		17-40 (25)	17-37 (31)	
Gravida		$2,08 \pm 1,36$	$3,78 \pm 2,00$	<0,001**
		1-6 (2)	1-9 (3)	
Doğum Yöntemi	C/S	4 (10,5)	3 (13,0)	0,232 [#]
	N	26 (68,4)	19 (82,6)	
	N+EP(Epizyotomi)	8 (21,1)	1 (4,3)	

*Student t Test **Mann Whitney U Testi [#]Ki Kare Testi

Çalışma grubunun kord kan gazı değerlerinde ortalama pH: $7,23 \pm 0,08$ CO₂: $49,3 \pm 12,3$ mmHg BE:- $7,62 \pm 2,19$ mmol/L, HCO₃: $17,4 \pm 1,8$ mmol/L idi. Kontrol grubunun kord kan gazı değerlerinde ortalama pH: $7,35 \pm 0,04$, CO₂: $39,5 \pm 7,3$ mmHg,

BE:-3,75±1,66 mmol/L HCO₃:20,6±1,4 mmol/L idi. Çalışma grubunun kan gazı PH ve HCO₃ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük iken, CO₂, BE (Baz açığı), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p<0,001**). Çalışma grubunun ortalama laktat değeri 6,09±0,93 mmol/L iken kontrol grubunun laktat değeri 2,64±0,63 mmol/L idi (**p<0,001**). Çalışma ve kontrol grubunun kord kan gazına ait karşılaştırmalı veriler Tablo 7’de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanlar incelendiğinde kord kan gazı laktat için ROC eğrisi analizi yapıldığında, pH ≤ 7,2 tahmini için en iyi laktat kesme değeri 5,005 mmol/L hesaplandı ve bu değer duyarlılığı %92,9 ve özgüllüğü %48,9 idi. ROC eğrisi şekil 2’te verilmiştir.



Şekil 2: Tüm grubun pH ≤ 7,2 tahmini için kord kan gazı laktat değerinin ROC analizi

Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubunun kord kan gazına ait karşılaştırmalı veriler

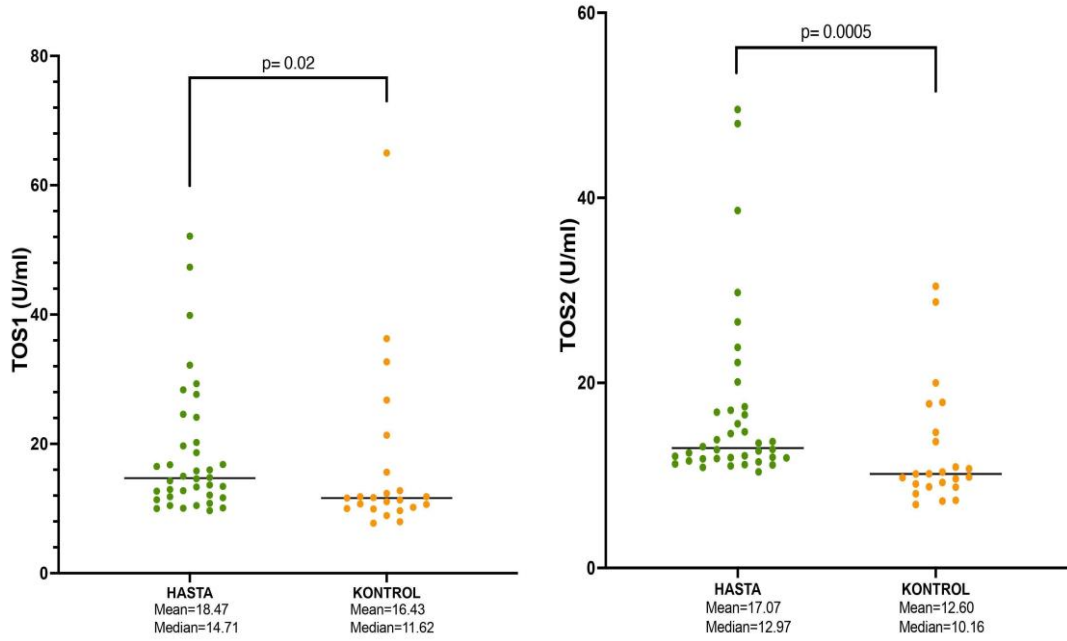
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	(n=38)	(n=23)	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	
pH	7,23±0,08	7,35±0,04	<0,001**
	7,02-7,43 (7,235)	7,27-7,47 (7,35)	
CO2 (mmHg)	49,30±12,36	39,55±5,57	<0,001**
	26-84 (47)	26-49 (40)	
BE (mmol/L)	-7,62±2,19	-3,75±1,66	<0,001**
	-12,3- -3,6 (-7,5)	-7,3--0,5 (-3,55)	
HCO3(mmol/L)	17,49±1,82	20,66±1,40	<0,001**
	13,7-21,5 (17,6)	17,9-23,2 (20,65)	
Laktat (mmol/L)	6,09±0,93	2,64±0,63	<0,001**
	5-7,99 (5,925)	1,45-4,39 (2,47)	
Hemoglobin (g/dl)	16,22±2,50	15,86±1,73	0,557**
	4,7-19,4 (16,2)	12,8-18,8 (16,3)	
Hematokrit (%)	48,17±4,69	46,62±5,09	0,250**
	40-57 (47)	38-55 (48)	

CO2: Karbondioksit, BE: Baz Açığı

*Student t Test **Mann Whitney U Testi #Ki Kare Testi

Çalışma grubunun laktatlarının 5 mmol/L'nin altına düştüğünde alınan kontrol kan gazı değerleri bakıldığında ortalama pH 7,40±0,04, CO₂ 35,2±4,8 mmHg, baz açığı -2,0±2,3 mmol/L, bikarbonatı 22,6±1,9 mmol/L ve laktatı 3,1±0,8 mmol/L (minimum 1,23, maksimum 4,70) idi. Delta laktat değeri 2,9±1,2 mmol/L idi. Laktat değerindeki ortalama değişim yüzdesi %46,8±15,9 idi.

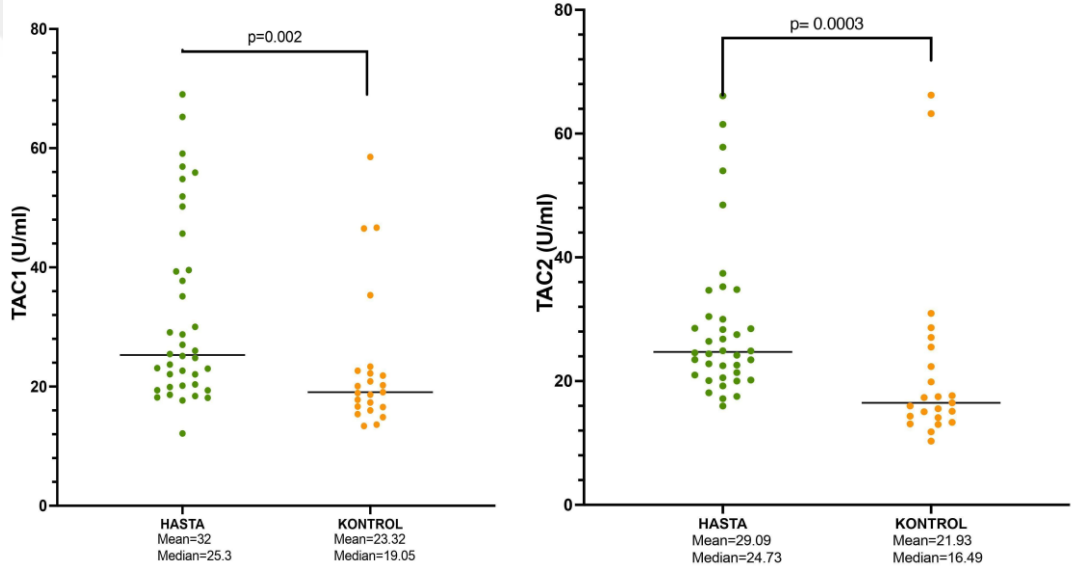
Hasta grubunun TOS1 değerleri 18,47±10,26 u/ml, kontrol grubunun TOS1 değerleri 16,43±13,07 u/ml olarak sonuçlandı. Hasta grubunun TOS1 değeri kontrol grubunun TOS1 değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p=0,021**) (Tablo-8). Hasta grubunun TOS2 değerleri 17,07±9,62 u/ml, kontrol grubunun TOS2 değerleri 12,60±6,42 u/ml olarak sonuçlandı. Hasta grubunun TOS2 değeri kontrol grubunun TOS2 değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p<0,001**) (Tablo-8) (Şekil-3).



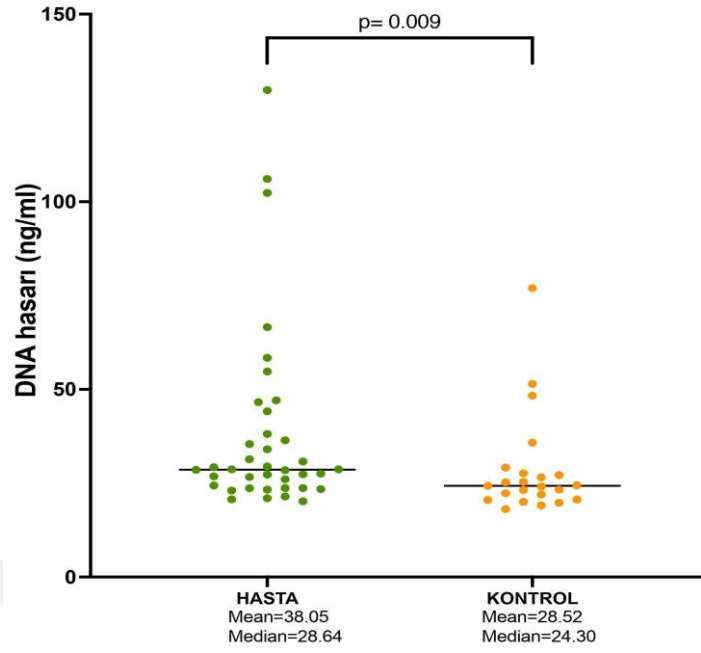
Şekil-3: Çalışma ve kontrol grubunun TOS1 ve TOS2 sonuçlarının dağılımı

Çalışma grubunun TAC1 değerleri 31,99±15,44 u/ml, kontrol grubunun TAC1 değerleri 23,33±11,86 u/ml olarak sonuçlandı. Hasta grubunun TAC1 değeri kontrol grubunun TAC1 değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p=0,002**) (Tablo-8) (Şekil-4) Çalışma grubunun TAC2 değerleri 29,09±12,55 u/ml, kontrol grubunun

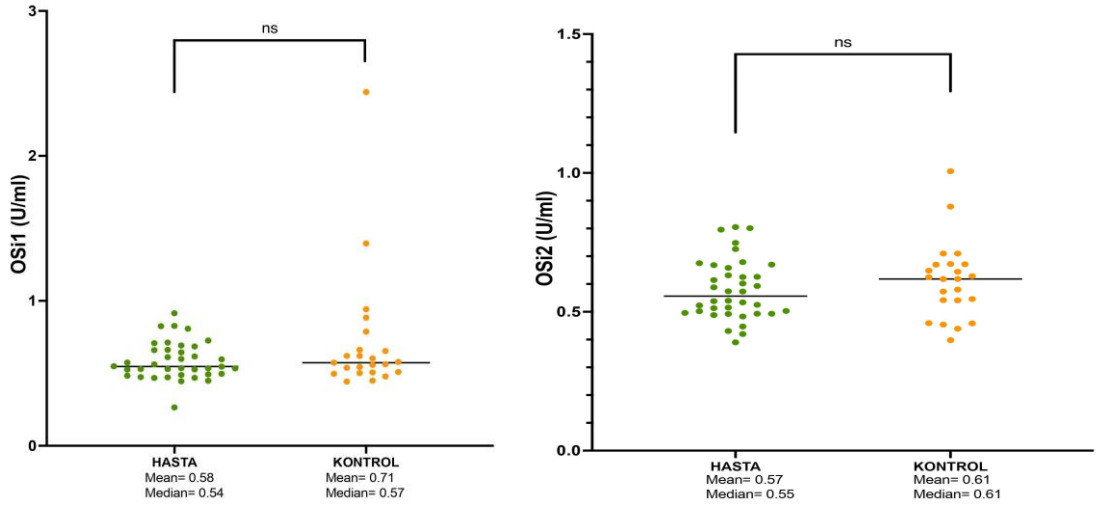
TAC2 değerleri $21,93 \pm 14,59$ u/ml olarak sonuçlandı. Çalışma grubunun TAC2 değeri kontrol grubunun TAC2 değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo-8) (Şekil-4). Çalışma grubunun DNA Hasarı $38,05 \pm 24,88$ ng/ml, kontrol grubunun DNA hasarı $28,52 \pm 13,50$ ng/ml olarak sonuçlandı. Çalışma grubunun DNA Hasarı sonucu kontrol grubunun DNA Hasarı sonucundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p = 0,010$) (Tablo-8) (Şekil-5). Grupların TOS 1-2 farkı (Delta TOS), TAC 1-2 farkı (Delta TAC), OSİ 1-2 farklarında (Delta OSİ) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p = 0,169$, $p = 0,847$, $p = 0,783$) (Tablo-8). Çalışma ve kontrol grubunun OSİ1 ve OSİ2 değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo-8) (Şekil-6).



Şekil-4: Çalışma ve kontrol grubunun TAC1 ve TAC2 sonuçlarının dağılımı



Şekil-5: Çalışma ve kontrol grubunun DNA Hasarı sonuçlarının dağılımı



Ns: nonsignificant

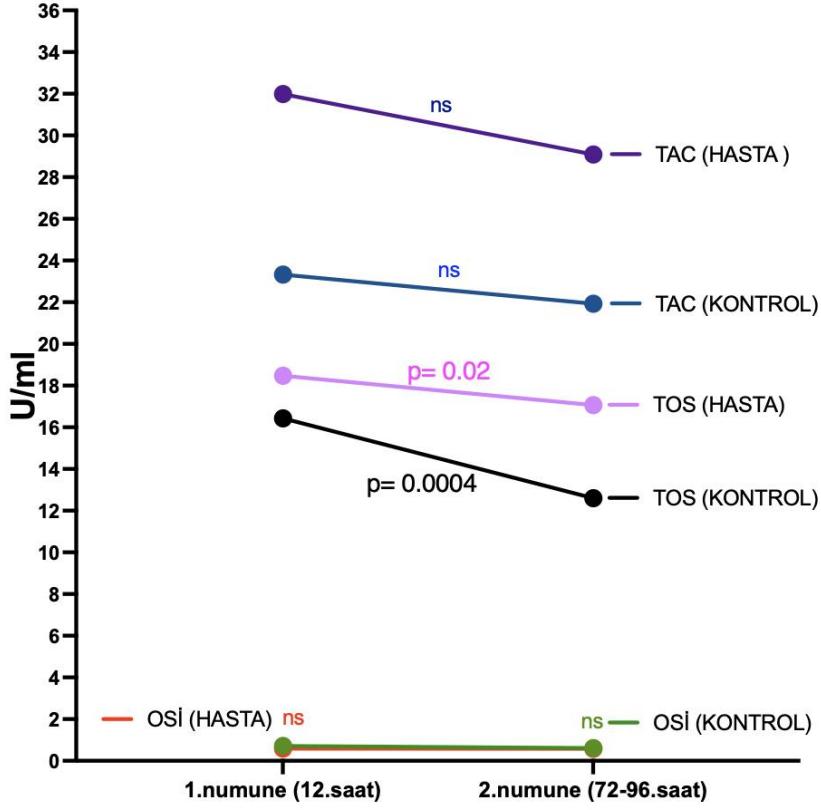
Şekil-6: Çalışma ve kontrol grubunun OSİ1 ve OSİ2 sonuçlarının dağılımı

Tablo-8: Çalışma ve Kontrol Grubunun Oksidatif Stres-DNA Hasarı ölçümleri

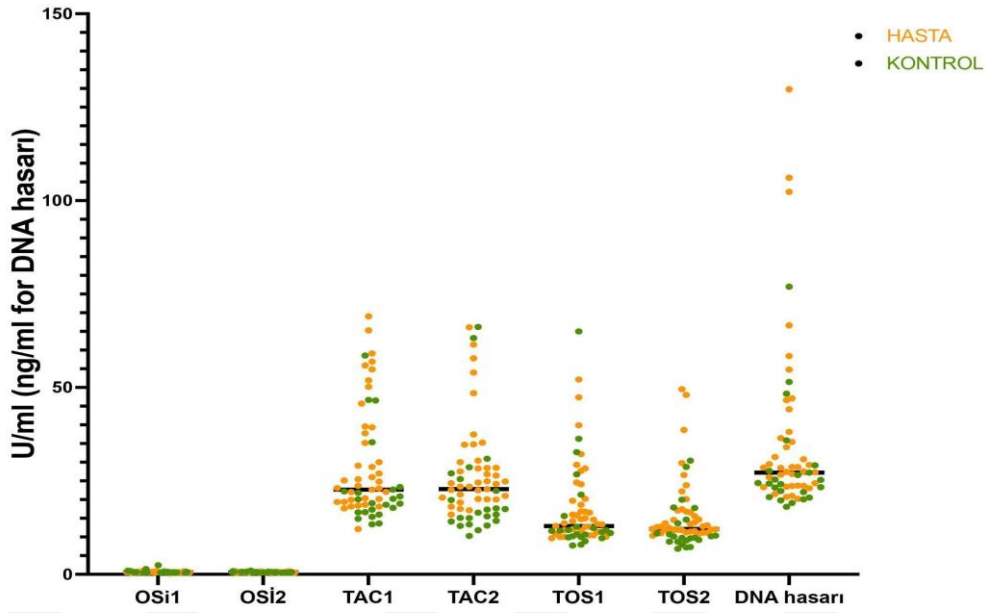
	Çalışma Grubu (n=38)	Kontrol Grubu(n=23)	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	P
TOS 1 u/ml	18,47±10,26 9,67-52,13 (14,71)	16,43±13,07 7,72-64,99 (11,62)	0,021**
TOS 2 u/ml	17,07±9,62 10,39-49,54 (12,97)	12,60±6,42 6,85-30,44 (10,16)	0,001**
P	0,020 [£]	0,001 [£]	
Fark Ort.±SD %95 GA	1,40±3,31 (0,31-2,49)	3,83±8,00 (0,37-7,29)	0,169**
TAC 1 u/ml	31,99±15,44 12,14-69,03 (25,29)	23,33±11,86 13,39-58,53 (19,05)	0,002**
TAC 2 u/ml	29,09±12,55 15,98-66,10 (24,73)	21,93±14,59 10,29-66,22 (16,49)	<0,001**
P	0,286 [£]	0,337 [°]	
Fark Ort.±SD %95 GA	2,90±8,98 (%95 CI: -0,05-5,85)	1,39±6,81 (%95 CI: -1,55-4,34)	0,847
OSİ 1 u/ml	0,59±0,13 0,27-0,92 (0,55)	0,71±0,43 0,44-2,44 (0,57)	0,422**
OSİ 2 u/ml	0,58±0,11 0,39-0,81 (0,56)	0,61±0,14 0,40-1,01 (0,62)	0,286**
p [£]	0,786 [°]	0,661	
Fark Ort.±SD %95 GA	0,01±0,16 (%95 CI: -0,04-0,06)	0,10±0,37 (%95 CI: -0,06-0,26)	0,783**
DNA Hasarı ng/ml	38,05±24,88 20,19-129,79 (28,64)	28,52±13,50 18,08-76,99 (24,30)	0,010**

**Mann Whitney U Testi [°] Paired t Testi [£]Wilcoxon Testi

Çalışma grubunda ve kontrol grubunda TOS değeri ilk başvuru değerine göre anlamlı bir şekilde azalmakta iken, TAC ve OSİ değerleri zamanla her iki grupta da değişmedi (Şekil 7). Çalışma ve kontrol grubunun TOS, TAC, OSİ ve DNA hasarı değerleri dağılımı Şekil 8’de verilmiştir.

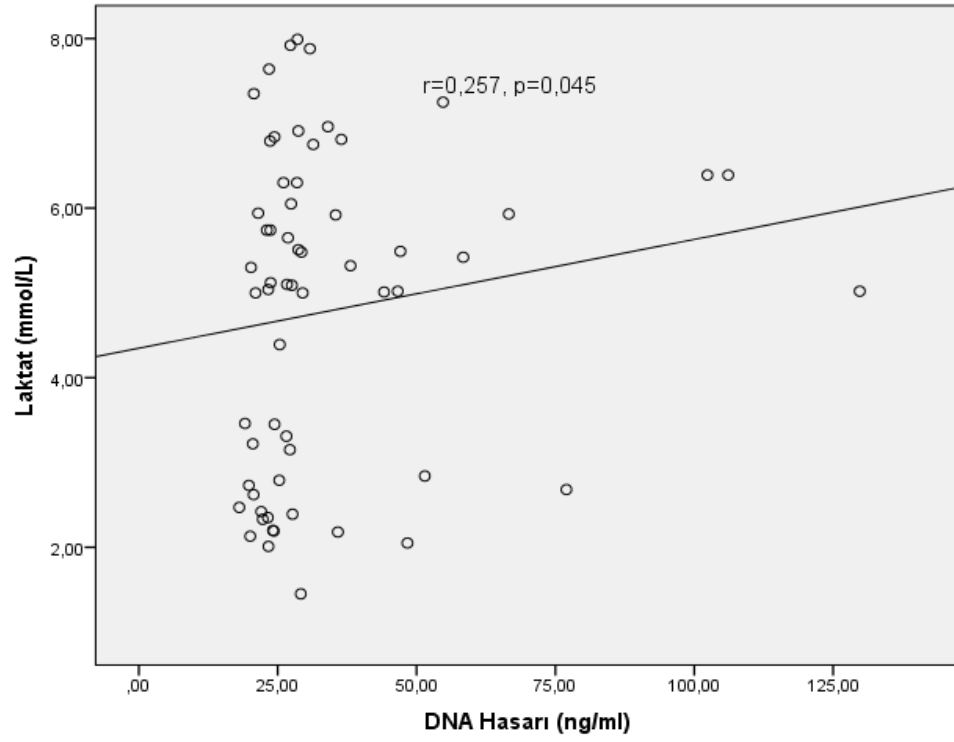


Şekil-7 OSİ1/2 TAC1/2 TOS1/2 sonuçlarının zamansal değişimi

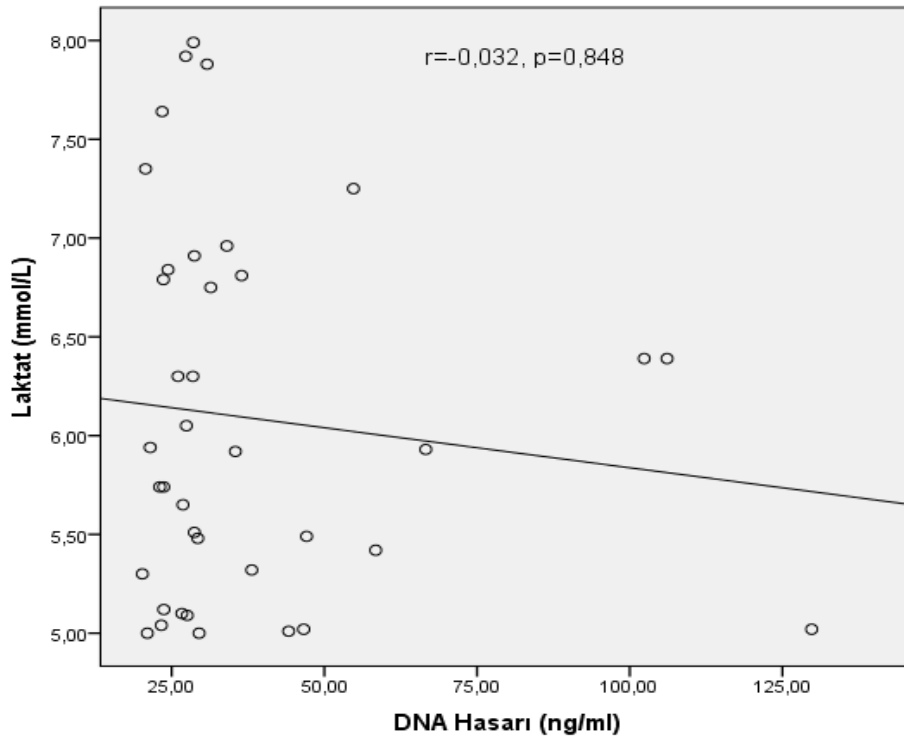


Şekil-8: Çalışma ve kontrol grubunun OSI1/2, TAC1/2, TOS1/2 ve DNA hasarı sonuçlarının dağılımı

Hem tüm grupta hem de çalışma grubunda DNA hasarı ile, TOS1-2, TAC1-2, arasında iyi düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu (**p<0,001**) (Tablo 9-10). Tüm grupta DNA hasarı; laktat ile zayıf düzeyde pozitif yönde korele iken (**r: 0,257 p:0,045**) TOS1; APGAR 1.dk (**r:-0,267 p: 0,039**), APGAR 5.dk (**r:-0,273 p: 0,035**) ile negatif yönde zayıf düzeyde korele idi ve TOS2; APGAR 1.dk (**r: -0,273 p: 0,035**) APGAR 5.dk (**r: -0,316 p: 0,014**) , BE ile negatif yönde zayıf düzeyde (**r:-0,261 p:0,046**) , laktat ile zayıf düzeyde pozitif yönde (**r: 0,362 p: 0,004**) korele saptandı (Tablo 9-10). Tüm grubun ve çalışma grubunun DNA hasarı, TOS1, TOS2, TAC1, TAC2, OSI1 ve OSI2 ile korelasyon analizleri Tablo 9-10'da verilmiştir. Tüm yenidoğanların ve çalışma grubunun DNA hasarı ile kord kan gazı laktat değerleri arasındaki korelasyon şekil 9-10'da gösterilmiştir.



Şekil-9: Tüm yenidoğanların DNA hasarı ile kord kan gazı laktat değerleri arasındaki korelasyon



Şekil-10: Çalışma grubunda kord kan gazı laktat değerleri ile DNA hasarı arasındaki korelasyon

Tablo-9: Tüm grubun DNA hasarı, TOS1, TOS2, TAC1, TAC2, OSİ1 ve OSİ2 ile yenidoğan verilerinin korelasyon analizleri

Tüm Grup*														
	DNA Hasarı		TOS1		TOS2		TAC1		TAC2		OSİ1		OSİ2	
	R	p	r	p	r	P	r	p	r	p	R	p	r	p
TOS 1	0,664	<0,001												
TOS 2	0,673	<0,001												
TAC 1	0,719	<0,001	0,703	<0,001	0,698	<0,001								
TAC 2	0,778	<0,001	0,734	<0,001	0,821	<0,001	0,769	<0,001						
OSİ 1	0,024	0,851	0,333	0,009	0,159	0,221	-0,314	0,014	0,048	0,713				
OSİ 2	-0,191	0,141	0,094	0,471	0,123	0,343	-0,120	0,359	-0,372	0,003	0,159	0,222		
APGAR 1.dk	-0,201	0,123	-0,267	0,039	-0,273	0,035	-0,182	0,165	-0,246	0,059	-0,043	0,747	-0,013	0,921
APGAR 5.dk	-0,230	0,077	-0,273	0,035	-0,316	0,014	-0,241	0,063	-0,319	0,013	-0,076	0,565	-0,019	0,886
PH	-0,226	0,080	-0,108	0,408	-0,232	0,072	-0,232	0,072	-0,261	0,042	0,242	0,061	0,140	0,282
CO2	0,118	0,375	-0,015	0,912	0,095	0,475	0,060	0,651	0,116	0,380	-0,210	0,111	-0,101	0,445
BAZ AÇIĞI	-0,186	0,159	-0,207	0,116	-0,261	0,046	-0,268	0,040	-0,299	0,021	0,115	0,384	0,149	0,261
HCO3	-0,198	0,136	-0,201	0,130	-0,245	0,064	-0,239	0,070	-0,283	0,031	0,063	0,639	0,164	0,217
LAKTAT	0,257	0,045	0,183	0,158	0,362	0,004	0,326	0,010	0,329	0,010	-0,197	0,128	-0,083	0,526

*Spearman Korelasyon

Tablo-10: Çalışma grubunun DNA hasarı, TOS1, TOS2, TAC1, TAC2, OSİ1 ve OSİ2 ile yenidoğan verilerinin korelasyon analizleri

Çalışma Grubu*														
	DNA Hasarı		TOS 1		TOS 2		TAC 1		TAC 2		OSİ 1		OSİ 2	
	R	p	r	p	r	P	r	p	r	p	R	p	r	p
TOS 1	0,699	<0,001												
TOS 2	0,660	<0,001	0,790	<0,001										
TAC 1	0,619	<0,001	0,784	<0,001	0,714	<0,001								
TAC 2	0,784	<0,001	0,735	<0,001	0,693	<0,001	0,694	<0,001						
OSİ 1	0,082	0,624	0,194	0,242	0,016	0,925	-0,345	0,034	0,042	0,802				
OSİ 2	0,028	0,866	0,291	0,077	0,484	0,002	0,243	0,142	-0,152	0,361	0,099	0,553		
APGAR 1.dk	-0,142	0,402	-0,340	0,040	-0,315	0,057	-0,167	0,324	-0,214	0,202	-0,050	0,768	-0,125	0,463
APGAR 5.dk	-0,151	0,371	-0,251	0,135	-0,238	0,157	-0,197	0,242	-0,220	0,191	-0,029	0,866	-0,153	0,365
PH	0,127	0,446	0,166	0,320	0,090	0,591	0,137	0,413	0,120	0,474	0,223	0,178	0,111	0,508
CO2	0,034	0,841	-0,078	0,646	-0,020	0,905	-0,078	0,645	0,002	0,991	-0,204	0,226	-0,140	0,410
BAZ AÇIĞI	0,150	0,375	0,016	0,923	0,013	0,941	0,057	0,739	0,065	0,701	-0,026	0,878	0,019	0,911
HCO3	0,146	0,396	0,029	0,869	-0,001	0,995	0,095	0,582	0,069	0,690	-0,011	0,949	0,081	0,637
LAKTAT	-0,032	0,848	-0,088	0,597	0,102	0,543	-0,006	0,971	-0,139	0,407	-0,189	0,255	0,184	0,269

*Spearman Korelasyon

TARTIŞMA

Kord kan gazında laktat yüksekliği olan yenidoğanların total oksidan durum, antioksidan kapasitesini incelediğimiz çalışmamızda kontrol grubuna göre laktatı yüksek olan yenidoğanlarda TOS ve TAC'yi daha yüksek saptadık. Yenidoğan bebekler doğum sonrasının ilk haftasında yüksek düzeyde oksidatif strese maruz kalırlar. İntrauterin düşük oksijenli ortamdan ani bir şekilde yüksek oksijenli ortama geçiş sırasında serbest radikaller oluşur. Antioksidan enzimlerin üretimi ise fetal dönemde başlar ve gebeliğin son döneminde, antioksidan enzimler ve enzimatik olmayan antioksidan maddelerin seviyeleri artmaktadır. Çalışma grubumuzda kan gazı laktatı 5 mmol/L'nin altına düştüğünde değerlendirilen total oksidatif stresin azaldığı ancak TAC'nin değişmediğini saptadık.

Laktatı yüksek yenidoğanların DNA hasarı laktatı 5 mmol/L'nin altında olan bebeklere göre daha yüksekti (**p: 0,010**) (Tablo-8). DNA hasarı tüm yenidoğanlarda TOS, TAC ve laktat düzeyi ile pozitif körele (**p<0,001 p<0,001 p<0,045**) iken çalışma grubunda ise DNA hasarı TOS ve TAC ile pozitif yönde (**p<0,001 p<0,001**) korele saptanmıştır. (Tablo: 9-10)

Labrecque L ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kord kan gazı analizi için ROC eğrisi analizi ile $\text{pH} \leq 7,20$ tahmini için en iyi laktat kesme değeri Laktat Plus cihazı kullanılarak 4,9 mmol/L olarak hesaplandı. Bunun duyarlılığı %82 ve özgüllüğü %90 olarak hesaplandı (55). Bizim çalışmamızda ise hasta grubu için kord kan gazı laktat değeri: $6,09 \pm 0,93$ (5-7,99) mmol/L'ye karşılık olarak pH değeri $7,23 \pm 0,08$ (7,02-7,43) idi. Kontrol grubunda ise kord kan gazı laktat değeri: $2,64 \pm 0,63$ (1,45-4,39) mmol/L'ye karşılık olarak pH değerini $7,35 \pm 0,04$ (7,27-7,47) olarak gözlemledik.

Aynı çalışmada baz açığı için -8 mmol/L'lik kesim noktasıyla, laktat konsantrasyonu için 5,3 mmol/L olarak ve bunun sensitivitesi %100, özgüllüğü ise %93 olarak gözlemlendi (55). Bizim çalışmamızda ise hasta grubu için kord kan gazı laktat değeri: $6,09 \pm 0,93$ (5-7,99) mmol/L'ye karşılık olarak BE: $-7,62 \pm 2,19$ (-12,3 –

-3,6) mmol/L ve kontrol grubu için ise kord kan gazı laktat değeri: $2,64 \pm 0,63$ (1,45-4,39) mmol/L'ye karşılık olarak BE değerini: $-3,75 \pm 1,66$ (-7,3--0,5) mmol/L olarak gözlemledik. (Tablo 7)

Aynı çalışmada taşınabilir cihazda kord kan gazı için laktat değerleri baz açığı ve pH ile ilişkilendirildi. Bu analizler laktat ile pH ve BE'nin anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterdi ($p < 0,001$) (55). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışma grubunda laktat ile pH ve BE arasındaki korelasyon anlamlıydı ($p: 0,02 - p: 0,004$). Yalnız kontrol ve tüm grupta anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum kontrol grubunun laktat değerlerinin düşük olması ile ilgili olabilir. Ayrıca çalışmamızda laktat değerinin tüm grup içindeki korelasyonuna baktığımızda DNA hasarı ($r: 0,257$ $p: 0,045$) TOS2 ($r: 0,362$ $p: 0,004$) TAC1/2 ($r: 0,326$ $p: 0,01 - r: 0,329$ $p: 0,01$) ile anlamlı ilişki var iken hasta ve kontrol grubunu ayrı ayrı değerlendirdiğimizde aralarında ilişki saptanmadı (Tablo-9).

Wiberg N ve arkadaşlarının göbek kordonu kanı pH'ı, baz açığı, laktat, 5. dakika Apgar skoru ile hipoksik iskemik ensefalopati gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirme amaçlı yaptığı çalışmada kordon kanı laktatının, doğumda yenidoğanın depresif durumunu yansıtmaya açısından en az pH ve BE kadar iyi olduğunu gösterdi (7).

Bizim çalışmamızda TOS1/2 ile APGAR 1 ve 5. dakikaları arasındaki ilişki tüm grup içinde anlamlı olsa da hasta ve kontrol grupta ayrı ayrı değerlendirildiğinde aralarında ilişki saptanmadı. Ayrıca APGAR ile DNA Hasarı arasında da anlamlı ilişki tespit edilemedi (Tablo-10). Her ne kadar APGAR 5. dk değeri bebeğin durumunu yansıtmada daha iyi olsa da genel olarak doğum yöntemi, anestezi de kullanılan ilaçlar, travay süresi ve APGAR'ı değerlendiren kişiye bağlı olarak değişmesi sebepleriyle asfiksi değerlendirmesinde kullanımı tarafımızca da uygun görülmemiştir. Çalışmamızda da kord laktat değeri 5mmol/l'den yüksek doğan bebeklerde APGAR ile oksidatif stres indeksi ile anlamlı ilişkisi saptanamamıştır (Tablo 9-10).

Kord kan gazında asidozu değerlendirmek için BE yerine laktat kullanmanın önemli bir avantajı, laktatın ölçülen bir varlık olmasıdır. BE'nin ise hesaplama veya algoritmaya bağlı bir tahmin olmasıdır (56). Kord kan gazları üzerine yapılan bir çalışmada, $pH < 7,00$ olan tüm vakalarda laktat > 10 mmol/l idi (57). Ayrıca laktat,

erken neonatal dönemde doku hipoksisinin en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (58). Kord kan gazı ve laktat, annenin asit-baz dengesinden etkilenir ancak annenin asidozu veya laktik asidozunun, doğum esnasında gözlenen fetal asidozun yalnızca küçük bir oranını oluşturduğu görülmektedir (58,59). Bizim çalışmamızda da laktatı yüksek olan yenidoğanların daha fazla oksidatif strese maruz kaldığı görülmektedir ve kord laktik asit değeri 5mmol/L den yüksek yenidoğanlar daha fazla etkilenmiş idi (Tablo-8, Şekil 3-5).

Wiberg N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kordon arteriyel kanındaki laktatın, özellikle pH ile kombinasyon halinde ve en iyi gestasyona göre ayarlanmış değerlerle birlikte kullanıldığında, doğumda azalmış canlılığı gösterme açısından en azından BE kadar iyi olduğu ileri sürülmektedir (7). Kukreja RC ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da BE ile laktat arasındaki korelasyon anlamlıydı ($r = 0.51$, $p < 0.0001$). Her iki parametre de yenidoğanın klinik sonuçlarıyla önemli ölçüde ilişkiliydi. Bu çalışmada 5 mmol/l'nin altındaki laktik asit düzeyi ve/veya 10 mEq/L'nin altındaki baz açığı düzeyinde nörolojik komplikasyonlar gözlenmediği ve 9 mmol/l'nin üzerindeki plazma laktat konsantrasyonu %84 duyarlılık ve %67 özgüllük ile orta veya şiddetli ensefalopati ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada BE ve laktat benzer klinik değerlere sahipti (60). Bizim çalışmamızda ise kord laktat değeri 5 mmol/l'nin üstünde olan bebeklerde daha fazla DNA hasarı geliştiğini gözlemledik (Tablo-8). Yalnız bizim çalışmamızda evre 2-3 hipoksik iskemik bebekleri çalışma dışı bırakıldığı için evre 2-3 hipoksik iskemik bebekler ile DNA Hasarı ve kord laktat ilişkisinin kesme değeri için verimiz bulunmamaktadır.

Fetal kandaki laktik asidin öncelikle fetal kökenli olduğu düşünülmektedir (61). Fetal asidozun annedeki asidozdan kaynaklandığı ve laktik asidin asfiksi sırasında karşılaşılanlar dışındaki mekanizmalar (protein dejenerasyonu, endotoksinler tarafından metabolik inhibisyon ve septik şok) yoluyla üretildiği durumlarda, metabolik asidoz ölçümleri özgüllükten yoksun olabilir. Fetal asidozun yalnızca %6'sının annedeki asidoza bağlı olduğu tahmin edilmektedir (62). Bizim çalışmamızda şiddetli enfeksiyonu ve asidozu olan anne olmadığından dolayı çalışmamız maternal asidemi ile ilişkili değildi.

Giuseppe Buonocore ve arkadaşlarının yaptığı prematüre yenidoğanlarda doğumda ve yaşamın yedinci gününde oksidatif stresi araştırmak için yapılan bir çalışmada hipoksantin, total hidroperoksit, ileri oksidasyon protein ürünlerinin bebeği kordon kanında ve yedinci gün alınan kan örneklerinde plazma seviyelerine bakıldı. Hipoksantin, total hidroperoksit, ileri oksidasyon protein ürünleri plazma seviyeleri hipoksik yenidoğanlarda doğumda ve 7. günde kontrol bebeklerine göre anlamlı derecede yüksekti. Total hidroperoksit, ileri oksidasyon protein ürünleri ayrıca perinatal hipoksisi olmayan yenidoğanlarda doğumdan 7. güne kadar arttı (63). Bizim çalışmamızda ise hem hasta hem kontrol grupta 72-96. saatteki TOS değerleri(TOS2) doğumda baktığımız TOS değerlerine (TOS1) göre anlamlı olarak düşüktü. TAC2 değerlerinde de düşüş saptanmış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil 7). Bu farklılık iki çalışma arasındaki hasta grubunun preterm-term farklılığından veya bakılan parametrelerin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Her ne kadar TOS değerinde ilerleyen 4 gün içinde azalma gözükse de hasta ve kontrol grubu arasında DNA hasarı oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p: 0,01) (Şekil-7, Tablo-8).

Doğum eylemi yeni doğan bebekler için oksidatif bir süreçtir. Fetal dönemden neonatal döneme geçiş, yenidoğanı intrauterin ortamdan çok daha fazla oksijenin bulunduğu zengin bir dünyaya maruz bırakır (64). Doğumdan sonra kısmi de olsa yüksek oksijen konsantrasyonları fetal dokular için toksik olabilir. Bu toksisite durumunun artan serbest radikal üretimine aracılık ettiğine inanılmaktadır (65).

Serbest radikaller hipoksi, iske mi sonrası reperfüzyon gelişimi, hiperoksi, nötrofil ve makrofaj aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, fenton reaksiyonu, endotel hücre hasarı, prostaglandin metabolizması gibi çeşitli mekanizmalar tarafından üretilebilir (66–69). Yenidoğanlar SR hasarı açısından yüksek risk altındadır. Bu konularda antioksidan ve oksidan üreten sistemler arasında oksidatif hasara neden olan bir dengesizliğin olduğuna dair kanıtlar vardır (70). Yenidoğan plazması düşük glutatyon peroksidaz, süper oksit dismutaz, karoten, riboflavin, proteinaz, E vitamini, selenyum, bakır, çinko, seruloplazmin, transferrin ve diğer plazma faktörleriyle antioksidan profile sahiptir (71,72). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu OSI değerleri arasında anlamlı fark çıkmamış olsa da hasta ve kontrol

grubu arasındaki DNA hasarı oranı anlamlıydı. Bu durumun yenidoğan üzerindeki etkilerini yorumlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kit sayısının az olması nedeniyle vaka sayısının az olması, preterm hastaların olmaması, bu bebeklerin doğumdan sonraki süreçte uzun dönem verilerinin olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda kord laktatı 5mmol/L'den yüksek olarak doğmuş yenidoğanlar çeşitli faktörler sebebiyle daha fazla oksidatif strese maruz kalmıştır ve bu durumdan daha fazla etkilenmiştir. Bu bebeklerin daha yakın takip edilmesi gerekmektedir. Bu bebeklerin uzun dönem nörogelişimsel durum için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda kord kan gazında laktat değeri 5 mmol/L'den yüksek olarak doğmuş bebeklerin daha fazla oksidatif strese maruz kaldığını tespit ettik.
2. Bu bebeklerde TOS değerinin zamanla anlamlı şekilde düştüğü tespit ettik.
3. Bu bebeklerde daha fazla DNA hasarı geliştiğini tespit ettik.
4. Laktat yüksekliği ile DNA hasarı arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu tespit ettik.
5. Kord kan gazında laktat değeri 5 mmol/L'den yüksek olarak doğmuş bebeklerin daha yakın ve uzun süreli takibe ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1. Olsson JM. The Newborn. In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia. Elsevier. 2019. Vol. 1. Chapter 21:1111.
2. Smith D, Grover T. The newborn infant. In: Hay WW Jr, Deterding RR, Levin MJ, Abzug MJ, editors. CURRENT diagnosis & treatment: pediatrics. 24th ed. New York. McGraw-Hill Education. 2018. Chapter 2:10.
3. James LS, Weisbrot IM, Prince CE, Holaday DA, Apgar V. The acid-base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration. J Pediatr. 1958. 52(4):379–94.
4. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007. 1;92(6):F430–4.
5. ACOG Committee Opinion No. 348: Umbilical Cord Blood Gas and Acid-Base Analysis. Obstetrics & Gynecology. 2006. 108(5):1319–22.
6. Cowley NJ, Owen A, Bion JF. Interpreting arterial blood gas results. BMJ. 2013. 346(1):16–16.
7. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010. 89(10):1263–9.
8. Neacsu A, Herghelegiu C, Voinea S, Dimitriu M, Ples L, Bohiltea R, et al. Umbilical cord lactate compared with pH as predictors of intrapartum asphyxia. Exp Ther Med. 2020. 21(1):80.
9. Allanson E, Waqar T, White C, Tunçalp Ö, Dickinson J. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: a systematic review. BJOG. 2017. 124(4):584–94.
10. Westgren M, Divon M, Horal M, Ingemarsson I, Kublickas M, Shimojo N, et al. Routine measurements of umbilical artery lactate levels the prediction of perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1995. 173(5):1416–22.
11. Gaertner VD, Bassler D, Zimmermann R, Fontijn JR. Reference Values for Umbilical Artery Lactate by Mode of Delivery and Gestational Age: A Retrospective Observational Study. Neonatology. 2021. 118(5):609–16.
12. Ogik V, Muyingo M, Musooko M, Nankunda J. Umbilical artery lactate levels and associated maternal and newborn characteristics at Mulago National Referral Hospital: a cross-sectional observational study. BMJ Open. 2021. 11(8):43827.

13. Su TY, Reece M, Chua SC. Lactate study using umbilical cord blood: Agreement between Lactate Pro hand-held devices with blood gas analyser and evaluation of lactate stability over time. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013. (4):375–80.
14. Gjerris AC, Stær-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: A valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008. 139(1):16–20.
15. Cross CE. Oxygen Radicals and Human Disease. *Ann Intern Med*. 1987. 107(4):526.
16. Sullivan JL, Newton RB. Serum antioxidant activity in neonates. *Arch Dis Child*. 1988. 63(7):748–50.
17. Yu BP. Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties. *Mech Ageing Dev*. 1999. 111(2–3):73–87.
18. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Crit Care Clin*. 2011. 27(2):299–326.
19. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. 1992. 20(1):80–93.
20. Cohen RD, WHF, & KHA. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Vol. 276. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1976. p. 294-5
21. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*. 2004. 558(1):5–30.
22. Handy J. Lactate—The bad boy of metabolism, or simply misunderstood? *Curr Anaesth Crit Care*. 2006. 17(1–2):71–6.
23. Olofsson P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility. *Am J Obstet Gynecol*. 2023. 228(5):1222–40.
24. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006. 12(4):315–21.
25. Day J, Pandit JJ. Analysis of blood gases and acid–base balance. *Surgery (Oxford)*. 2011. 29(3):107–11.
26. Turan Acıcan. Arter Kan Gazları. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2003;3(2):160–75.
27. Chris Higgins. <https://acutecaretesting.org/en/articles/umbilical-cord-blood-gas-analysis>. 2014. Umbilical-cord blood gas analysis.
28. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: Responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996. 14(2):218–25.

29. Aygencel G. Interpretation of arterial blood gases. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2014. 42(2):194–202.
30. Goldsmith J. Overview and initial management of delivery room resuscitation. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 2015. Vol.1 Sec. IV 460–70.
31. Johnson JWC, Riley W. Cord Blood Gas Studies: A Survey. Clin Obstet Gynecol. 1993. 36(1):99–101.
32. Johnson JWC, Richards DS, Wagaman RA. The case for routine umbilical blood acid-base studies at delivery. Am J Obstet Gynecol. 1990. 162(3):621–5.
33. Adrogué HE, Adrogué HJ. Acid-base physiology. Respir Care. 2001 Apr;46(4):328–41.
34. Kraut JA, Madias NE. Approach to patients with acid-base disorders. Respir Care. 2001. 46(4):392–403.
35. Boyle M, Lawrence J. An Easy Method of Mentally Estimating the Metabolic Component of Acid/base Balance Using the FencI-Stewart Approach. Anaesth Intensive Care. 2003. ;31(5):538–47.
36. Silver, R. M., Dudley, D. J., & Conway, D. Causes of death among stillbirths. JAMA 2011. 306(22), 2459-2468.
37. Zhou Z, Sun X, Kang YJ. Metallothionein Protection against Alcoholic Liver Injury through Inhibition of Oxidative Stress. Exp Biol Med. 2002. 227(3):214–22.
38. Akarsu S, Yilmaz S, Ozan S, Kurt A, Benzer F, Gurgoze MK. Effects of Febrile and Afebrile Seizures on Oxidant State in Children. Pediatr Neurol. 2007. 36(5):307–11.
39. Dündar Y, Aslan R. Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar. İnsizyon Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 1999. 2(2):134–42.
40. Siu GM, Draper HH. Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro. Lipids. 1982. 17(5):349–355
41. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. J Neurochem. 1992. 59(5):1609–23.
42. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, Nuñez-Ramiro A, Kuligowski J, Cháfer-Pericás C, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. Redox Biol. 2017.12:674–81.
43. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015 Oct 25;6(3):331–36.
44. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. World Allergy Organization Journal. 2012. 5(1):9–19.

45. Simsek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipit peroksidasyonu. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics. 1999. 8(1):42–7.
46. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2016. 1(1):65–65.
47. Halliwell B. Free radicals, proteins and DNA: oxidative damage versus redox regulation. Biochem Soc Trans. 1996. 24(4):1023–7.
48. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. Early Hum Dev. 2003. 71(2):111–6.
49. Fan LL, Dellinger KT, Mills AL, Howard RE. Potential errors in neonatal blood gas measurements. J Pediatr. 1980. 97(4):650–2.
50. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. Anesth Analg. 2015. 120(5):1056-1059.
51. Letko MD. Understanding the Apgar Score. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing. 1996. 25(4):299–303.
52. Zaichkin J, Weiner GM. Neonatal Resuscitation Program (NRP) 2011: New Science, New Strategies. Neonatal Network. 2011. 30(1):5–13.
53. Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, et al. The Apgar Score and Its Components in the Preterm Infant. Pediatrics. 1998. 101(1):77–81.
54. Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. Clin Epidemiol. 2009. 1:45-53.
55. Labrecque L, Provençal M, Caqueret A, Wo BL, Bujold E, Larivière F, et al. Correlation of Cord Blood pH, Base Excess, and Lactate Concentration Measured With a Portable Device for Identifying Fetal Acidosis. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014. 36(7):598–604.
56. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. Am J Obstet Gynecol. 2006. 195(6):1651–6.
57. Melin M, Bonnevier A, Cardell M, Hogan L, Herbst A. Changes in the ST-interval segment of the fetal electrocardiogram in relation to acid–base status at birth. BJOG. 2008. 115(13):1669–75.
58. Suidan JS, Antoine C, Silverman F, Lustig ID, Wasserman JF, Young BK. Human maternal-fetal lactate relationships. J Perinat Med. 1984. 12(4):211–8.
59. Suidan JS, Young BK. Acidosis in the vigorous newborn. Obstetrics and gynecology. 1985. 65(3):361–4.

60. Da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr.* 2000. 89(3):320–3.
61. Otey E, Stenger V, Eitzman D, Andersen T, Gessner I, Prystowsky H. Movements of lactate and pyruvate in the pregnant uterus of the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1964. 90(6):747–52.
62. Piquard F, Schaefer A, Dellenbach P, Haberey P. Is fetal acidosis in the human fetus maternogenic during labor? A reanalysis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1991. 261(5):R1294–9.
63. Buonocore G, Perrone S, Longini M, Vezzosi P, Marzocchi B, Paffetti P, et al. Oxidative Stress in Preterm Neonates at Birth and on the Seventh Day of Life. *Pediatr Res.* 2002. 52(1):46–9.
64. Frank L, Ilene Sosenko RS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr.* 1987. 110(1):9–14.
65. Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate.* 2001. 79(3–4):180–6.
66. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985. 312(3):159–63.
67. Sutton HC, Winterbourn CC. On the participation of higher oxidation states of iron and copper in Fenton reactions. *Free Radic Biol Med.* 1989. 6(1):53–60.
68. Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML, Ellis EF. PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. *Circ Res.* 1986. 59(6):612–9.
69. Turrens JF. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep.* 1997. 17(1):3–8.
70. Jacob RA. The integrated antioxidant system. *Nutrition Research.* 1995. 15(5):755–66.
71. Bracci R, Buonocore G. The antioxidant status of erythrocytes in preterm and term infants. *Seminars in Neonatology.* 1998. 3(3):191–7.
72. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett.* 1994. 349(2):197–200.