



T.C. HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**PERİNATAL ASFİKSİ TANILI HASTALARDA NRF2, TAU
VE
OKSİDATİF DURUM**

Dr. Emine ASOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

ŞANLIURFA
2025

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PERİNATAL ASFİKSİ TANILI HASTALARDA NRF2, TAU
VE
OKSİDATİF DURUM**

Dr. Emine ASOĞLU

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 19.09.2022 tarihinde 18 numaralı oturumda 22283 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2025

ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesinde, çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesinde yardımlarını benden esirgemeyen, sabırla bana destek olan çok değerli tez hocam Doç. Dr Hüseyin GÜMÜŞ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteklerini hissettiğim, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr Mustafa ÇALIK Doç. Dr Hüseyin GÜMÜŞ, Doç. Dr Ahmet GÜZELÇİÇEK, Dr Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ, Dr Öğr. Üyesi Nurgül ATAŞ, Dr Öğr. Üyesi Abit DEMİR, Dr Öğr. Üyesi Ebru YÜCESOY BAĞDİKEN, Dr Öğr. Üyesi Fevzi KAHVECİ, Dr Öğr. Üyesi Ayşe DOĞAN ve Uzm. Dr Seda GÜNEŞ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocam Doç. Dr. İsmail KOYUNCU ve laboratuvar çalışmalarım esnasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya A.B.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca aldığım kararlarda arkamda duran, beni şartsız koşulsuz destekleyen en iyi arkadaşım canım anneme binlerce kez teşekkür ederim.

Dr Emine ASOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
KISALTMALAR	6
ÖZET.....	8
ABSTRACT	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1.TANIMLAR.....	13
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2.3 ETİYOLOJİ.....	14
2.4 PATOFİZYOLOJİ.....	15
2.5 KLİNİK.....	17
2.6 NÖROPATOLOJİ VE KLİNİK KORELASYON.....	19
2.6.1 Selektif Nöronal Nekroz.....	18
2.6.2 Parasagittal Serebral Hasar.....	20
2.6.3 Periventriküler Lökomalazi.....	20
2.6.4 Fokal ve Multifokal İskemik Serebral Nekroz.....	20
2.7 TANI.....	20
2.7.1 Öykü.....	20
2.7.2 Nörolojik Muayene.....	21
2.7.3 Laboratuvar Testleri.....	22
2.7.3.1 Kord kan gazı.....	22
2.7.3.2 Tam kan sayımı.....	23

2.7.3.3 Biyokimya.....	23
2.7.4 Lomber Ponksiyon.....	23
2.7.5 EEG/aEEG.....	23
2.7.6 Nörogörüntüleme.....	24
2.7.6.1 Kraniyal ultrasonografi.....	24
2.7.6.2 Bilgisayarlı tomografi.....	25
2.7.6.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	25
2.7.6.4 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI).....	25
2.7.6.5 Manyetik rezonans spektroskopisi.....	26
2.7.7 Tanı Kriterleri.....	26
2.8 TEDAVİ.....	27
2.8.1 Destekleyici Tedaviler.....	27
2.8.1.1 Ventilasyon.....	27
2.8.1.2 Perfüzyon.....	27
2.8.1.3 Sıvı elektrolit dengesi.....	27
2.8.1.4 Beslenme ve yeterli glukoz seviyesinin sağlanması.....	28
2.8.1.5 Nöbet yönetimi.....	28
2.8.2 Nöroprotektif Tedaviler.....	29
2.8.2.1 Hipotermi.....	29
2.8.2.2 Topiramet.....	32
2.8.2.3 Xenon.....	32
2.8.2.4 Antioksidanlar.....	32
2.8.2.5 Melatonin.....	32
2.8.2.6 Eritropoetin (EPO).....	32

2.8.2.7 Magnezyum sülfat (MgSO ₄).....	32
2.8.2.8 Kalsiyum kanal blokörleri.....	32
2.8.2.9 Kök hücre tedavisi.....	32
2.8.3 Potansiyel Tedaviler.....	33
2.9 PROGNOZ.....	33
2.10 NÜKLEER ERİTROİD FAKTÖR-2 (NRF2).....	33
2.11 Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidan Stres (TOS).....	33
2.12 TAU PROTEİNİ.....	35
3.MATERYAL VE METOD.....	36
3.1 NRF2 Ölçümü.....	37
3.2 TAS Ölçümü(Total Antioksidan Seviye).....	38
3.3 TOS Ölçümü(Total Oksidatif Seviye).....	38
3.4. OSI'nin Hesaplanması (Oksidatif Stres İndeksi).....	38
3.5 TAU Ölçümü.....	39
4.BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	55
7.KAYNAKLAR.....	56
8.EKLER.....	67
Ek-1: Tablolar Dizini.....	67
Ek-2: Şekiller Dizini.....	68
Ek-3: Grafikler Dizini	69
Ek-4: Etik Beyan.....	70
Ek-5: Özgünlük Raporu.....	72

KISALTMALAR

- AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi
ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
ADH: Antidiüretik hormon
aEEG: Amplitüd Entegre Elektroensefalografi
ALT: Alanin Aminotransferaz
AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
BA: Baz Açığı
BE: Baz Eksisi
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BS: Burst Supresyon
cEEG: Konvansiyonel Elektroensefalografi
CO₂: Karbondioksit
COVID-19: Yeni Koronavirüs Hastalığı
CPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
DİC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DNA: Deoksiriboz Nükleik Asit
DWI: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EEG: Elektroensefalografi
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPO: Eritropoietin
HİE/HIE: Hipoksik İskemik Ensefalopati
IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği
IV: İntravenöz
İVK: İntraventriküler Kanama
KA: Kâinat
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LP: Lomber Ponksiyon
MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrid
NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NE: Neonatal Ensefalopati
NEK: Nekrotizan Enterokolit
NRBC: Nucleated Red Blood Cell
NRF2: Nükleer Faktör Eritroid-2
NMDA: N-Metil-D-Aspartat
NQO1: Kinon Oksidoredüktaz-1
OSI: Oksidatif Stres İndeksi
PA: Perinatal Asfiksi
pCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO2: Parsiyel Oksijen Basıncı
RDS: Respiratuar Distres Sendromu
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TAS: Total Antioksidan Seviye
TBH: Travmatik Beyin Hasarı
TND: Türk Neonatoloji Derneği
TOS: Total Oksidatif Seviye
YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Perinatal Asfiksi Tanılı Hastalarda NRF2, TAU ve Oksidatif Durum

Amaç: Perinatal asfiksi tanılı olgularda oksidatif strese karşı korunmada kritik rol oynayan NRF2(Nükleer Faktör Eritroid-2) değişimini araştırmak; NRF2değişiminin nöron hasarının objektif göstergesi olan TAU proteini ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma 3. Basamak Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YDYBÜ) 50 hasta 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 80 olguyla yapıldı. Olgulardan NRF2, TAS-TOS(Total Antioksidan Seviye-Total Oksidatif Seviye) ve TAU düzeyi araştırılmak üzere doğum sonrası ilk 6 saat içinde 2 cc kan örneği alındı, santrifüj edildi ve çalışmaya kadar -80°C'de saklandı. ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kiti kullanılarak NRF2, TAS-TOS, TAU düzeyleri çalışıldı. Elde edilen veriler SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya; 50'si hasta, 30'u kontrol grubu olmak üzere toplam 80 olgu alındı. Araştırmaya katılan olguların %62,5'i hasta, %37,5'i kontrol grubundaydı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında doğum haftası açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunun TOS, OSI(Oksidatif Stres İndeksi) ve TAU düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$); NRF 2 ve TAS düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Olguların NRF 2 ölçümleri ile TAS ölçüm değerleri arasında pozitif yönlü (NRF 2 arttıkça; TAS artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=0,270$; $p=0,016$; $p<0,05$). Olguların TAU ölçümleri ile TAS ölçüm değerleri arasında negatif yönlü (TAS azaldıkça; TAU artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,225$; $p=0,045$; $p<0,05$). TAS ölçümlerindeki bir birimlik azalma; TAU düzeyini 27,792 kat (%95 CI: - 54,912/-0,672) arttırmaktadır. TAS, TAU düzeyi üzerine bağımsız risk faktörüdür. Olguların NRF 2 ölçümleri ile TAU ölçüm değerleri arasında negatif yönlü (NRF 2 azaldıkça; TAU artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,321$; $p=0,004$; $p<0,01$). NRF 2 ölçümlerindeki bir birimlik azalma TAU düzeyini 11,758 kat (%95 CI: - 19,578/-3,937) arttırmaktadır. NRF 2 değişkeni, TAU düzeyi üzerine bağımsız risk faktörüdür.

Sonuç: Perinatal asfiksili olgularda hipoksi hücre çekirdeğinin işlevini bozar; NRF2 düzeyinde azalmaya sekonder TAS düzeyinde azalmaya, TOS düzeyinde artışa sebep olur. Azalan TAS ve artan TOS sonucunda nöron hasarı gelişir. Nöron hasarının önemli göstergelerinden birisi olan TAU proteini düzeyinde artış olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Perinatal Asfiksi, Nükleer Faktör Eritroid-2, Total Antioksidan Seviye, Total Oksidatif Seviye, TAU proteini, yenidoğan

ABSTRACT

NRF2, TAU and Oxidative Status in Patients Diagnosed with Perinatal Asphyxia

Aim: To investigate the change in NRF2 (Nuclear Factor Erythroid-2), which plays a critical role in protecting against oxidative stress in cases diagnosed with perinatal asphyxia; The aim is to investigate the relationship of parts of the NRF2 change with the TAU protein, which is an objective indicator of injury.

Materials and Methods: This study was conducted in the Tertiary Neonatal Intensive Care Unit (NICU) with a total of 80 cases, 50 patients and 30 control groups. To investigate NRF2, TAS-TOS (Total Antioxidant Level-Total Oxidative Level) and TAU levels, 2 cc blood samples were taken from the cases within the first 6 hours after birth, centrifuged and stored at -80°C until the study. NRF2, TAS-TOS, TAU levels were studied using the ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kit. The data obtained was analyzed using SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) program.

Results: To work; A total of 80 cases, 50 patients and 30 control groups, were included. 62.5% of the cases participating in the study were in the patient group and 37.5% were in the control group. There was no significant difference between the groups in terms of gender ($p>0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of week of birth ($p>0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of birth weight ($p>0.05$). TOS, OSI and TAU levels of the patient group were significantly higher than those of the control group ($p<0.01$); NRF 2 and TAS levels were found to be significantly lower than the control group ($p<0.01$). A statistically significant positive (as NRF 2 increases; TAS increases) statistically significant relationship was detected between the NRF 2 measurements and TAS measurement values of the cases ($r=0.270$; $p=0.016$; $p<0.05$). A statistically significant negative relationship was detected between the TAU measurements and TAS measurement values of the cases (as TAS decreases; TAU increases) ($r=-0.225$; $p=0.045$; $p<0.05$). One unit decrease in TAS measurements; It increases the TAU level by 27.792 times (95% CI: -54.912/-0.672). TAS is an independent risk factor on TAU level. A statistically significant negative relationship (as NRF 2 decreases; TAU increases) was detected between the NRF 2 measurements and TAU measurement values of the cases ($r=-0.321$; $p=0.004$; $p<0.01$). A one-unit decrease in NRF 2 measurements increases the TAU level by 11,758 times (95% CI: -19,578/-3,937). NRF 2 variable is an independent risk factor on TAU level.

Conclusion: In cases of perinatal asphyxia, hypoxia impairs the function of the cell nucleus and causes tissue and cell damage by causing a decrease in the TAS level secondary to a decrease in the NRF2 level and an increase in the TOS level. We detected an increase in the level of TAU protein, which is one of the important indicators of tissue and cell damage.

Key Words: Perinatal Asphyxia, Nuclear Factor Erythroid Factor-2, Total Antioxidant Level, Total Oxidant Level, TAU Protein, newborn

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal Asfiksi(PA), term ve preterm bebeklerde yüzde 35'lere varan mortalitenin ve daha sonra gelişebilen nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir.(1,2)

Perinatal Asfiksi insidansı, 1000 canlı doğumda 2-9 arasındadır, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için de binde 12 olarak saptanmıştır.(3,4) Perinatal asfikside bir veya birden çok sistemin tutulumu görülebilir. Erken yenidoğan döneminde bilinç bozukluğu veya konvülsiyonlarla kendini gösterir, solunum depresyonu ve hipotoni ortaya çıkar.(5,6) En ağır tablo ise beyin etkilenmesi sonucu görülen hipoksik iskemik ensefalopati (HİE)'dir. HİE gelişimini önlemek için antenatal, perinatal ve postnatal takipler düzenli şekilde yapılmalı, riskli gebelik durumunda doğum şekli ve zamanına dikkat edilmelidir. (7)Hastaların prognozu hipoksinin süresi, ağırlığı ve tutulum yeri ile ilişkilidir ancak prognozun kesin olarak öngörülmesi zordur. Klinik öykü, muayene, APGAR skoru, laboratuvar değerleri, nörogörüntüleme yöntemleri prognozu belirlemede büyük öneme sahiptir.(8) Etkilenme oranına göre hastalarda uzun dönemde zekâ geriliği, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, epilepsi, serebral palsi gibi nöromotor gelişim geriliği ve kalıcı nörolojik hasarlar görülebilir.(8) Morbidite ve mortalitesi yüksek, erken tanı-tedavinin hayati olduğu bu durumun tanısı umbilikal korddan alınan kan gazı örneğiyle konulmaktadır. pH ve baz açığı (BA) metabolik asidozu gösteren en önemli iki parametredir. Umbilikal kordondan bakılan kangazında pH değerinin <7.00 olması fetal asidemiyi, BA'nın 12-16 mmol/L arasında olması bebeğin hipoksik doğduğunu, \leq -16 mmol/L olması ise ciddi hipokside kaldığını gösterir.(9)

Hipoksik İskemik Ensefalopati(HİE)'deki en önemli patofizyolojik olay, beyin hücrelerine oksijen sunumunun azalmasıyla sonuçlanan oksidatif stres artışı, inflamasyon, eksitotoksisite ve gecikmiş hücre ölümüdür.(10) Antioksidanlar ise serbest radikaller ile antioksidan aktiviteler arasındaki dengenin korunmasında önemli bir rol oynar ve böylece total oksidatif stresi ortadan kaldırmaya yardımcı olur.(11) Yenidoğanlar, düşük antioksidan seviyeleri, düşük miyelinizasyon, düşük redoks-aktif demir mevcudiyeti; yüksek oksijen tüketimi, yüksek doymamış yağ asitleri, yüksek su içeriği nedeniyle oksidatif strese erişkinlerden daha

duyarlıdır.(11) Yenidoğan döneminde hipoksinin derecesi ile oksidatif stresin şiddeti arasında doğrudan bir ilişki vardır(12). Bu nedenle, HİE tanılı olgularda oksidatif stresi azaltmak amacıyla antioksidatif mekanizmaları arttırmak gerekmektedir. Bunun için antioksidan ajanların kullanımını mantıklı bir strateji gibi görmektedir. (11)

Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres(TOS) olarak ifade edilir ve serbest radikal bileşiklerin oluşumunda artış, nitrojen türlerinin üretiminde artış veya antioksidan sistemdeki yetersizlik nedeniyle oluşur. Bu meydana gelen radikallerin büyük kısmı oksijen kaynaklıdır. Oksijen dışında karbon, kükürt, azot kaynaklı radikaller de mevcuttur (13,14). Reaktif oksidatif stres molekülleri kararsız yapıya sahiptir, nükleik asitler başta olmak üzere lipitlere, proteinlere ve hücre zarına ciddi zarar verir. Bu zarar antioksidan sistemler tarafından önlenmeye çalışılır. Antioksidan sistemlerin yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar. Bu zararlı etkiler DNA'nın içindeki bazların parçalanması, kodların kırılması, delesyon ve denatürasyon gibi ciddi hasarlara neden olur. Ayrıca protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonların kaybına neden olur. Lipid peroksidasyonunun bozulması özellikle hücre zarının yapı ve fonksiyonunun bozulmasının nedenidir. Hücre zarındaki iyon pompasının bozulması sonucu hücre içine kalsiyum girerek proteazlar aktive olur ve hücre hasarı oluşur (15-17).Total antioksidan stres (TAS) ise serbest radikallere karşı organizmanın total antioksidan korunmasının göstergesidir. Total Antioksidatif Stres düzeyi ölçümünün vücuttaki antioksidanların ayrı ayrı ölçümüne göre daha kapsayıcı bilgi verdiği bildirilmiştir (18).

Oksidatif stres artışına karşı endojen savunma sistemini aktive etmede önemli bir role sahip olan Nükleer faktör eritroid 2 (NRF2), bir transkripsiyonel faktördür. NADPH, kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ve glutatyon ailesi gibi antioksidanları artırır ve kaspaz sistemi üzerinden oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir. Hücrelerin elektofilik veya oksidatif stres altındaki adaptasyonunda önemli rol oynayan NRF2, antioksidan yanıtı ve redoks homeostazını kontrol ederek hücreleri enflamasyondan korur.(19) Böylece NRF2 sinir hücrelerini iskemik

beyin hasarından korur.(20)Normalde NRF2 Keap1'e bağlı olarak sitoplazmada bulunur ve hücrenin hasarlandığı oksidatif stres gibi durumlarda NRF2'nin düzeyi azalır. Azalan NRF2 düzeyi dokuların oksidatif strese bağlı hasara daha duyarlı hale gelmesine neden olur. (21)

Mikrotübüle bağlı bir protein olan TAU proteini, nöronların aksonlarında lokalizedir, hücre iskeletinin korunmasında ve akson transportunda önemli rol oynar.(22) TAU protein, hipoksi veya travma gibi nedenlerle aksonal hasar olduğunda santral sinir sistemi nöronlarından ekstrasellüler aralığa salınır. Sonra da seruma geçer. Dolayısıyla serumda artmış miktarda saptanan TAU protein nöronal hücrenel hasarla ilişkilidir.(22,23)

Bu çalışmada perinatal asfiksi tanımlı yenidoğanlarda, antioksidan yanıtı ve redoks homeostazını kontrol eden Nükleer faktör eritroid 2(NRF2) ile beyin hasarının objektif göstergesi olan TAU proteini arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

1. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIMLAR

Perinatal asfiksi, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde oldukça sık karşılaşılan, yenidoğanlarda morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden olan bir durumdur.(24,25) Prenatal, natal, postnatal birçok faktöre bağlı olarak perinatal dönemde meydana gelen bozulmuş gaz değişimi sonucu hipoksemi, hiperkarbi ve kan gazındaki asidoz ile karakterizedir.(26) Bu asfiktik durum sonucu birçok organ ve doku etkilenir, merkezi sinir sisteminde beyin ön planda olmak üzere meydana gelen hasara hipoksik iskemik ensefalopati denilmektedir.(27)

Neonatal ensefalopati, 35. gebelik haftası ve sonrasında doğan, erken yenidoğan döneminde ortaya çıkan, genellikle konvülsiyon, bilinç durumu değişikliği, kas tonusunda azalma, solunumun yavaşlaması veya durmasının eşlik ettiği klinik bir sendromdur.(6)

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG)'nin 2014 yılında yayınladığı raporda yenidoğan beyninin özelliği, asfiksi nedenlerinin karmaşıklığı ve aralarındaki ilişkinin net olarak ortaya konulamamasından dolayı hipoksik iskemik ensefalopati yerine neonatal ensefalopati (NE) teriminin kullanılması önerilmektedir.(28)

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Perinatal asfiksi özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan dönemindeki morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Dünya genelinde yaklaşık olarak 5-9 milyon bebeğin PA'dan etkilendiği, 1 milyon bebeğin ise bu nedenle hayatını kaybettiği düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılında açıkladığı verilere göre PA tüm dünyadaki yenidoğan ölümlerinin %11'inden sorumludur.(29)

Neonatal ensefalopati sıklığı toplumdan topluma değişim gösterir. Her 1000 canlı doğumda; Hindistan'da yapılan bir çalışmada 36,3(30), Almanya'da yapılan bir çalışmada 0,89-2(31), İsviçre'de yapılan bir çalışmada ise 5-8 olarak saptanmıştır.(32)

Ülkemizde ise Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) 2008 yılında yayınladığı verilere göre, 19.857 yenidoğandan 93'ü HİE tanısı almış ve sıklığı binde 2,6 iken; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatanlar içinde ise binde 12 olarak saptanmıştır.(4)

2.3 ETİYOLOJİ

Perinatal asfiksi birçok maternal veya fetal nedenlerle, antepartum, intrapartum veya postpartum dönemde oluşabilir. %20 antepartum, %70 intrapartum, %10 postpartum sebeplerin sorumlu olduğu bildirilmektedir.(9)

Risk faktörleri kısaca Tablo 1’de gösterilmiştir.

	MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİ	FETAL RİSK FAKTÖRLERİ
ANTEPARTUM	İleri Anne Yaşı Multiparite Hipertansiyon Epilepsi Preeklampsi Endokrin Hastalıklar Madde Bağımlılığı İlaç Kullanımı Maternal Kanama Ağır Anemi Ağır Enfeksiyonlar	Çoğul Gebelik Prematürite-Postmatürite İntrauterin Gelişme Geriliği Konjenital Anomali Fetal Enfeksiyon Fetal Anemi Fetal Disritmi
İNTRAPARTUM	Ablasyo Plasenta Plasenta Previa Kord Prolapsusu-Basısı Umbilikal Damar Anomalileri Anneye Aşırı Sedatif Verilmesi	Prezentasyon Bozuklukları Sezaryen ile Doğum Vakum ve Forseps Kullanımı Erken Membran Ruptürü Mekonyumlu Amniyon Mai Uzamış Travay İndüksiyonlu Doğum
POSTPARTUM		Sepsis/Şok Prematürite Konjenital Kalp Hastalıkları Ağır Konjenital Anomaliler Nöromusküler Hastalıklar Derin Anemi

Tablo 1: Perinatal asfiksi risk faktörleri

Antepartum sebepler arasında HİE'ye en sık neden olanlar arasında preeklampsi, maternal diyabet, çoğul gebelik, intrauterin büyüme geriliği (IUBG) yer almaktadır.

En sık görülen ise intrapartum sebeplerdir. Bunlar arasında uzun süren veya müdahale gerektiren zor doğum, kord prolapsusu, plasenta previa bulunur. Nelson ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada toplam 4165 hastanın %15'inde plasenta previa, uterus rüptürü veya kord prolapsusu gibi intrapartum olaylar saptanmıştır(33).

Postpartum nedenler arasında ise toplamda ağır anemi ve persistan fetal dolaşım sayılabilir(34).

2.4 PATOFİZYOLOJİ

Perinatal asfikside esas sorun altta yatan nedenin derecesine ve süresine bağlı olarak placentadaki yetersiz gaz değişimi ile dokulara yetersiz oksijen sunumu ve kan akımında azalma olmasıdır. (35)

Normal şartlarda serebral kan akımında azalma olunca serebral vasküler direnç düşer, kardiyak debi artar ve sistemik hipertansiyon gelişerek beyin kan akımı tekrar artırılır (36). Asfiksiye bağlı olarak serebral kan akımı azalınca küçük damarlarda vazodilatasyon gelişerek serebral perfüzyonun korunması sağlanır. Sistemik kan basıncının artış ve azalışına rağmen damarların kasılma ve gevşeme mekanizmalarını kullanarak beyin kan akımının korunması durumuna serebrovasküler otonöregülasyon denir. Yenidoğanlarda serebral kan basıncı düşüktür ve yenidoğan beyninin otonöregülasyon mekanizması henüz olgunlaşmamıştır. Bu nedenle kan basıncındaki düşüklüklerden daha kolay etkilenirler. Beyindeki büyük damarlar otonöregülasyonda küçük damarlardan daha büyük bir önem taşır ve bu damarların tonusunun korunmasında birçok farklı kimyasal madde görev yapar. Nitrik oksit (NO) vazodilatasyona; prostanooidler, endotelin-1 ise vazokonstriksiyona neden olmaktadır(37).

Hipoksi sonrası serebrovasküler otonöregülasyon mekanizmalarının bozulması sonucunda oluşan primer ve sekonder enerji yetmezliği HİE'deki serebral hasarın patogenezinin sorumludur(38). Evrelerine göre ise akut faz, latent faz, sekonder faz ve tersiyer faz olarak sınıflandırılır. Primer enerji yetmezliği olarak da adlandırılan akut faz

reperfüzyon ve reoksijenizasyon sırasında oluşur; yaklaşık 1-6 saat sürer. Asfiksi nedeniyle Nikotinamid Adenin Dinükleotit (NAD), Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrit (NADH)'e dönüştürülür, enerji ihtiyacı karşılanamayınca aerobik yerine anaerobik metabolizmaya kayma olur ve laktat üretimi artar. Trikarboksilik asit siklusunda yüksek enerjili fosfat üretimi azalır ve adenzin trifosfat (ATP) konsantrasyonundaki azalma ile ATP bağımlı sodyum-potasyum pompası fonksiyonunu yerine getiremez. İyon pompasının işlev bozukluğu nöronal membran değişimine neden olur. Normalde bazı nöronlar depolarize bazıları hiperpolarize iken anoksinin devam etmesiyle çoğu hücrede belirgin depolarizasyon gelişir ve membran potansiyeli ortadan kalkar. Sodyum, klor ve kalsiyum hücre içine girer, potasyum hücre dışına çıkar. İyon kanallarından sodyumla birlikte klor ve su da hücre içerisine girerek hücrenin şişmesine ve ölmesine neden olur. Hücre ölümüyle birlikte hücre içerisindeki kalsiyum miktarı artar, presinaptik aralıktan ise glutamat salınımı artar. Beyindeki baskın eksitator nörotransmitter olan glutamat, postsinaptik reseptörlerine (kâinat (KA), N-metil D-aspartate (NMDA), 2-aminometil fenilasetik (AMPA)) bağlanır. KA ve AMPA reseptörlerinin uyarılması ile hücre içerisine sodyum ve klor girişi artar. NMDA reseptörlerinin uyarılmasıyla da kalsiyumun hücre içerisine girişi artar. Hücre içi kalsiyum miktarının artması sonucunda hücre ölümü, iskemi, nekroz ve beyin ödemi gerçekleşir(39).

Akut fazın ardından latent faz görülür, süresi iskemi şiddeti ile ters orantılıdır. İskemi şiddeti ne kadar fazlaysa latent faz o kadar kısa sürelidir. Primer enerji yetmezliğinde başlayan apoptotik olaylar burada devam eder. Beyin kan akımının bu aşamada düzeltilmeye çalışılması diğer fazlardan farklıdır(40).

Sekonder faz ise yaklaşık 6-15 saat sonra görülür. Reperfüzyon sonrası toksik maddeler hasarlı bölgeden diğer alanlara yayılır ve etkilenen beyin alanı artar, sitotoksik ödem gelişir(41). Haftalar sonra ise geç hücre ölümü, astrogliosis ve hasarlı beyin hücrelerinin onarımını içeren tersiyer faz ortaya çıkar(42). Şekil 1'de HİE patofizyolojisi gösterilmiştir(43).

APGAR SKORLAMASI

BULGU	0	1	2
CİLT RENGİ	Mor veya Soluk	Gövde Pembe; Extremiteler Mor	Tamamen Pembe
KALP HIZI	Yok	<100/Dk	>100/Dk
REFLEKS YANIT	Yok	Yüz Buruşturma	Hapşırık-Öksürük- Güçlü Ağlama
TONUS	Yok (Tüm Vücut Ekstansiyonda)	Alt Extremitelerde Fleksiyon	Aktif-Hareketli
SOLUNUM	Yok	Düzensiz-Çene Atma	Düzenli-Ağlıyor

Tablo 2: APGAR Skorlaması

Yenidoğanlarda postnatal 6-12 saatte %50-60 nöbet gelişir, term bebeklerde fokal klonik, pretermelerde yaygın tonik nöbetler gözlenir. Postnatal 12-24 saatte jitteriness, apne ortaya çıkabilir. Kas güçsüzlüğü termlerde proksimal üst extremitede, pretermelerde ise alt extremitede daha çok görülür. 24-72 saatte ağır evre olan yenidoğanlarda kötüleşme, beyin sapı tutulumu ve komayla birlikte ölüm gerçekleşebilir. Pretermelerde intraventriküler kanama (IVK) görülür. Hafif evre olanlarda ise bu süreçte iyileşme izlenir. 72 saatten sonra orta-ağır evredeki bebeklerde emme-yutma fonksiyon bozukluğuna bağlı beslenme problemleri ortaya çıkabilir, hipertoni veya hipotoni gibi nörolojik defisitler kalıcı olabilir(9).

Hipoksemiye ve asfiksiye sekonder olarak sistemik bulgular da ortaya çıkabilir. Sistemik organ tutulum sıklığı genel olarak hepatik, pulmoner, renal ve kardiyak olarak saptanmıştır. Sistemik tutulumlar Tablo 3'te gösterilmiştir(46).

TUTULAN SİSTEM	TUTULUM ŞEKLİ
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ	HİE, Beyin Ödemi, Beyin Kanaması, Konvülsiyon
SOLUNUM SİSTEMİ	Hipoventilasyon, Apne, RDS, Pulmoner Kanama, MAS
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	Bradikardi, Hipotansiyon, Kalp Yetmezliği, Kardiyojenik Şok
GENİTOÜRİNER SİSTEM	Böbrek Yetmezliği, Renal Ven Trombozu, Oligüri
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	NEK, Hepatik Disfonksiyon
HEMATOLOJİK SİSTEM	Trombositopeni, Polisitemi, DIC
ENDOKRİN SİSTEM	Uyumsuz ADH Salınımı, Adrenal Yetmezlik
METABOLİK ETKİLER	Metabolik Asidoz, Hiponatremi, Hipokalsemi, Hipoglisemi

Tablo 3: Perinatal Asfiksini Sistemik Tutulumu

Karaciğerde hücre hasarı nedeniyle ALT, AST, LDH yükseklikleri ve koagülasyon parametrelerinde bozukluklar görülebilir. Karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya bağlı ilaç dağılımı ve atılımında sıkıntı olabileceğinden hastaların ilaç dozlarına dikkat edilmesi gerekmektedir(47).

Hastalarda solunum sıkıntısı veya nörolojik etkilenmeye bağlı hipoventilasyon ve apne nedeniyle entübasyon gerektirecek solunum desteğine ihtiyaç duyulabilir. Genellikle hastanın durumu pulmoner hipertansiyon, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), respiratuar distres sendromu(RDS), pulmoner kanama gibi patolojilerle ilişkili olmaktadır(48).

Erken dönemde kardiyovasküler etkilenme kalp hızında azalma ve kan basıncında artma olarak kendini gösterir. Asfiksünün ağırlığı arttıkça miyokard hasarı ortaya çıkmaya başlar. İlerlemesi ile kardiyojenik şok, triküspit yetmezliğine bağlı sağ kalp yetmezliği ve tüm miyokardın etkilenmesi ile kalp yetmezliği gelişebilir(49).

Düşük kalp debisine ikincil olarak böreklerde tübüler hasar gelişebilir. Klinik olarak en sık oligüri ortaya çıkar ve renal etkilenmeyi takip etmek amacıyla serum kreatinin ve elektrolit değerlerinin takibi önemlidir (50).

2.6 NÖROPATOLOJİ VE KLİNİK KORELASYON

Asfiksiye bağlı HİE'de ortaya çıkan nöropatolojik özellikler hastanın gestasyonel yaşına göre değişmektedir. 36. gebelik haftası ve üzerinde olanlarda genellikle serebral korteks ve subkortikal gri maddede etkilenme olurken, 36. gebelik haftasının altında olanlarda ise periventriküler beyaz maddede etkilenme olur (37). HİE'de görülen nöropatolojik değişiklikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

HİE'DE GÖRÜLEN NÖROPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
Selektif Nöronal Nekroz Parasagittal Serebral Hasar Periventriküler Lökomalazi Fokal ve Multifokal İskemik Serebral Nekroz

Tablo 4: Hipoksik İskemik Ensefalopatide Görülen Nöropatolojik Değişiklikler

2.6.1 Selektif Nöronal Nekroz

Yenidoğanlarda asfiksiye bağlı görülen en sık lezyondur. Sıklıkla serebral korteks, talamus, serebellar korteks, beyin sapı ve ön boynuz hücrelerinde nöropatolojik olarak nöron ve astrosit kaybı şeklinde görülür. Bilinç düzeyinde azalma, konvülsiyon, hipotoni, görme kaybı, emme-yutma disfonksiyonu olarak kliniğe yansır(51).

2.6.2 Parasagittal Serebral Hasar

Serebral korteks ve subkortikal beyaz maddede nöropatolojik olarak iyi diferansiye olmuş hücrelerin ölümü şeklinde görülür. Özellikle üst ekstremitelerde daha belirgin proksimal güçsüzlük ve hipotoni görülür, prognozu kötüdür(52).

2.6.3 Periventriküler Lökomalazi

Sıklıkla prematüre bebeklerde alt ekstremitelere ait motor nöronlarda hasar ile görülür. Bilateral alt ekstremitelerde güçsüzlük şeklinde kliniğe yansır(53).

2.6.4 Fokal ve Multifokal İskemik Serebral Nekroz

Orta serebral arterdeki enfarkta bağlı nekroz en sık görülen şeklidir ve genellikle tek taraflı görülür. Asemptomatik olabileceği gibi hemiparezi, fokal nöbetler şeklinde de kliniğe yansıyabilir(54).

2.7 TANI

Perinatal asfiksi tanısını koyarken ayrıntılı alınmış anamnez, fizik muayene, klinik, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin beraberce değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.7.1 Öykü

Hipoksik iskemik ensefalopati etiyolojisinde prenatal, natal ve postnatal birçok etken bulunmaktadır. Bundan dolayı maternal öykü iyi sorgulanmalı (ilaç kullanımı, geçirilen enfeksiyonlar, annenin hastalıkları), fetal kan akışını veya plasentadaki gaz

değişimini etkileyecek durumlar (plasenta dekolmanı, uterus rüptürü, göbek kordunun sarkması gibi) dikkatlice değerlendirilmelidir(9).

2.7.2 Nörolojik Muayene

Perinatal asfiksili yenidoğanların doğumdan sonraki muayenesinde sağlıklı yenidoğana göre bir veya birden çok farklılık görülebilir ve bu muayene bize hastanın etkilenme düzeyi ve prognozu hakkında bilgi verebilir. Bu amaçla klinik ve muayene parametrelerinin kullanıldığı çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan Modifiye Sarnat Skorlaması Tablo 5’te gösterilmiştir (55). 6 kriterden en az üçünün olması gerekmektedir. Semptomlar hafif-orta-ağır sütunlarından hangisinde daha çoksa hasta o sütuna göre evrelendirilir.

MODİFİYE SARNAT SKORLAMASI

BULGU	HAFİF	ORTA	AĞIR
BİLİNÇ DÜZEYİ	Hiperalert	Letarjik	Stupor, Koma
KAS TONUSU	Normal	Hipotonik	Flask
POSTÜR	Normal	Fleksiyon	Deserebre
TENDON REFLEKSLERİ/KLONUS	Hiperaktif	Hiperaktif	Alınamaz
MYOKLONUS	Var	Var	Yok
MORO REFLEKSİ	Canlı	Zayıf	Alınamaz
PUPİLLER	Midriyatik	Miyotik	Anizokorik
NÖBETLER	Yok	Sık	Deserebrasyon

Tablo 5: Modifiye SARNAT Skorlaması

Kullanılan diğer bir skorlama ise Thompson Skorlama sistemidir. Skoru 15 ve daha fazla olan hastalar Sarnat evre 3’e, skoru 11-14 arası olanlar evre 2’ye denk gelmektedir. Skoru 10 ve daha az olan ve 7. Günde kliniği iyi olan bebeklerin prognozunun iyi olacağı söylenebilir. Thompson Skorlaması Tablo 6’da gösterilmiştir (56).

THOMPSON SKORLAMA SİSTEMİ

BULGU	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN
TONUS	Normal	Hipertonik	Hipotonik	Flask
BİLİNÇ	Normal	Hiperalert	Letarjik	Koma
NÖBET	Yok	<3/Gün	>2/Gün	
POSTÜR	Normal	Yumruk, Çevirme	Distal Fleksiyon	Deserebre
MORO	Normal	Parsiyel	Parsiyel	Yok
İÇ ÇEKME	Normal	Zayıf	Zayıf	Yok
EMME	Normal	Zayıf	Yok/Isırma	Yok
SOLUNUM	Normal	Hiperventilasyon	Kısa Apne	Apne
FONTANEL	Normal	Gergin	Bombe	

Tablo 6: Thompson Skorlama Sistemi

Postnatal ilk 6 saat içerisinde yapılan nörolojik muayene tedavi kısmında bahsedilecek olan hipotermi gibi nöroprotektif tedaviler için büyük öneme sahiptir. Hastanın klinik durumu, evresi saatler içerisinde değişebilmekte, bu değişim bize tedavi ve prognoz açısından öngörü sağlayabilmektedir(57)

2.7.3 Laboratuvar Testleri

2.7.3.1 Kord kan gazı

Rutin yaklaşımda prematürite, mekonyumlu doğum, uzamış travay, koryoamniyonit şüphesi, kanama vb. riskli durumlarda doğum sonrası umbilikal korddan örnekleme yapılması önerilir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) Fetus-Yenidoğan Komitesi 5. Dakika APGAR ≤ 5 olan durumlarda da örnekleme yapılmasını ve kan gazının asfiksi açısından incelenmesini önermektedir. Anamnez ve klinik olarak şüphelenilen hastalarda ise en geç 1. saatte alınan kan gazı da değerlendirilir.

HİE hastalarında kord kan gazının önemi büyüktür, tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Değerlendirilme yapılırken pH ve baz eksisi metabolik asidozu gösteren en önemli iki parametredir; pH değerinin <7.00 olması fetal asidemiye, baz eksisinin 12-16 mmol/L arasında olması hastanın hipoksik olduğunu, baz açığının ≤ -16 mmol/L olması ise ciddi hipoksida kaldığını gösterir(9).

2.7.3.2 Tam kan sayımı

Hastanın olası anemi, trombositopeni ve enfeksiyon durumunu değerlendirmek için tam kan sayımı yapılmalıdır. Hipoksi sonrası çekirdekli kırmızı küre hücrelerinin (NRBC) sayısında artma olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir(58).

2.7.3.3 Biyokimya

Hastanın ilk yatışında kan glukozu, kan üre azotu, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, kardiyak enzimler, serum elektrolit düzeyleri bakılmalı, sonrasında da gerekikçe seri şekilde tekrar edilmelidir(9).

2.7.4 Lomber Ponksiyon(LP)

HİE tanısı için rutinde lomber ponksiyon yapılması önerilmemektedir. HİE tanısının kesin olmadığı ve menenjit gibi patolojilerin HİE'yi taklit edebileceği düşünülüyorsa LP yapılabilir.

2.7.5 EEG/aEEG

EEG hastanın nöbetlerini diğer patolojilerden ayırt etmede ve subklinik nöbetleri fark etmede yardımcı olmaktadır. Nedenindense daha çok ensefalopatinin ağırlığı hakkında bilgi verir ve prognoz açısından da öngörü oluşturur. Amplitüd Entegre Elektroensefalografi'de (aEEG) hasta başı serebral fonksiyon monitörü kullanılarak bipariyetal elektrotlar yardımıyla elde edilen tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydı sağlanır. Yorumlamak için ileri bir eğitime gereksinim duyulmaması Konvansiyonel Elektroensefalografiye göre büyük bir avantajdır. Amplitüd Entegre Ensefalografi'de ilk 36 saatte uyku uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi prognoz göstergesidir(9). Amplitüd Entegre Ensefalografi bulgularını tanımak için sınıflandırma şemasından yararlanır (Şekil 2). Normal ve hafif bozuk traseye sahip hastaların daha iyi uzun dönem sonuçlara, ciddi bozuk traseye sahip hastaların ise kötü uzun dönem sonuçlara sahip olduğu rapor edilmiştir.

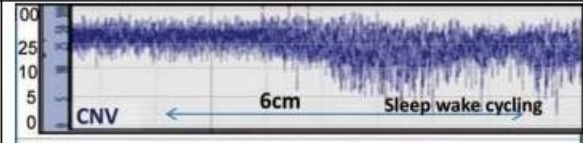
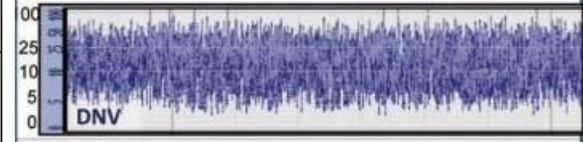
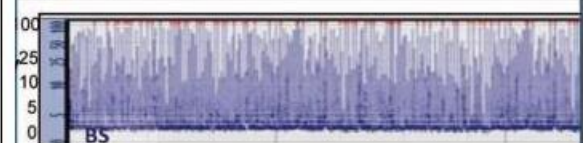
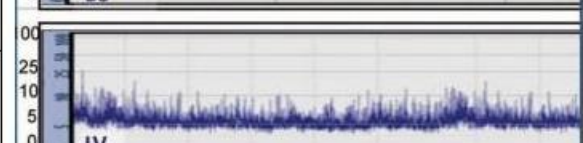

Sürekli normal voltaj (CNV): Alt amplitüdün yaklaşık 7-10 μ V, üst amplitüdün 10-25 μ V olduğu sürekli aktivitedir.

Sürekli olmayan normal voltaj (DNV): Her zaman alt amplitüdün 5 μ V altında ve üst amplitüdün 10 μ V üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivitesidir.

Burst supresyon (BS): Sürekli olmayan voltaj zemininde alt amplitüdün 0-1 μ V arasında iken 25 μ V geçen amplitüdü maksimum aktivitelemlerin olmasıdır.

Sürekli aşırı düşük voltaj (LV): Zemin paterninin sürekli çok düşük (5 μ V ve altında) olmasıdır.

Aktivitenin olmadığı düz çizgi (FT): 5 μ V ve altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)

Voltaj sınıflaması		Patern sınıflaması
Normal trase alt çizgi 5 mV üzerinde , üst çizgi 10 mV üzerinde		CNV: Sürekli normal voltaj
Orta derecede anormal alt çizgi \leq 5 mV, üst çizgi > 10 mV		DNV: Sürekli olmayan normal voltaj
		BS: Burst süpresyonu
İleri derecede anormal alt sınır < 5mV		LV: Düşük voltaj
Üst sınır < 10 mV		FT: Düz trase, izoelektrik

Şekil 2: aEEG Görüntülerinin Sınıflaması

2.7.6 Nörogörüntüleme

2.7.6.1 Kraniyal ultrasonografi

Erken dönemde hasta başında hızlı ve kolay bir şekilde yapılması nedeniyle yoğun bakım şartlarında en çok kullanılan yöntemdir. Özellikle parankimal kanama, kraniyal malformasyonlar, parankimal kistik lezyonlar hakkında fikir verebilir. Ancak deneyimle ilişkilidir ve küçük lezyonları saptamada, derin beyaz cevher hasarlarında güvenilirliği azdır.

2.7.6.2 Bilgisayarlı tomografi

Akut beyin kanaması ve kemik anormalliklerinin saptanmasında önemlidir. Ayrıca maruz kalınacak radyasyonun yenidoğan beynine zararı da göz önüne alındığında tomografinin bu hastalarda tanısal değeri ve önceliği bulunmamaktadır.

2.7.6.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Ensefalopatili hastalarda MRG çekilmesi daha uygundur çünkü etiyolojinin aydınlatılmasında, etkilenmenin derecesini gösterilmesinde ve gelişimsel beyin anomalisi gibi patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Genellikle HİE'li hastaların %15-30'unun MRG'leri normaldir. Ancak görüntülemesi normal olan bebeklerde nörogelişimsel disfonksiyon riskinin devam edebileceği unutulmamalıdır.

Bazı hastalarda ilk günlerde lezyonlar MRG'de görülemeyecek kadar küçük veya hafif olabilir. Postnatal 7-8 günden sonrasında ise anjiogenezin etkisiyle birlikte yanlış normal bir görüntü oluşabilir. Bu yüzden ideal olarak postnatal 3-7. günler arasında konvansiyonel ve difüzyon MRG çekilmesi önerilmektedir. MRG'nin dezavantajları ise uygulama için uzun zamana ihtiyaç duyulması ve çok az üniteye yenidoğan servisinde uygulanabiliyor olmasıdır(9).

2.7.6.4 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI)

Beyindeki su difüzyonunun yönü ve büyüklüğü ile ilgili bilgi verir. Difüzyondaki azalma hipoksik iskemik hasarın erken tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak postnatal ilk 24 saatte hasarın gerçek boyutunu gösteremeyebilir. Difüzyondaki değişim 3-5 günde zirve yapar, ardından normale döner. Bu nedenle çekimin bu günlerde yapılması önerilmektedir. HİE'li yenidoğanlar üzerine yapılan pek çok çalışmada DWI, konvansiyonel MRG'ye göre daha hassas olduğu saptanmıştır(59). HİE'deki MRG bulguları Tablo 7'de özetlenmiştir.

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİDE GÖRÜLEN MRG BULGULARI
KONVANSİYONEL MR BULGULARI
Serebral Kortikal Beyaz ve Gri Cevherde Diferansiyon Kaybı Serebral Kortikal Yapılarda Sinyal Artışı Bazal Ganglion/Talamusta Sinyal Artışı Parasagittal Serebral Korteks ve Subkortikal Beyaz Cevherde Sinyal Artışı Periventriküler Beyaz Cevherde Artmış veya Azalmış Sinyal İnternal Kapsülün Posterior Limbinde Azalmış Sinyal Serebral Vasküler Dağılımda Azalmış Sinyal
DİFFÜZYON AĞIRLIKLI MR BULGULARI
Hasarlı Alanda Azalmış Difüzyon

Tablo 7: Hipoksik İskemik Ensefalopatide Görülen MRG Bulguları

2.7.6.5 Manyetik rezonans spektroskopisi

Beyindeki enerji metabolizmasını değerlendirmek amacıyla kullanılır ve beyindeki kimyasal değişikliklerle ilgili bilgi sağlar. Ancak hem çekim zorluğundan hem de pahalı olmasından dolayı çok tercih edilmemektedir.

2.7.7 Tanı Kriterleri

Sonuç olarak HİE tanı kriterleri ACOG tarafından yayınlanmış, Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 güncellemesinde de belirtildiği gibi Tablo 8’de gösterilmiştir(28).

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ TANİ KRİTERLERİ
AŞAĞIDAKİ BULGULARIN/AKUT OLAYLARIN EŞLİK ETMESİ;
*Apgar Skorunun 5. Ve 10. Dakikada <5 Olması *Fetal Umbilikal Arter Kangazında pH<7 veya Be <-12 mmol/L Olması *MRI veya MRS’de HİE ile Uyumlu Beyin Hasarının Görülmesi *Çoklu Organ Yetmezliği veya Etkilenmesinin Olması
AKUT PERİPARTUM-İNTRAPARTUM OLAYIN EŞLİK ETMESİ;
*Doğumda Uterus Rüptürü, Ablasyo Plasenta, Kord Prolapsusu, Maternal Hipotansiyon, Amniyon Sıvı Embolisi, Maternal Hipoksemi, Maternal Kardiyovasküler Kollaps, Vasa Previa veya Fetomaternal Kanama Olması *Görüntüleme Tipik Bulguların Olması, Derin Gri Cevherde Zedelenmeler, Kortikal Hasar *Şu Durumların Olmaması; Anormal Fetal Büyüme, Maternal Enfeksiyonlar, Neonatal Sepsis, Kronik Plasental Lezyonlar

Tablo 8: Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanı Kriterleri

2.8 TEDAVİ

Perinatal asfiksida de her hastalıkta olduğu gibi asıl önemli durum korunmaktır. Bu nedenle yaklaşımda ilk adım asfiksi riski olan bebeklerin perinatal dönemde belirlenerek doğumhanede etkin canlandırma yapılmasıdır. HİE hastalarında primer olarak serebral tutulum ve etkilenme olmasıyla birlikte ciddi pulmoner, hepatik, kardiyovasküler ve böbrek gibi çoklu organ tutulumu da görülmektedir. Yaklaşımda amaç tüm bu sistemlerin stabilizasyonu, nöbetlerin kontrolü ve nöroprotektif tedaviler açısından hastanın değerlendirilmesidir(7).

2.8.1 Destekleyici Tedaviler

2.8.1.1 Ventilasyon

Serebrovasküler otheregölasyonun korunması için oksijenizasyonun tam olarak sağlanması gerekmektedir. Oksijen ve karbondioksit düzeylerini takip etmek için kan gazı, saturasyon probu, transkutanöz ölçüm, end-tidal karbondioksit gibi yöntemler kullanılabilir. Kan gazında hedeflenen parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) 35-45 mmHg'dir. pCO₂'deki artış hücre içi asidoza neden olarak serebrovasküler otheregölasyonu bozarken düşüş ise beyin kan damarlarında vazokonstriksiyon yaparak serebral kan akımında azalmaya neden olur. Bu nedenle ani düşüş veya artışların olmaması gerekir. Hastanın durumuna göre ihtiyacı olan invasive ve non-invasive solunum desteğinin sağlanması gerekmektedir(60).

2.8.1.2 Perfüzyon

Asfiktik hastalarda sekonder iskemik hasardan korunmak için yeterli perfüzyon sağlanmalıdır. Kan basıncının gestasyonel yaşa göre uygun aralıkta tutulması, hipotansiyondan ve hipertansiyondan kaçınılması gerekmektedir. Gerekliliği halinde dobutamin, dopamin gibi inotrop desteği verilebilir.

2.8.1.3 Sıvı elektrolit dengesi

Sıvı elektrolit dengesinin takibi hastanın klinik durumu, kan elektrolit düzeyleri, aldığı-çıkardığı dengesi ile yapılmaktadır. Yatışından itibaren aralıklı olarak elektrolit değerleri takip edilmeli ve normal düzeyde tutulmalıdır. Özellikle renal etkilenmeye bağlı akut böbrek hasarı olan hastalarda sıvı elektrolit dengesizliği görülebilmektedir. Ağır

vakalarda ise serebral etkilenme sonucu uygunsuz antidiüretik hormon gelişme riski bulunur. Bu nedenle sağlıklı yenidoğanlara göre daha kısıtlı sıvı verilerek takip edilmelidir(61).

2.8.1.4 Beslenme ve yeterli glukoz seviyesinin sağlanması

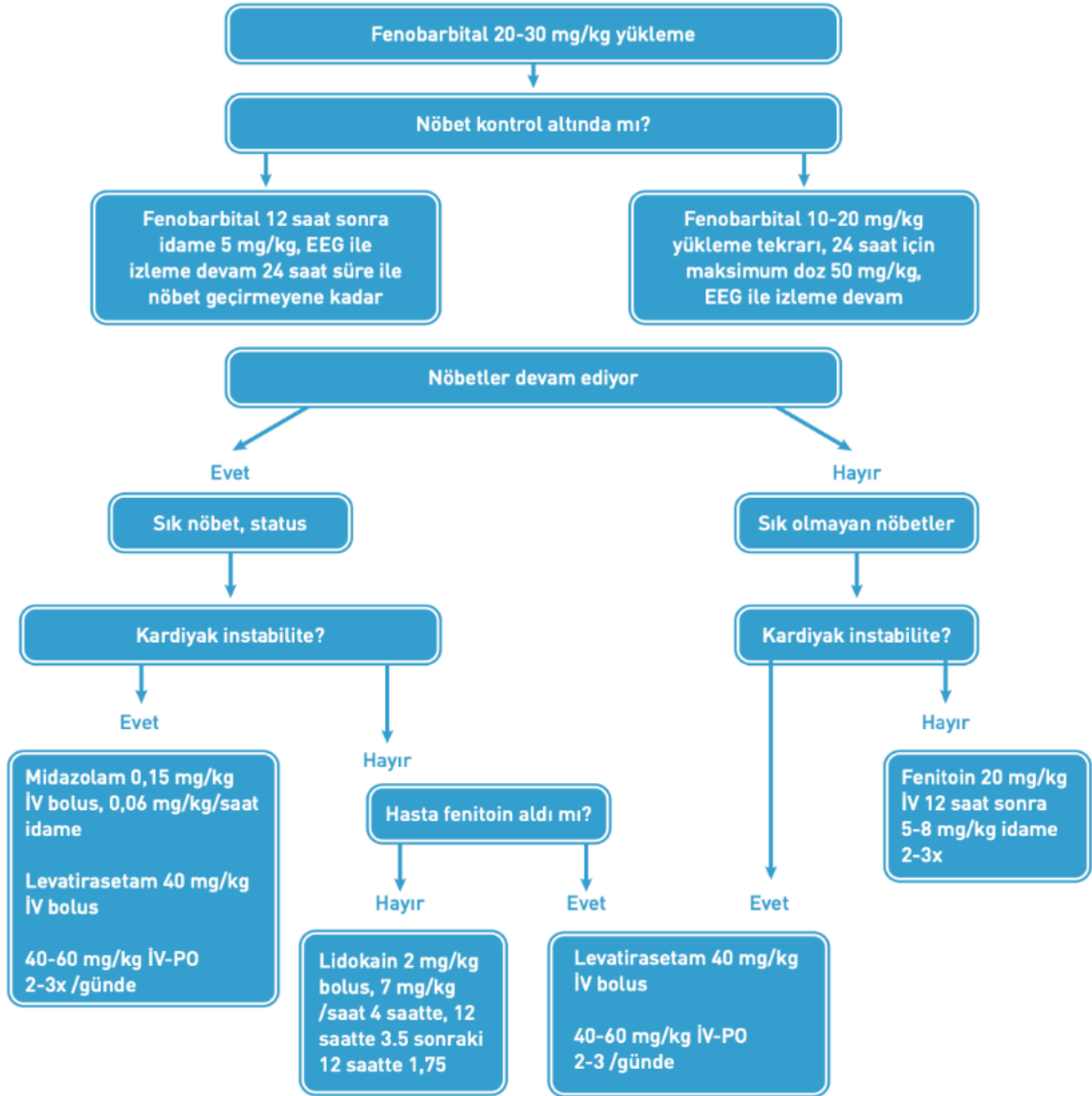
Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların doğum odasındaki kan şekeri sağlıklı bebeklere göre anlamlı derecede düşüklük göstermektedir. Asfiksiden dolayı anaerobik metabolizmaya geçişle birlikte glikojen depolarının tüketilmesiyle hipoglisemiye olan eğilim artar. Hipoglisemi de nöronal hasarı artırır. Normalde HİE’li hastalar hipoglisemiye eğilim gösterirken hipotermi tedavisi sırasında hiperglisemiye eğilimlidirler. Hiperglisemi ise laktik asidoz ve hiperosmolariteye bağlı serebral hemoraji riskini arttırmaktadır. Kan glukoz konsantrasyonundaki bu düşüklük ve yükseklikler sonucu oluşan serebral hasarı önlemek amacıyla hastaların takipleri sırasında kan şekerinin 72-145 mg/dL aralığında tutulması önerilmektedir (62).

Asfiksidede kan; splanknik organlardan beyin, kalp, adrenal gland gibi hayati organlara geçiş yaptığı için hastaların enteral beslenme toleransı azalır. Bu nedenle özellikle hipotermi, tedavisi alan ağır hastalarda enteral beslenme kısıtlanır veya kesilir. Bu dönemde minimal enteral beslenme veya hastanın ihtiyaçlarına uygun olarak total parenteral beslenme (TPN) kullanılır (63).

2.8.1.5 Nöbet yönetimi

Perinatal asfiksidede erken dönemde başlayan, sık ve şiddetli nöbetler kötü prognoz göstergesidir. HİE’ye bağlı nöbetler de diğer yenidoğan nöbetleri ile aynı şekilde tedavi edilir ve rutinde profilaktik antiepileptik ilaç kullanılması önerilmez(64).

Tedavide seçilecek ilk ilaç fenobarbitaldir. Serebral metabolizmayı azaltarak ve vazokonstriksiyon yaparak serebral ödemi ve serbest radikallerin oluşumunu azaltır. 20-30 mg/kg’dan yükleme yapıldıktan sonra 5 mg/kg’dan idame dozuna geçilir. Eğer hastanın nöbetleri devam ederse 10-20 mg/kg tekrar yükleme yapılabilir. Tedaviye fenitoin yükleme 20-30 mg/kg ve idame 5 mg/kg dozundan eklenebilir. Tekrar devam etmesi durumunda ise hastanın kardiyak durumuna bakılarak fenitoin, midazolam, levatirasetam, lidokain başlanabilir. Piridoksin bağımlı nöbetlerde 100 mg IV verilerek günlük doz 500 mg’a kadar çıkarılabilir. Nöbet yönetimi genel hatlarıyla Şekil 3’te gösterilmiştir (65).



Şekil 3: Hipoksik İskemik Ensefalopatide Nöbet Yönetimi

2.8.2 Nöroprotektif Tedaviler

2.8.2.1 Hipotermi

Terapötik hipotermi orta ve ağır evre HİE hastalarında faydası kanıtlanmış tek tedavidir. Birçok çalışmada hipotermimin nörolojik sekel ve ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir ve standart tedavi olarak uygulanmaktadır(66).

Vücut ısısındaki her 1°C'lık düşüş serebral metabolizmada %6-10'luk azalma sağlar. Hipoterminin etki mekanizması beyin metabolizmasını yavaşlatarak enerji tüketiminde azalma, glutamat birikiminde azalma, serbest oksijen radikallerinin

oluşumunda azalma, hücre içerisine su ve sodyum girişini önleyerek hücre ödeminin önleme, apoptoz ve nekrozu azaltmadır(67).

Hipotermi tedavisi uygulama kriterleri Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenmiştir. Endikasyonlar Tablo 9’da, dışlama kriterleri ise Tablo 10’da gösterilmiştir (68).

TERAPÖTİK HİPOTERMİ ENDİKASYONLARI
*35. Gebelik Haftasını Tamamlamış Olmak *Postnatal İlk 6 Saatte Olmak *Klinik Muayenede Orta / Şiddetli Neonatal Ensefalopati Varlığı *Kord Kan Gazında $pH \leq 7,00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L Olması
EĞER KAN GAZI UYGUN DEĞİLSE AŞAĞIDAKİLERİN VARLIĞI İLE TANIMLANAN “ASFİKSİ KANITI”
*Apgar Skorunun 10. Dakikada 5’ten Az Olması veya Pozitif Basıncılı Ventilasyonu veya Göğüs Kompresyonuyla Resüsitasyon İhtiyacının 10.Dakikada Hala Devam Ediyor Olması *HIE ile Sonuçlanabilecek Herhangi Bir Akut Perinatal Olay (Örneğin Abruptio Plasenta, Kord Prolapsusu, Şiddetli Fetal Kalp Hızı Anormalliği) Olması

Tablo 9: Terapötik Hipotermi Endikasyonları

TERAPÖTİK HİPOTERMİ TEDAVİ DIŞLAMA KRİTERLERİ
*Doğumunun Üzerinden 6 Saatten Daha Fazla Zaman Geçmiş Bebekler *34 Haftanın Altındaki Bebekler *2000 Gramın Altında Vücut Ağırlığında Olan Bebekler *Tanıdan Emin Olunamayan Durumlar (Neonatal Ensefalopatiyi Açıklayacak Başka Bulguların Olması, Konjenital Metabolik Hastalıklar, Kardeş Öyküsü ile Ailede Tanı Konmuş Enerji Eksikliği ve Erken Ensefalopati ile Seyreden Diğer Hastalıklar) *Çok Ağır veya Yaygın Parankimal Kranial Kanamalar ve Çok Ağır Hayatı Tehdit Eden Koagülopati *Maternal Koriyoamniyonit *Trizomiler (13 ve 18) *Çoklu Organ Anomalisi Olan Olgular

Tablo 10: Terapötik Hipotermi Tedavi Dışlama Kriterleri

Hipotermi tedavisi ile ilgi arada kalınan durum hafif evre olarak değerlendirilen hastalardır. Tanı ve tedavi kriterleri tam olarak netleşmemiş hastalar klinisyenlerce değerlendirilerek kar-zarar dengesi, tedavi başarısı, hukuksal boyutu ve ailenin bilgilendirilmesiyle son karar verilir.

Küvöz, radyant ısıtıcı gibi cihazların kapatılması ile vücut ısısının düşürülmesine pasif hipotermi; soğutulmuş ped, kalıp ve benzeri ekipmanlar ile vücut ısısının düşürülmesine ise aktif hipotermi denmektedir. Eğer hastanın olduğu merkezde hipotermi cihazı yoksa pasif hipotermiye alınarak en kısa sürede aktif hipotermi yapılabilecek bir merkeze sevki sağlanmalıdır. Aktif hipotermi baş soğutma veya tüm vücut soğutma şeklinde yapılabilir. Tedavide vücut ısısı 34 °C'ye kadar düşürülerek 72 saat bu ısıda tutulur. Ardından saatte 0,5 °C olmak üzere ısıtmaya başlanır. Ancak ısıtılma esnasında hastada nöbet gözlemlenirse soğutma süresi 96 saate uzatılır. Bütün süreçte hastanın vücut ısısı yakından takip edilmeli, ısıtma tamamlandıktan sonra da hipertermi açısından dikkatli olunmalıdır (69).

Hipotermi tedavisinin sinüs bradikardisi, trombositopeni, hipotansiyon, pıhtılaşma anormallikleri, QT uzaması, pulmoner arter basıncında artış ve pulmoner hipertansiyon gibi yan etkileri olabilmektedir. Ancak bunlar hipotermi tedavisinin faydalarının yanında daha küçük olarak değerlendirilmektedir (70).

2.8.2.2 Topiramet

Topiramet glutamat reseptörü üzerinden antagonist etkisiyle glutamat salınımını azaltmaktadır. Antiepileptik etkisinin yanında özellikle hipotermi tedavisi ile birlikteliğinde nöroprotektif etkisinin de olduğu gösterilmiştir (54).

2.8.2.3 Xenon

Xenon, kan-beyin bariyerini geçebilen ve hızlı şekilde anestezinin etki etmesini sağlayan güçlü bir anesteziktir. Xenon, NMDA reseptörlerine bağlanıp inhibitör etki gösterir, böylelikle nöronal apoptozu engeller. Hipotermi tedavisi ile birlikteliğinde nöroprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (71).

2.8.2.4 Antioksidanlar

Oksidatif strese bağlı oluşan serebral hasarı önlemede antioksidanların faydası büyüktür. Kan-beyin bariyerini geçebilen N-asetilsisteinin hipotermi tedavisi ile

birlikteliğinde faydalı olduğu görülmüştür(72). Serbest radikallerin oluşumunu azaltan ve ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün ise beyin hemodinamiği ve beyin aktivitesi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (73).

2.8.2.5 Melatonin

Endojen bir indolamin olan, kan beyin bariyerini rahatça geçebilen melatonin antiapoptotik, antioksidan ve antienflamatuvar etkilere sahiptir. Melatoninle ilgili 2015 yılında yapılan bir çalışmada, hipotermiyle birlikte kullanılmasının oksidatif stresi azalttığı ve olumlu nörogelişimsel sonuçları olduğu gösterilmiştir (74).

2.8.2.6 Eritropoetin (EPO)

Eritropoetin, eritropoezde rol oynayan ve aynı zamanda nöroprotektif etkisi olan bir glikoproteindir. Santral sinir sistemindeki birçok hücrede EPO reseptörü bulunmaktadır ve EPO'nun olmadığı ortamda programlı hücre ölümü gerçekleşmektedir. Bu nedenle EPO sentezinin yetersiz olduğu durumlarda dışardan EPO vermenin yararlı olacağı gösterilmiştir. EPO asfiksizde erken dönemde antiapoptotik ve antienflamatuvar etki; geç dönemde ise nörogenez ve anjiogenez üzerinden etki etmektedir. Birçok deneysel çalışmada EPO uygulanan hastalarda beyin hasarında azalma olduğu görülmüştür (75).

2.8.2.7 Magnezyum sülfat (MgSO₄)

Magnezyum sülfat yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan nöroprotektif bir ilaçtır. Hipotermi ile kombine edildiğinde faydalı olduğu düşünülmektedir. Magnezyum sülfatla ilgili yapılan bir çalışmada kısa vadede olumlu sonuçları olmasına rağmen mortaliteye bir etkisi olmadığı görülmüştür (76).

2.8.2.8 Kalsiyum kanal blokörleri

Asfiktik hastalarda hücre içi kalsiyum miktarının artması hücre ölümüne neden olduğu için kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımı araştırılmaya başlanmış ve bazı deneysel çalışmalar yapılmıştır. Ancak kesin faydasının anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (77).

2.8.2.9 Kök hücre tedavisi

Kordon kanı, kök ve progenitör hücrelerden oldukça zengindir. Hipoksi-iskemi sonrası uygulanmasıyla antiapoptotik ve antienflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir. Güvenli ve uygulanabilir görülmekte ve hipotermi tedavisiyle birlikte kullanılması amaçlanmaktadır (78).

2.8.3 Potansiyel Tedaviler

Hipoksik İskemik Ensefalopatili bebeklerde kullanılmak üzere kanabinoidler, kaspaz inhibitörleri, IGF-1, osteopontin, NRF2 aktivatörleri gibi çeşitli ajanların nöroprotektif etkileri araştırılmaktadır, bununla ilgili henüz insanlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır(79,80). Ancak deneysel olarak hipoksiye maruz bırakılan sıçanlarda NRF2 yolağının aktive edilmesinin nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir.(10)

2.9 PROGNOZ

Hipoksik İskemik Ensefalopatili hastalarda prognoz hipoksinin süresi, ağırlığı ve tutulum yeri ile ilişkilidir ancak prognoz kesin olarak öngörülmesi zordur. Klinik, öykü, muayene, APGAR skoru, laboratuvar değerleri, EEG ve nörogörüntüleme yöntemleri prognozu belirlemede büyük öneme sahiptir. Etkilenme oranına göre hastalarda uzun dönemde zekâ geriliği, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, epilepsi, serebral palsi gibi nörogelişimsel bozukluklar görülebilmektedir (8).

2.10 NRF-2

Bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2(NRF 2), elektrofilik veya oksidatif stres altında hücrelerin adaptasyonundan sorumludur. Normal koşullar altında NRF 2, Keap1'e bağlı olarak sitoplazmada bulunur. Elektrofillerin veya reaktif oksidatif stresin varlığında Keap1-Nrf2 kompleksi ayrılır ve NRF 2, hedef genlerin antioksidan yanıt element dizileriyle birlikte transkripsiyon ile uyarılan çekirdeğe göç eder. Antioksidan tepkiye, redoks homeostazisine ve mitokondri biyogenezine katılan NRF2 genlerin ekspresyonunu kontrol eder. Bu genlerin aktivasyonu hücreleri inflamasyondan korur.(19)

2.11 Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidan Stres (TOS)

Serbest radikaller dış yörüngesinde eşleşmemiş tek elektron bulunduran atom ya da moleküllerdir. Bu bileşikler vücuttaki normal metabolik yollarda gerek ara madde gerek ise son ürün olarak oluşabilmektedir. Bazen eksojen yollar ile de oluşabilmektedir. Bu maddeler hücre ve hücrelerin yapı taşlarıyla etkileşime girip yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler meydana getirebilmektedir. Endojen veya eksojen yollarla meydana gelen oksidatif radikaller vücutta oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres, serbest radikal

bileşiklerin oluşumunda artış, nitrojen tür ve türevlerinin üretiminde artış veya antioksidan sistemdeki yetersizlik nedeniyle meydana gelir. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres ya da total oksidatif status (TOS) olarak ifade edilmektedir. Bu meydana gelen radikallerin büyük kısmı oksijen kaynaklı olup ((Reactive oxygen species (ROS)) oksijen dışında karbon, kükürt, azot kaynaklı radikaller de mevcuttur (13,14). Oksijen ve azot kaynaklı meydana gelen aktif bileşikler aşağıdaki Tablo-11’de özetlenmiştir.

RADİKAL BİLEŞİKLER		RADİKAL OLMAYAN BİLEŞİKLER	
Hidroksil	(OH ⁻)	Hidrojen peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO ⁻)	Singlet oksijen	(¹ O ₂)
Peroksil	(ROO ⁻)	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ⁻)	Hipoklorid asit	(HOCl)
Nitrik Oksit	(NO)	Lipit hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂)	Peroksinitrit	(ONOO ⁻)

Tablo 11: Oksijen ve Azot Kaynaklı Meydana Gelen Aktif Bileşikler

Reaktif oksidatif stres molekülleri kararsız yapıya sahip olduğundan başta nükleik asitler olmak üzere lipitlere, proteinlere ve hücre zarına ciddi zarar vermektedir. Bu zarar antioksidan sistemler tarafından önlenmeye çalışılır. Antioksidan sistemlerin yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif stres moleküllerin zararlı etkileri ortaya çıkar. Bu zararlı etkiler DNA’nın içindeki bazların parçalanması, kodların kırılması, delesyon ve denatürasyon gibi ciddi hasarlara neden olmaktadır. Ayrıca protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonların kaybına neden olduğu bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunun bozulması özellikle hücre zarının yapı ve fonksiyonunun bozulmasının nedenidir. Hücre zarındaki iyon pompasının bozulması sonucu hücre içine kalsiyum girerek proteazlar aktive olur ve hücre hasarı oluşur (15-17). Total antioksidan stres (TAS), serbest radikallere karşı organizmanın total antioksidan korunmasının göstergesidir. TAS düzeyi ölçümünün vücuttaki antioksidanların ayrı ayrı ölçümüne göre daha önemli ve kapsayıcı bilgi verdiği bildirilmiştir (18). Oksidan ve antioksidan moleküllerin seviyelerini serumda ya da plazmada ölçen birçok yöntem bulunmaktadır. Fakat bu molekülleri ayrı ayrı ölçmek zaman ve ekonomi açısından zorlayıcıdır. Bundan dolayı organizmada TAS ve TOS değerlerinin ölçümü daha pratik ve kolaydır (81-83). Bir örnekteki total antioksidan seviyesi, antioksidan aktivite (TAA), total

antioksidan güç (TAOP), total antioksidan durum veya total antioksidan kapasite (TAC) olarak da belirtilmektedir (84-87)

2.12 TAU PROTEİNİ

Santral sinir sistemi nöronlarının aksonlarında lokalize, mikrotübül yapısında yer alan Tau proteini; tubulin monomerlerinin birleşerek mikrotübülleri oluşturmasında, hücre iskeletinin korunmasında ve akson transportunun devamında önemli rol oynar. İnsan Tau proteini 17. kromozom üzerine yerleşmiş genin tek bir transkripsiyonundan çıkarılmış, alternatif eklemeler sonucunda oluşan 6 değişik izoform şeklinde görülür. Tau protein izoformlarının moleküler ağırlığı 48-68 kDa arasında değişir (22).

Tau proteini çözünürlüğü yüksek bir proteindir ve normalde aksonal mikrotübüllere yapışık halde bulunur. Mikrotübülleri stabilize ederek, rijiditeyi sağlar. Nöronal oluşum ve hücre iskeletindeki aktinle etkileşerek hücre içi vezikül transportunu düzenler. Tau protein birçok serin/treonin kinaz tarafından fosforile edilir. Bu fosforilasyon proteinin hem normal hem de patolojik fonksiyonlarını düzenler. Santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıklarında, oksidatif strese bağlı nöron hasarında seruma salınır. Bu nedenle serum Tau protein düzeyinin, bazı hastalıkların tanısı ve aksonal hasarın şiddetinin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. (22,23).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Eylül 2022-Temmuz 2023 tarihleri arasında perinatal asfiksi tanılı hastalarda NRF2, TAU ve Oksidatif Durum çalışılmak üzere; perinatal asfiksi tanısıyla takip ve tedavi edilen 50 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı bebek; toplam 80 olgu alındı. Çalışmaya başlamadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (19.09.2022 tarihli 18 numaralı oturum, 22283 protokol numarası) ve çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yapıldı. Çalışmaya alınan olguların ailelerinden çalışma izni için onam formları alındı. Olguların cinsiyetleri, gestasyon yaşları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, umbilikal kordon kan gazı sonuçları, hemogram ve biyokimya parametreleri, fizik muayene bulguları kaydedildi.

Dâhil olma kriterleri: Hipotermi tedavisi uygulanacak hasta seçimi Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenen endikasyonlara göre yapıldı(2,88,89)

1. 35. Gebelik haftasını tamamlamış olmak
2. Postnatal ilk 6 saatte olmak
3. Klinik muayenede orta / şiddetli neonatal ensefalopati varlığı
4. Kord kan gazında $pH \leq 7,00$ veya $BA \leq -16$ mmol/L olması

Eğer kan gazı uygun değilse aşağıdakilerin varlığı ile tanımlanan “**asfiksi kanıtı**”

a-Apgar skorunun 10. dakikada 5’den az olması veya pozitif basınçlı ventilasyonu veya göğüs kompresyonuyla resüsitasyon ihtiyacının 10.dakikada hala devam ediyor olması

b-Hipoksik İskemik Ensefalopati ile sonuçlanabilecek herhangi bir akut perinatal olay (örneğin abruptio plasenta, kord prolapsusu, şiddetli fetal kalp hızı anormalliği) olması

Dışlama kriterleri: Doğumunun üzerinden 6 saatten daha fazla zaman geçmiş olan, 34 haftanın altında doğan, 2000 gramın altında vücut ağırlığında olan bebekler çalışmaya dâhil edilmedi. Tanıdan emin olunamayan durumlar, konjenital metabolik hastalıklar,

kardeş öyküsü ile ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar, çok ağır veya yaygın parankimal kranial kanamalar, çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati, maternal koriyoamniyonit, trizomiler (13 ve 18) veya çoklu organ anomalisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kan Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Serum NRF2, TAU ve TAS-TOS düzeylerini araştırmak üzere doğum sonrası ilk 6 saat içinde 2 cc kan jelli biyokimya tüpüne alındı. Kanın alınmış olduğu biyokimya tüpü hızlıca buz dolu kap ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı, ardından tüp 4000 rpm’de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüjden sonra süpernatant kısım olan plazma ependorf tüpüne alındı ve çalışılması için -80 °C’ de saklandı. NRF2, TAU ve TAS-TOS kitiyle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı istatistiksel analize tabi tutuldu.

3.1 NRF2 Ölçümü

Human NRF-2 Elısa Kıt Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kit (Catalog no: E3244Hu) serum NRF2 seviyesi ölçümü için kullanıldı. Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örnekler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Test için gerekli sayıda şerit belirlendi, şeritler kullanılmak üzere çerçevelere yerleştirildi, kullanılmayan şeritler 2-8°C’de saklandı. Standart kuyucuğa 50 µl Standart eklendi. Standart kuyuya antikor eklenmedi çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerir. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklenip, ardından 10 µl anti- NRF-2 antikor eklenip, sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü; 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık maddesi çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucuklar her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyuları aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkayıp kuyuları yıkama tamponu ile dolduruldu. Plaka bir kâğıt havlu üzerinde kurutuldu. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklenip ve ardından her kuyucuğa 50 µl

substrat solüsyonu B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plağı karanlıkta 37°C’de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya döndü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) hemen belirlendi.

3.2 TAS Ölçümü(Total Antioksidan Seviye)

Total Antioksidant Status (TAS) ticari kitleri (Rel Assay Diagnostics, Megatıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. Gaziantep, TÜRKİYE), ticari kit protokolü uygulanarak mikropark reader (Cytation-1, Biotek) ile okutuldu. Örneklerin total antioksidan status düzeyi (TAS), Erel (90) tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox equiv./lt olarak ifade edildi.

3.3 TOS Ölçümü(Total Oksidatif Seviye)

Total Oxidant Status (TOS) ticari kitleri (Rel Assay Diagnostics, Megatıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. Gaziantep, TÜRKİYE), ticari kit protokolü uygulanarak mikropark reader (Cytation-1, Biotek) ile okutuldu. Örneklerin total oksidan status (TOS) düzeyi, Erel (91) tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak hidrojen peroksit kullandı. Sonuçlar µmol H₂ O₂ equiv./lt olarak ifade edildi.

3.4. OSI'nin Hesaplanması (Oksidatif Stres İndeksi)

Oksidatif Stres İndeksi: TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSI hesaplanırken, TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi µmol birimine çevrildi. Sonuçlar “arbitrary unit” (AU) olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./lt OSI} = TAS, \text{mmol Trolox equiv./lt} \times 1$$

3.5 TAU Ölçümü

Serum Tau proteini incelemesi için hastalardan kan örneği alınarak analizi, Human TAU Elısa Kıt Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kit (Catalog no: E6248Hu) kullanılarak yapıldı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi, tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Test için gerekli sayıda şerit belirlendi. Şeritler kullanılmak üzere çerçevelere yerleştirildi, kullanılmayan şeritler 2-8 derecede saklandı. Standart kuyucuğa 50 µl Standart eklendi. Standart kuyuya antikor eklenmedi çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerir. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi, ardından 10 µl anti-TAU antikorunu eklendi, sonrasında numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü; 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık maddesi çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucuklar her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için tüm kuyular aspire edildi, 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı ve kuyular yıkama tamponu ile dolduruldu. Plaka bir kâğıt havlu üzerinde kurutuldu. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklenip ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Yeni bir kapatici ile kaplanmış plak karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya döndü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) hemen belirlendi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı.

Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi; ileri değerlendirmelerde Lineer regresyon modellemeler yapıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır:

r	Yorum
0,0 - 0,25	Çok Zayıf
0,26 - 0,49	Zayıf
0,50 - 0,69	Orta
0,70 - 0,89	Güçlü
0,90 - 1,00	Çok Güçlü

-Akgül A. Çevik O. (2003) "İstatistiksel Analiz Teknikleri", Emek Ofset, Ankara

4.BULGULAR

Araştırma Eylül 2022-Temmuz 2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 80 olguyla yapıldı. Araştırmaya katılan olguların %62,5'i (n=50) hasta, %37,5'i (n=30) kontrol grubundaydı. Hasta grubundaki olguların 24'ü erkek; 26'sı kızdı. Kontrol grubundaki olguların ise 17'si erkek; 13'ü kızdı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubundaki olguların ortalama doğum haftası $38\pm 1,11$ iken; kontrol grubundaki olguların ortalama doğum haftası $38,2\pm 1,43$ idi. Gruplar arasında doğum haftası açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubundaki olguların ortalama doğum ağırlığı $3,26\pm 0,43$ kilogram; kontrol grubundaki olguların ortalama doğum ağırlığı $3,34\pm 0,31$ kilogram idi. Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubunun TOS, OSI ve TAU düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$); NRF 2 ve TAS düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo12).

Tablo 12: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	^a p
CİNSİYET	<i>N(%)</i>	Erkek:%48 Kız:%52	Erkek:%56,7 Kız:%43,3	0,45*
DOĞUM HAFTASI	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i>	$38\pm 1,11$ 38	$38\pm 1,43$ 38,2	0,54**
DOĞUM AĞIRLIĞI	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i>	$3,26\pm 0,43$ 3,26	$3,34\pm 0,31$ 3,34	0,39**
TAS	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	$1,00\pm 0,27$ 1 (0,5-1,6)	$1,44\pm 0,32$ 1,4 (1,1-2,5)	0,001***
TOS	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	$14,82\pm 4,56$ 14,6 (5,9-28,8)	$11,07\pm 1,88$ 11,2 (6,5-15,2)	0,001***
OSI	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	$1,61\pm 0,73$ 1,4 (0,8-3,5)	$0,8\pm 0,21$ 0,8 (0,4-1,2)	0,001***
NRF 2	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	$2,66\pm 0,96$ 2,7 (1,2-7,3)	$3,84\pm 1,25$ 3,9 (2-6,8)	0,001***
TAU	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	$144,85\pm 45,47$ 130,7 (84,3-264,2)	$97,01\pm 21,13$ 94,3 (55,4-159,4)	0,001***

^aChi-Square Test

^aStudent-t Test

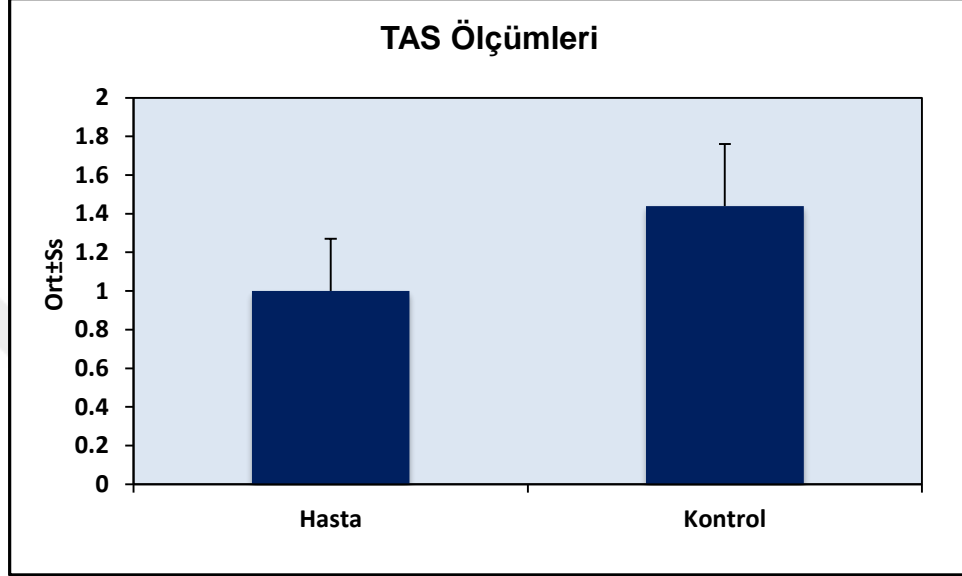
^aStudent-t Test

* $p>0,05$

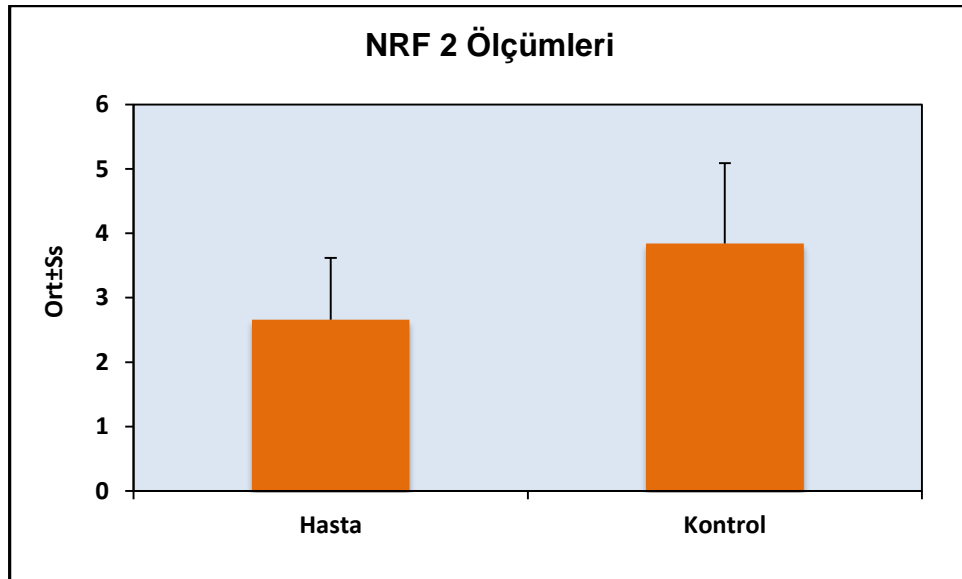
** $p>0,05$

*** $p<0,01$

Çalışmaya alınan hasta grubundaki olguların TAS ve NRF2 düzeyleri, anlamlı olarak daha düşük saptandı. ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil4, Şekil5).

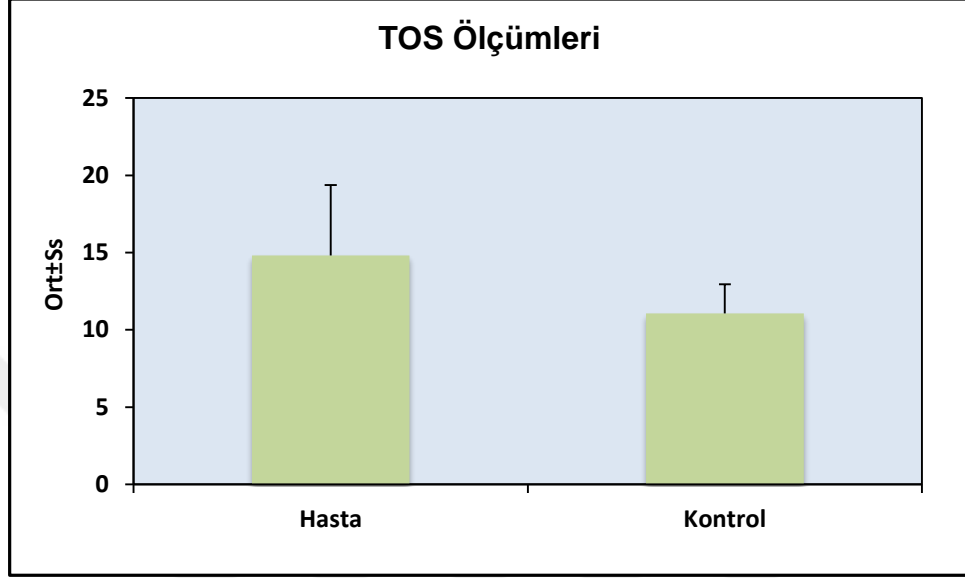


Şekil 4: Gruplarda TAS ölçümlerinin dağılımı

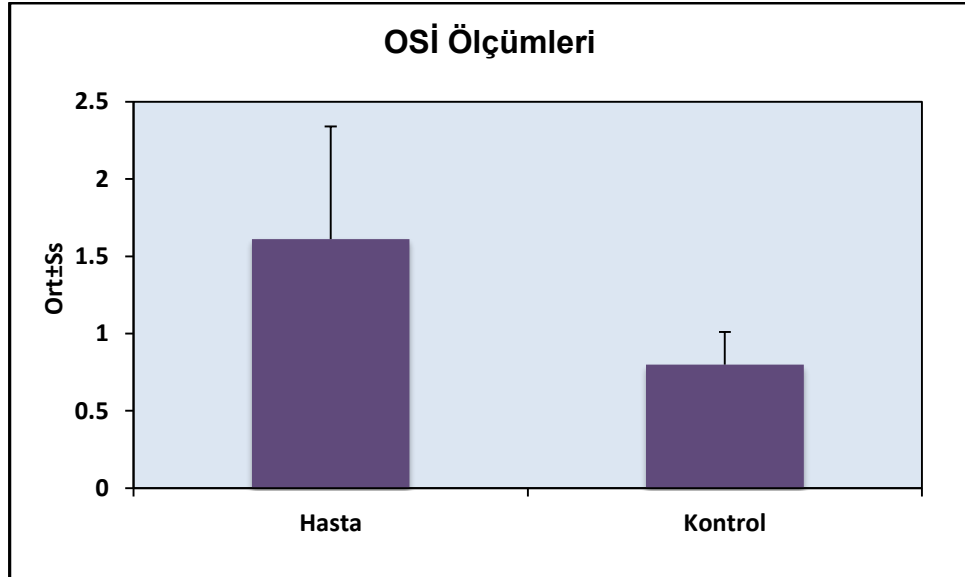


Şekil 5: Gruplarda NRF 2 ölçümlerinin dağılımı

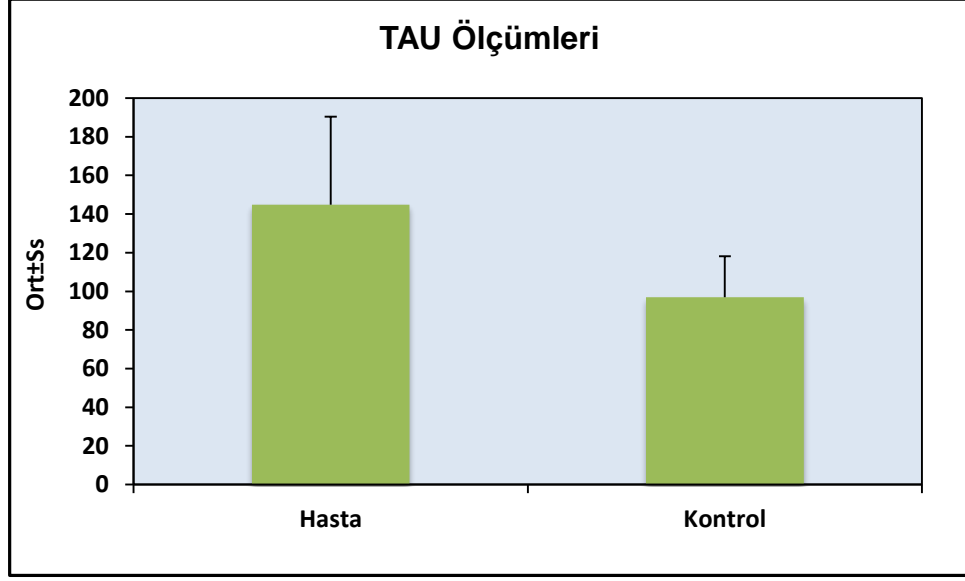
Hasta grubundaki olguların TOS, OSI ve TAU ölçümleri, anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil6, Şekil7, Şekil8).



Şekil 6: Gruplarda TOS ölçümlerinin dağılımı



Şekil 7: Gruplarda OSİ ölçümlerinin dağılımı

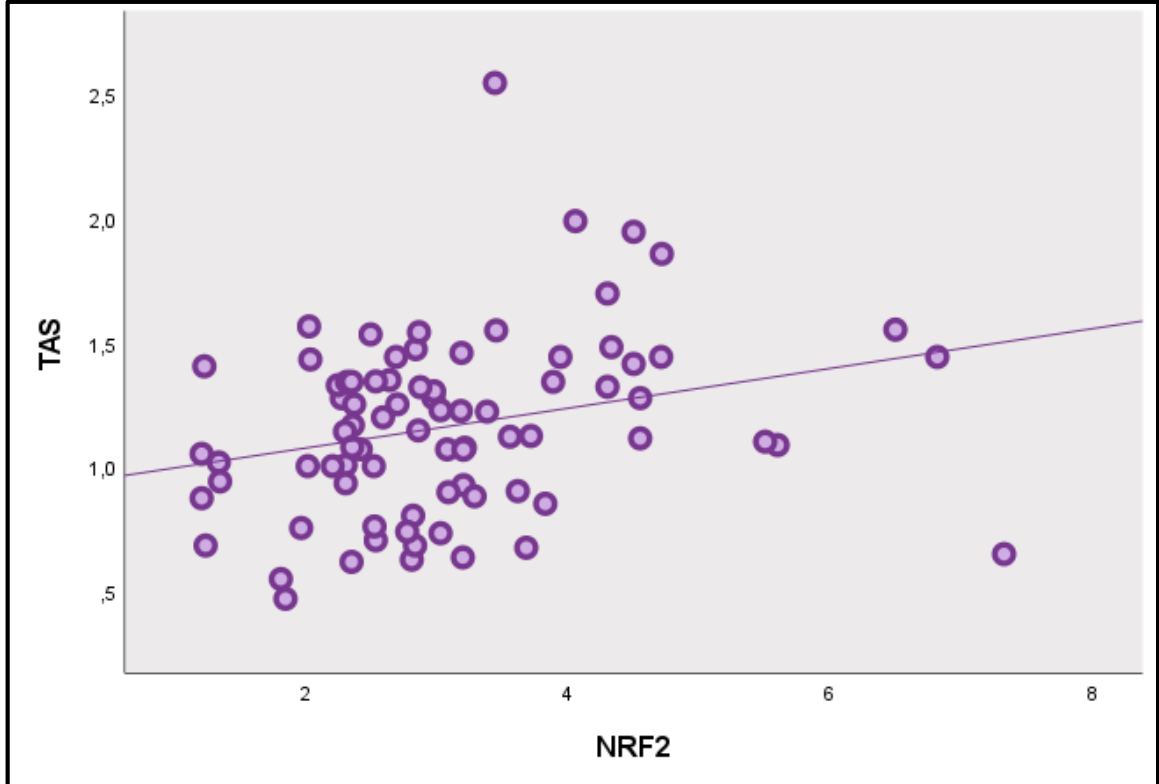


Şekil 8: Graplarda TAU ölçümlerinin dağılımı

Tüm olgular için;

Olguların NRF 2 ölçümleri ile TAS ölçüm değerleri arasında pozitif yönlü (NRF 2 arttıkça; TAS artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=0,270$; $p=0,016$; $p<0,05$).

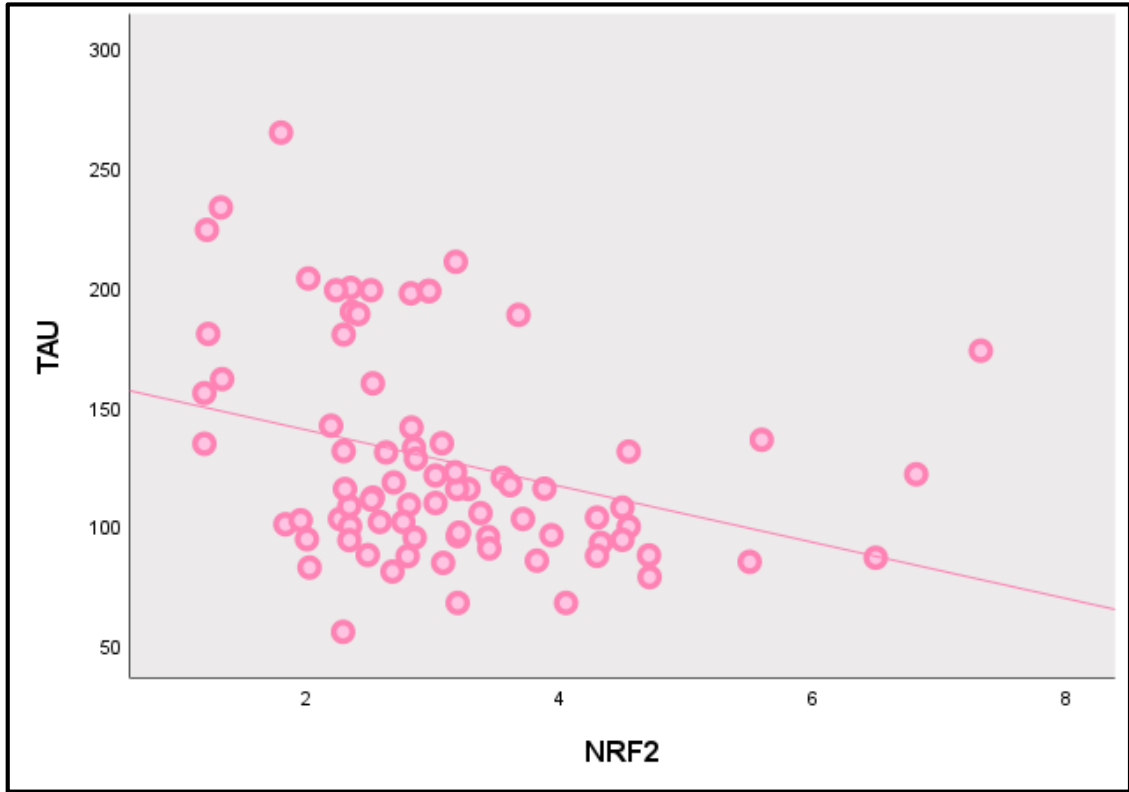
(Grafik 1)



Grafik 1: NRF 2 ile TAS ölçümlerinin ilişki grafiği

Olguların NRF2 ölçümleri ile TOS ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

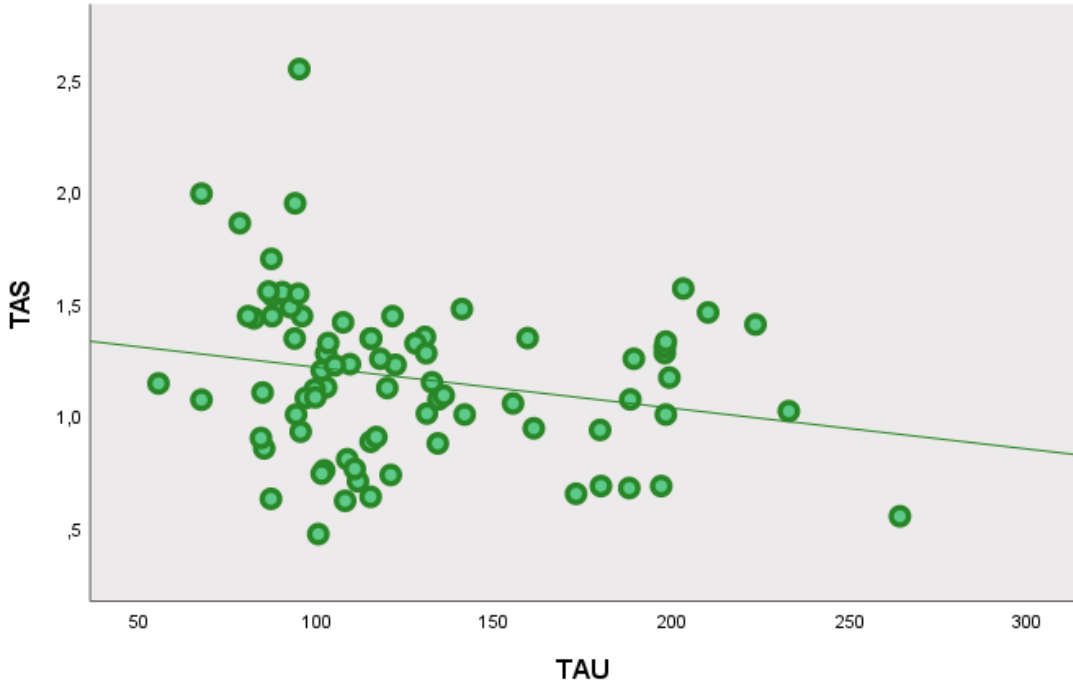
Olguların NRF 2 ölçümleri ile TAU ölçüm değerleri arasında negatif yönlü (NRF 2 azaldıkça; TAU artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,321$; $p=0,004$; $p<0,01$) (Grafik 2).



Grafik 2: NRF 2 ile TAU ölçümlerinin ilişki grafiği

Tüm olgular için;

Olguların TAU ölçümleri ile TAS ölçüm değerleri arasında negatif yönlü (TAS azaldıkça; TAU artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,225$; $p=0,045$; $p<0,05$) (Grafik 3).



Grafik 3: TAS ile TAU ölçümlerinin ilişki grafiği

Olguların TAU ölçümleri ile TOS ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

TAU Artışı Üzerine TAS, TOS Etkilerinin Regresyon Analizi Uygulaması

Olguların TAU ölçümlerinin artışı üzerine etkisi araştırılmak istenen risk faktörlerinden TAS ve TOS ölçümleri Backward Linear regresyon analizi ile değerlendirmeye alındı.

Risk faktörlerinin TAU üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 13'te verilmiştir. Buna göre ($R^2=0.051$) risk faktörleri TAU ölçümlerini %5,1 oranında etkilemektedir.

Tablo 13: Model Özeti

Model	R	R ²	Düz. R ²	Std. Hata
2	0,225 (a)	0,051	0,038	43,741

Risk faktörlerinin TAU ölçümlere etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, anlamlılık sütunundaki değerden ($F=4,162$; $p=0,045$; $p<0,05$) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14: Risk Faktörlerinin TAU ölçümleri Arasındaki İlişki

Model	Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
	B	p	Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	159,213	<i>0,001</i>	126,224	192,202
TAS	-27,792	<i>0,045*</i>	-54,912	-0,672

* $p<0,01$

Yapılan regresyon analizi sonucunda TAS ölçümlerinin modelde anlamlı etkisi olduğu görülmektedir. Modele göre TAS ölçümlerindeki bir birimlik azalma; TAU düzeyini 27,792 kat (%95 CI: -54,912/-0,672) arttırmaktadır. TAS, TAU düzeyi üzerine bağımsız risk faktörüdür.

$$TAU=159,21-27,792 (TAS)$$

TAU Artışı Üzerine TAS, TOS ve NRF2 Etkilerinin Regresyon Analizi Uygulaması

Olguların TAU ölçümlerinin artışı üzerine etkisi araştırılmak istenen risk faktörlerinden TAS, TOS ve NRF2 ölçümleri Backward Linear regresyon analizi ile değerlendirmeye alındı.

Risk faktörlerinin TAU üzerine etki derecelerini gösteren model özeti ise Tablo 15'te verilmiştir. Buna göre ($R^2=0.103$) risk faktörleri TAU ölçümlerini %10,3 oranında etkilemektedir.

Tablo 15: Model Özeti

Model	R	R ²	Düz. R ²	Std. Hata
3	0,321 (a)	0,103	0,092	42,517

Risk faktörlerinin TAU ölçümlere etkileri regresyon analizi yardımıyla test edilmiş olup, anlamlılık sütunundaki değerden ($F=8,959$; $p=0,004$; $p<0,01$) söz konusu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Model özeti Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16: Risk Faktörlerinin TAU ölçümleri Arasındaki İlişki

Model	Unstandardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
	B	p	Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	163,430	0,001**	137,363	189,497
NRF 2	-11,758	0,004**	-19,578	-3,937

* $p<0,01$

Yapılan regresyon analizi sonucunda NRF 2 ölçümlerinin modelde anlamlı etkisi olduğu görülmektedir. Modele göre NRF 2 ölçümlerindeki bir birimlik azalma TAU düzeyini 11,758 kat (%95 CI: -19,578/-3,937) arttırmaktadır. NRF 2 değişkeni, TAU düzeyi üzerine bağımsız risk faktörüdür.

$$TAU = 163,43 - 11,758 (NRF2)$$

5.TARTIŞMA

Bu çalışma, perinatal asfiksi tanımlı olgularda hücreleri oksidatif strese karşı koruyan NRF2 düzeyinin azaldığını ve buna bağlı olarak beyin hasarının objektif bir göstergesi olan TAU proteini düzeyinin arttığını gösteren nadir çalışmalardan biridir.

Yenidoğan yoğun bakımda son zamanlarda yaşanan ilerlemelere rağmen 5 yaş altı ölümlerin %47'sinin ilk 28 günde geliştiği bildirilmiştir. Yenidoğan ölümlerinin %33'lük kısmı ilk gün içinde, %75'lik kısmı ise ilk 1 hafta içinde olmaktadır. Bu dönemde ortaya çıkan ölümlerin önemli bir kısmını perinatal asfiksi oluşturmaktadır.(92) Perinatal Asfiksi görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte sosyoekonomik düzeyi düşük, gelişmemiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. (93,94)

Hücreleri oksidatif strese karşı koruyan NRF2, antioksidanların düzeyini artırır, oksidatif stresin azalmasına dolaylı yoldan katkı sağlayan ana tamponlayıcı sistemlerden biridir ve Keap1'e bağlı olarak sitoplazmada bulunur. Yan Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antioksidan, anti inflammatuar ve nöroprotektif özelliğe sahip olan Resveratrol'ün, hipoksik yenidoğan sıçanlarda NRF2 sinyal yolunun ekspresyonunu artırarak nöroterapötik etkili olduğu, oksidatif stresi ve inflammatuar yanıtı hafiflettiği görülmüştür.(10) Yajiao Hu ve arkadaşları yaptığı çalışmada hipoksi oluşturulan vahşi tip (WT) ve NRF2-/- fareleri incelemiştir. Hidrojenin, WT farelerde HİE'den sonra nörolojik skorları iyileştirdiği, uzun vadeli hafıza fonksiyonlarını arttırdığını ancak NRF2-/- farelerde bu etkilerin olmadığını tespit etmişlerdir. Ayrıca reaktif oksijen türleri WT farelerde azalmış, antioksidan enzimler de artmıştır. Ancak NRF2-/- farelerde bu değişiklik görülmemiştir.(95) Cangcang Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invivo ortamda hipoksi oluşturulan yenidoğan sıçanlar incelenmiş ve apigeninin PI3K/Akt/NRF2 yolunu aktive ederek hipoksik iskemik beyin hasarına karşı nöroprotektif bir etki yaptığı bulunmuştur.(96) Komaravelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RSV(Respiratuar Sinsityal Virüs) enfeksiyonuna bağlı olarak NRF2 düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Virüsün neden olduğu akciğer hasarının başlatılmasında ve güçlendirilmesinde NRF2'nin önemli bir rol oynadığı tahmin edilmiştir. Muhtemel olarak NRF2'nin azalmasına sekonder olarak azalan antioksidan seviyenin reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.(97) Gümüş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19'lu çocuklarda oksidatif strese anahtar rol oynayan NRF2 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. NRF2 düzeyindeki azalmanın oksidatif stres düzeyinde artışa

neden olarak, COVID-19'un neden olduğu doku hasarını açıklayabileceği öngörülmüştür.(19) Ekmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oksidatif stresin artması ve antioksidan savunma sistemlerinin azalmasının glial tümörler ile ilişkisi tartışılmış ve standart tedavilerle yüz güldürücü sonuçlar alınamayan gliomaların tedavisinde antioksidatif sistemlerin harekete geçirilmesinin uygun bir tedavi olabileceği bildirilmiştir. Bu amaçla 'NRF2 ekspresyonunu aktive etmek, hücreleri apoptozdan koruyan hedef antioksidanların ve enzimlerin içeriğini artıracığından gliomalarda potansiyel bir terapötik hedef görevi görürken, ekspresyonunun inhibe edilmesi, antitümör tedavilerin etkilerini artırabilir' ifadesine yer verilmiştir.(98) Özenoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Kalp ve İskelet Kası NRF2 Yapımı ve Oksidatif Stres Üzerine Melatoninin Etkisinin İncelenmesi ele alınmış ve NRF2 aktivasyonunun diyabetin periferik komplikasyonlarından olan nöropatiyi engellemede önemli bir yere sahip olduğu vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada diyabette NRF2 aktivasyonu ile oksidatif stresin engellenmesinin son zamanlarda diyabetin komplikasyonlarından olan nöropati, nefropati ve anjiyopatinin azaltılmasında yer aldığından bahsedilmiştir.(99) Yaptığımız çalışmada da perinatal dönemde yoğun strese maruz kalan perinatal asfiksili olgularda NRF2 düzeyinin sağlıklı yenidoğanlara kıyasla anlamlı olarak azaldığını tespit ettik.

Perinatal asfiksidede oksidatif stresle ilişkili veriler oldukça azdır ve perinatal asfiksidede oksidatif stresin arttığı kabul edilmektedir. Bebeklerde oksidatif stres düzeyini, antioksidan savunmayı, oksidan-antioksidan dengesini etkilediği bilinen faktörler; Total Oksidatif Stres (TOS), Total Antioksidatif Stres (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI)'dir. Öztaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsi ile ilişkili perinatal morbiditede oksidatif stres belirteçlerinin rolü ele alınmıştır. Oksidatif stresin, plasenta ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Anne serumunda artmış olarak gösterilen TOS ve azalmış olarak gösterilen TAS düzeylerinin şiddetli preeklampsi ile anlamlı ilişkisi olabileceği bildirilmiştir.(100) Yiğenoğlu ve arkadaşlarının tekrarlayan gebelik kaybı etyopatogeneğini araştırdığı çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı ile izlenen olgularda TOS ve OSI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu; TAS değerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. (101) Kazanasmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada oksidatif stresle ilişkisi olduğu bilinen çocukluk çağı migren olgularında TAS ve TOS düzeylerini araştırmış ve TAS düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu; TOS düzeyinin ise kontrol grubuna göre anlamlı

derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.(102) Sarıkaya ve arkadaşları yaptığı çalışmada epilepsi tanılı hasta çocuklarda, nöbetlerin oksidatif stres parametrelerini artırdığını ve antioksidan mekanizmaların oksidatif hasarı azaltmada yetersiz olduğunu göstermiştir.(103) Ethemoglu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada epilepsisi iyi kontrol edilen hastalarda tedaviye dirençli hastalara göre TOS düzeyi anlamlı derecede düşük; TAS ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(104) Aydemir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada perinatal asfiksili bebeklerin global oksidan/antioksidan durumunu ve nörolojik sonuçlarla ilişkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Perinatal asfiksili olgularda oksidan/antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulduğunu göstermişlerdir. Oksidatif stres derecesinin yaşamın ilk günlerindeki nörolojik tutulumun şiddetiyle ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.(105) Bizim çalışmamızda da perinatal asfiksili olgularda TAS düzeyinin sağlıklı yenidoğanlara kıyasla anlamlı derecede azaldığını; TOS düzeyinin ise asfiksili hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik.

Santral sinir sistemi nöronlarının aksonlarında bulunan TAU proteini, mikrotübüllerin yapısında yer alır. Bu protein tubulin monomerlerinin birleşerek mikrotübülleri oluşturmasında, hücre iskeletinin korunmasında ve akson transportunun devamında önemli rol oynar. TAU proteini, mikrotübüllerin hareketini kontrol etmek için birçok serin/treonin tarafından fosforilasyona uğrar. Bu fosforilasyon anormal derecede olduğunda TAU birikir ve nörofibriler yumaklar oluşturur. Biriken TAU, BOS ve seruma salınır, BOS ve serumda TAU protein düzeyinin bazı hastalıkların tanısı ve aksonal hasarın şiddetinin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Oluşan nörofibriler yumaklar ise nöronal fonksiyonları bozar; nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlar.(22,23) Son zamanlarda TAU proteini hipoksik nöronal hasarın göstergesi olarak da araştırılmıştır. Hipoksik ya da travmatik aksonal hasar TAU proteininin santral sinir sistemi tarafından hücre dışına salınmasına neden olmaktadır, bu yüzden intrakraniyal hasarın belirteçlerinden biri olduğu düşünülmektedir.(106) Kafa travmasında, akut iskemik inmede, menenjitte ve konvülsiyon sonrasında intrakraniyal hasarın belirlenmesinde TAU protein düzeyleri çalışılmıştır. Travmatik beyin hasarı (TBH) ile ilişkili serebral iskemide TAU proteininin hiperfosforilasyonunu indükler, bu da TBH'nın kronik nörodejenerasyona ve bilişsel bozukluğa katkıda bulunduğunu düşündürür. Wang ve arkadaşları, serum TAU proteininin travmatik beyin hasarından sonra zirveye ulaştığını, serum TAU seviyesinin yaralanma şiddetini yansıttığını ve klinik sonucu öngördüğünü göstermiştir.(107) Güzel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kafa travmalı çocuklarda serum TAU düzeyinin anlamlı

düzeyde yükseldiğini göstermişlerdir.(108) Zelman ve arkadaşları yapmış oldukları kafa travmalı hastaları kapsayan çalışmada artmış serum TAU protein düzeyleri ile artmış kafa içi basınç ve kötü klinik sonuçlar arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.(109) İrving ve arkadaşlarının kafa travması sonrası ölenlerde yaptıkları postmortem incelemede, oligodendrositlerde TAU protein düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.(110) Shaw ve arkadaşlarının yapmış oldukları kapalı kafa travmalı hastaları kapsayan çalışmada serum TAU protein düzeyi ile intrakraniyal yaralanma, sakatlık ve ölüm gibi kötü sonuçlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.(111) Wunderlich ve arkadaşları hiperakut iskemik inmeli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalardan inme sonrası ayrı zaman dilimlerinde kan örnekleri almışlar ve serum TAU proteinin inme sonrası 3. Saatte artmaya başladığı 5. Günde pik seviyesine ulaştığını tespit etmişlerdir. Bu artışın ciddi nörolojik defisit ve beyin tomografisindeki enfarkt volümü ile yüksek uyum göstermiş olduğunu belirtmişlerdir.(112) Palmio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada semptomatik nöbet geçiren hastaların serum TAU düzeyini, fosforile TAU/total TAU oranını ölçmüşler ve semptomatik nöbet geçirenlerde anlamlı derecede yüksek değerler bulmuşlardır.(113) Inoue ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir epileptik ensefalopati olan West Sendromlu çocukların serum TAU protein düzeyini ölçmüşler ve hasta çocukların TAU düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır.(114) Calderon-Garciduenas ve arkadaşları yaptığı çalışmada hava kirliliğine maruz kalmanın oksidatif stresi artırarak nöroinflamasyonu ve nöropatolojileri tetiklediği hipotezinden yola çıkmışlardır. Hava kirliliğine maruz kalan çocukların serum TAU protein düzeylerini ölçmüşler ve TAU hiperfosforilasyonunun anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.(115) Irazuzta ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bakteriyel menenjitin şiddetinin beyin hasarını arttırdığını bilmelerine rağmen bu hasarın serumda da gösterilebilmesini amaçlamışlardır. Beyinde artan TAU proteininin kan-beyin bariyerini geçerek serumda ölçülebileceğini varsayarak hasta sıçanların serum TAU proteini düzeyini ölçmüşlerdir. Hasta sıçanların TAU düzeylerini anlamlı düzeyde yüksek saptamışlardır. Bakteriyel menenjitte nörolojik hasarın şiddetini değerlendirmek için TAU'nun yararlı bir biyobelirteç olacağını göstermişlerdir.(116) Hong-Yan Lv ve arkadaşları yaptıkları çalışmada doğumdan sonraki 24 saat içinde HİE'li (hipoksik iskemik ensefalopati) ve sağlıklı yenidoğanlardan kan örneği almışlar ve TAU protein düzeyi çalışmışlardır. Ek olarak tüm bebeklerin 9 aylıkken Gessel Gelişim Ölçeği'ne göre nörolojik gelişimlerini değerlendirmişlerdir. Serumdaki TAU proteini düzeyi HİE grubunda kontrol grubuna kıyasla, şiddetli HİE'li

yenidoğanlarda orta dereceli HIE'li yenidoğanlara kıyasla ve nörogelişimsel geriliği olan bebeklerde normal nörogelişimi olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma serum TAU protein düzeyi ile HIE'li yenidoğanların gelişim katsayıları arasında belirgin bir negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. (117) Ruoying Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HIE'li hastalar ile sağlıklı bebeklerin MR görüntüleri ve TAU protein düzeylerini karşılaştırmışlar ve MR'da beyin hasarı göstergesi olan bebeklerin TAU protein düzeyinin sağlıklı bebeklerinkine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Plazma TAU düzeyinin yükselmesinin beyin hasarı ile ilişkili olduğunu ve beyin hasarını göstermede kullanılabileceğini söylemişlerdir.(118) Yaptığımız çalışmada Perinatal Asfiksi tanılı hastaların serum TAU proteini düzeyinin, anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar bize Perinatal Asfiksi tanılı yenidoğanlarda TAU proteini serum konsantrasyonunun, hipoksi kaynaklı nörotoksiteyi tahmin etmede yararlı olabileceğini göstermiştir.

Beyin hasarının temel sebeplerinden bir tanesi olan hipoksi, nükleusta bulunan ve oksidatif dengeden sorumlu NRF2 düzeyinin azalmasına; buna sekonder olarak antioksidan savunmada önemli bir rol oynayan TAS düzeyinin de azalmasına neden olur. TAS düzeyinin azalmasıyla TOS düzeyi artar. Bu artış ve azalışlar nöron hasarı üzerinde etkilidir. Oksidatif stres artışıyla nöron hasarı ve ölümü meydana gelir. Bu durumda serumda TAU proteini düzeyi de artar. Gümüş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19'lu hastalarda NRF-2 azalması sonucunda TAS düzeyinin belirgin şekilde azaldığını, TOS ve OSI değerlerinin ise anlamlı ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda oksidatif strete anahtar rol oynayan NRF-2 düzeyindeki azalmanın, oksidatif stres düzeyinde artışa neden olarak, COVID-19'un neden olabileceği doku hasarını açıklayabileceğini öngörmüşlerdir.(19) Calderon-Garciduenas ve arkadaşları da yaptığı çalışmada oksidatif stresin merkezi sinir sistemi hasarında rolü olduğu, gelişmekte olan beyin üzerindeki etkileri ile Alzheimer hastalığı ve diğer nörolojik hastalıkların etyolojisini oluşturduğunu belirlemişlerdir.(115) Oksidatif stresin neden olduğu hücre hasarını en aza indirmek, nörodejeneratif, nörogelişimsel birçok hastalığın önlenmesini sağlayabilir. Yan Gao ve arkadaşları yaptığı çalışmada hipoksik yenidoğan sıçanlarda NRF2 sinyal yolunun ekspresyonunu arttırmanın nöroterapötik etkili olduğunu, oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı hafiflettiğini tespit etmişlerdir.(10)

Yaptığımız çalışma hipoksinin nükleer hasar yaparak NRF2 düzeyini azalttığını ve sonuçta TAS düzeyini de azalttığını göstermiştir. Azalan NRF2 ve TAS düzeylerinin TOS

ve OSI düzeyini arttırarak nörotoksisiteye sebep olabileceğini belirledik. Nöron hasarının objektif göstergesi olan TAU proteini serum düzeyinin arttığını, nükleer NRF2 ile sitoplazmik TAU arasında bir korelasyon olduğunu gösterdik. NRF2 değişkeninin, TAU düzeyi üzerine bağımsız risk faktörü olduğunu tespit ettik.



6. SONUÇ

Perinatal asfiksi günümüzde sık karşılaşılan morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bir klinik tablodur. Yaptığımız çalışmada perinatal asfiksi tanılı hastaların NRF2, TAS-TOS ve TAU proteini düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması incelenmiştir; perinatal asfikside NRF2 ve TAS düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu, TOS ve serum TAU düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hipoksinin hücre çekirdeğinin işlevini bozarak NRF2 düzeyini azalttığını gösterdik. NRF2 düzeyinin azalmasına sekonder TAS düzeyinde de azalma olduğunu belirledik. Antioksidan seviyenin azalmasıyla oksidatif stres ortadan kaldırılamadığı için TOS ve OSI düzeyinde artış olduğunu; bu artışların nöron hasarına sebep olabileceğini belirledik. Hasar gören hücrelerden salınan ve nöron hasarının objektif göstergesi olan serum TAU düzeyinde de artış olduğunu belirledik. Nükleer NRF2 ile sitoplazmik TAU arasında bir korelasyon olduğunu; NRF2 değişkeninin, TAU düzeyi üzerine bağımsız risk faktörü olduğunu da belirledik.

7. KAYNAKLAR

1. Gümüş, H., & Kılıç, M. (2024). Perinatal Asfiksi'de Kan Baz Eksikliğinin Yenidoğan Konvülsiyonları ve Genlik Elektroensefalografi Ölçümleri Üzerindeki Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi*, 51(2), 207-214. <https://doi.org/10.5798/dicletip.1501221>
2. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy>
3. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, Niermeyer S, Ellis M, Robertson NJ, Cousens S, Lawn JE. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013 Dec;74 Suppl 1:50-72.
4. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-129.
5. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):896-901.
6. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Apr 6. pii: fetalneonatal-2015-309639.
7. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu AJEAnotw-cudsyd. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi, 2016.
8. Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2015;135(3):e624–34.
9. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. McGraw-Hill Education Medical New York; 2013
10. Gao Y, Fu R, Wang J, Yang X, Wen L, Feng J. Resveratrol mitigates the oxidative stress mediated by hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats via Nrf2/HO-1 pathway. *Pharm Biol*. 2018 Dec;56(1):440-449. doi: 10.1080/13880209.2018.1502326. PMID: 30460866; PMCID: PMC6249550.

11. Martini S, Austin T, Aceti A, Faldella G, Corvaglia L. Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives. *Pediatr Res.* 2020 Apr;87(5):823-833. doi: 10.1038/s41390-019-0639-6. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31655487.
12. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, Iacoponi F, Capitani S, Buonocore G. 2010. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Human Dev.* 86:241–244.
13. Kehrer JP. Free radicals in biology: sources, reactivities, and roles in the etiology of human diseases. 1994:25-62.
14. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayıroğlu FJVSBD. Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. 1995;1(2):137-42.
15. Pisoschi AM, Pop AJEjomc. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. 2015;97:55-74.
16. Şeyhanoğlu AS. HIV hastalarında prolidase, paraxonase, oksidatif status (tas, tos) enzimlerinin incelenmesi. 2018
17. Balık AR. Androjenetik Alopesi Olan Hastalarda NF Kappa B, TNF-alfa, TGF-beta, Tiyoredoksin, Nitrik Oksit, Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS) Düzeyleri ve Tiyol Disülfid Homeostazisinin Araştırılması: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019
18. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yıldız A, Erel O, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. 2008;36(8):536-40.
19. Gümüş H, Erat T, Öztürk İ, Demir A, Koyuncu I. Oxidative stress and decreased Nrf2 level in pediatric patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2022 May;94(5):2259-2264. doi: 10.1002/jmv.27640. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35128704; PMCID: PMC9088523.
20. Guo H, Li MJ, Liu QQ, Guo LL, Ma MM, Wang SX, Yu B, Hu LM. 2014. Danhong injection attenuates ischemia/reperfusion-induced brain damage which is associating with Nrf2 levels in vivo and in vitro. *Neurochem Res.* 39:1817–1824.

21. Jian-Xia Liu, Da Zheng, Ling Çen, Su Chen, Jia-Wei Min. Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlgili Faktör 2, Yenidoğan Hipoksik-İskemik Ensefalopatisinde Potansiyel Bir Terapötik Hedef Olarak. *J. Integr. Neurosci.* **2024** , 23(5), 103. <https://doi.org/10.31083/j.jin2305103>
22. Greco C, Arnolda G, Boo NY, et al. (2016). Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology* 2016;172–180.
23. Güvenç B. Eritrosit membran bozukluğuna bağlı kalıtsal hemolitik anemiler. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 2011;4(3):46-52.
24. Tekin N. Perinatal asfiksinin önlenmesi ve yönetimi. *Perinatoloji Dergisi*. 2011; 19.1:536-9.
25. Alemu A, Melaku G, Abera GB, Damte A. Prevalence and associated factors of perinatal asphyxia among newborns in Dilla University referral hospital, Southern Ethiopia- 2017. *Pediatric Health Med Ther [Internet]*. 2019 Jul [cited 2022 May 11];10:69–74.
26. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of birth asphyxia. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):409–22.
27. BİLGİN LK, ALADAĞ N, AYGÜN C, ALTAY D. Hipoksik İskemik Ensefalopati: 63 Term Yenidoğanın Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2011;5(2):89–94.
28. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition.
29. Unicef. Committing to child survival: a promise renewed. Progress report 2013. New York: UNICEF; 2013. 2019.
30. Chandra S, Ramji S, Thirupuram S. Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors in hospital births. *Indian Pediatr*. 1997;34:206–12.
31. Giannakis S, Ruhfus M, Rüdiger M, Sabir H, Network GNH. Hospital survey showed wide variations in therapeutic hypothermia for neonates in Germany. *Acta Paediatrica*. 2020;109(1):200–1.
32. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. Asphyxia in the newborn: evaluating the accuracy of ICD coding, clinical diagnosis and reimbursement: observational study at a Swiss tertiary care center on routinely collected health data from 2012-2015. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170691.

33. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, et al. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*. 2012;130(5):878–86.
34. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. *Acta Paediatrica*. 2001;90(3):271–7.
35. Tan S, Kluwer WYW. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. UpToDate. Wolters Kluwer).
36. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan ensefalopati rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):32–44.
37. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
38. Volpe JJ. *Neurology of the newborn E-book*. 2008;
39. Johnston M v, Ishida A, Ishida WN, Matsushita HB, Nishimura A, Tsuji M. Plasticity and injury in the developing brain. *Brain and Development*. 2009;31(1):1–10.
40. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, de Vita E, Bainbridge A, Herbert L, et al. “Therapeutic time window” duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia–ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res*. 2007;1154:173–80.
41. Cotten CM, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic–ischemic encephalopathy. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010;5(2):227–39.
42. Bennet L, Tan S, van den Heuvel L, Derrick M, Groenendaal F, van Bel F, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia–ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol*. 2012;71(5):589–600.
43. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):397–403.
44. Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics*. 1996;97(4):456–62.
45. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. Vol. 671. Saunders Philadelphia; 2004.
46. Barnett CP, Perlman M, Ekert PG. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective. *Pediatrics*. 1997;99(6):797–9.

47. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2000;106(1):92–9.
48. Szakmar E, Jermendy A, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*. 2019;39(6):763–73.
49. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94(4):F260–4.
50. Lista G, Pogliani L, Fontana P, Castoldi F, Compagnoni G. Cardiovascular and respiratory status in mechanically ventilated asphyxiated term infants: comparison between hypothermic and control group. *learning disabilities*. 2004;1:3.
51. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev* [Internet]. 2011 Sep 1;11(3):125–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21927583>
52. Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatr Neurol*. 2009;41(6):399–405.
53. Kinney HC, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: neuropathology. In: *Volpe’s neurology of the Newborn*. Elsevier; 2018. p. 484–99.
54. Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil J, et al. *Volpe’s neurology of the newborn e-book*. Elsevier Health Sciences; 2017.
55. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33(10):696–705.
56. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr*. 1997;86(7):757–61.
57. Biselele T, Naulaers G, Tady B. Evolution of the Thompson score during the first 6 h in infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatrica*. 2014;103(2):145–8.
58. Rai R, Tripathi G, Singh DK. Nucleated RBC count as predictor of neurological outcome in perinatal asphyxia. *Indian Pediatr*. 2014;51(3):231–2.

59. Mercuri E, Cowan F, Rutherford M, Acolet D, Pennock J, Dubowitz L. Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1995;73(2):F67–74.
60. Inder TE, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. In: Volpe's neurology of the newborn. Elsevier; 2018. p. 510–63.
61. Christensen RD, Henry E, Andres RL, Bennett ST. Reference ranges for blood concentrations of nucleated red blood cells in neonates. *Neonatology*. 2011;99(4):289–94.
62. Wu Y, Nordli DR, Weisman LE, Dashe JF. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc. 2014.
63. Groenendaal F, van Bel F. Perinatal asphyxia in term and late preterm infants. Martin R UpToDate Available at: <https://www.uptodate.com/contents/perinatal-asphyxia-in-term-and-late-preterm-infants> Accessed June. 2020.
64. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1302–9.
65. Evans DJ, Levene M, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(3).
66. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Pediatric Research*. 2005;58(2):385.
67. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. In: *Seminars in fetal and neonatal medicine*. Elsevier; 2015. p. 87–96.
68. Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014 Jun 1;133(6):1146–50.
69. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2000;106(1):92–9.
70. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;(1).

71. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics*. 2014;133(5):809–18.
72. Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res*. 2006;59(5):684–9.
73. Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol*. 2007;36(1):17–24. 47
74. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *Journal of Perinatology*. 2015;35(3):186–91.
75. Fan X, Heijnen CJ, van der Kooij MA, Groenendaal F, van Bel F. Beneficial effect of erythropoietin on sensorimotor function and white matter after hypoxia-ischemia in neonatal mice. *Pediatr Res*. 2011;69(1):56–61.
76. Tagin M, Shah PS, Lee KS. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*. 2013;33(9):663–9.
77. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of a calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1990;32(7):567–74.
78. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2014;164(5):973–9.
79. . Bonestroo HJC, Nijboer CH, van Velthoven CTJ, van Bel F, Heijnen CJ. The neonatal brain is not protected by osteopontin peptide treatment after hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci*. 2015;37(2):142–52.
80. Zhong J, Zhao L, Du Y, Wei G, Yao WG, Lee WH. Delayed IGF-1 treatment reduced long-term hypoxia–ischemia-induced brain damage and improved behavior recovery of immature rats. *Neurol Res*. 2009;31(5):483–9.
81. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini CJFRB, *Medicine*. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. 2000;29(11):1106-14.
82. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MBJAJoP-R, *Integrative, Physiology C*. Methods for

- detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. 2004;286(3):431-44.
83. Erel OJCb. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. 2004;37(2):112-9.
84. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic VJJocp. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. 2001;54(5):356-61.
85. Benzie IF, Strain JJJAb. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. 1996;239(1):70-6.
86. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner AJCs. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. 1993;84(4):407-12.
87. Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G, Castanas EJBcp. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. 2002;2(1):1-16.
88. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/dogum_odasi_yonetimi.pdf
89. Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. Pediatrics 2014;133:1146
90. 16. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004;37(2):112-9.
91. 15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38(12):1103-11.
92. Organization Whojmw hogwh. Newborns: improving survival and well-being. 2020;
93. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 1987;
94. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi NJEhd. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. 2010;86(6):329-38.
95. Hu Y, Wang P, Han K. Hydrogen Attenuated Inflammation Response and Oxidative in Hypoxic Ischemic Encephalopathy via Nrf2 Mediated the Inhibition of NLRP3 and NF-

κB. Neuroscience. 2022 Mar 1;485:23-36. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.12.024. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953939.

96. Fu C, Zheng Y, Lin K, Wang H, Chen T, Li L, Huang J, Lin W, Zhu J, Li P, Fu X, Lin Z. Neuroprotective effect of apigenin against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats *via* activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway. Food Funct. 2021 Mar 15;12(5):2270-2281. doi: 10.1039/d0fo02555k. PMID: 33599218.

97. Komaravelli N, Tian B, Ivanciuc T, et al. Respiratory syncytial virüs infection down-regulates antioxidant enzyme expression by triggering deacetylation-proteasomal degradation of Nrf2. Free Radic Biol Med. 2015;88:391-403.

98. B. Ekmen And D. Kaçaroğlu, "The association of oxidative stress and antioxidant defense systems on glial tumors," *Journal of Social and Analytical Health* , vol.3, no.2, pp.177-185, 2023

99. Özenoğlu, S., Turan, İ., Sayan Özaçmak, H., Özaçmak, V. H. (2020). Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Kalp ve İskelet Kası Nrf2 Yapımı ve Oksidatif Stres Üzerine Melatoninin Etkisinin İncelenmesi. Turkish Journal of Diabetes and Obesity, 4(1), 46-53. <https://doi.org/10.25048/tudod.595479>

100. Oztas E, Ozler S, Tokmak A, Erel O, Ergin M, Uygur D, et al. Oxidative stress markers

in severe preeclampsia and preeclampsia-related perinatal morbidity—preliminary report.

2016;87(6):436-41

101. Yiğenoğlu, Ö., Uğur, M. G., Öztürk, E., Balat, Ö., vd. (2011). Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 18(4), 236-239.

102. Kazanasmaz H, Çalık M, Gümüş H, Koyuncu I, Kazanasmaz Ö. Çocukluk çağı migrenli olgularda plazma copeptin düzeyinin araştırılması. *İnsan ve Deneysel Toksikoloji* . 2021;40(6):952-959. doi: [10.1177/0960327120979349](https://doi.org/10.1177/0960327120979349)

103. Sarıkaya S, Yaşın S, Çalık M, Yoldaş T. Antiepileptik Monoterapi ve Politerapi Kullanan Generalize Tonik Klonik Tip Epilepsi Tanılı Hastalarda Akut Faz Reaktanları ve Oksidan-Antioksidan Parametrelerin Araştırılması. *mcutfd*. 2021;12(44):158-64.

104. Ozlem Ethemoglu, Mustafa Calık, Ismail Koyuncu, Kadri Burak Ethemoglu, Adalet Göcmen, Ahmet Güzelcicek, Dursun Cadırcı, Interleukin-33 and oxidative stress in epilepsy patients, *Epilepsy Research*, Volume 176, 2021,106738, ISSN 0920-1211, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106738>.

105. Ö. AYDEMİR *Et Al.* , "Perinatal asfiksidede total antioksidan kapasite ve total oksidan durum," *UNEKO-19* , Turkey, 2011
106. Törüner KE, Büyükönenç L. Yüksek Riskli Yenidoğan. Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi 2017 s. 21-33.
107. Wang j, Li j, Han L, Guo S, Wang L, Xiong Z, et al. Serum τ protein as a potential biomarker in the assessment of traumatic brain injury. *Exp Ther Med.* 2016;11(3):1147-51. doi:10.3892/etm.2016.3017.
108. Ahmet Guzel, Serap Karasalihoglu, Hakan Aylanç, Osman Temizöz, Tufan Hiçdönmez,
Validity of serum tau protein levels in pediatric patients with minor head trauma, *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 28, Issue 4, 2010,
109. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, Gabbita SP, Rosenberg WS, Speciale SG, et al. CTau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res* 2002;947:131-9.
110. Irving EA, Nicoll J, Graham DI, Dewar D, Increased Tau immunoreactivity in oligodendrocytes following human stroke and head injury. *Neurosci Lett* 1996;213:189-92.
111. Shaw J, Jauch E. Serum cleaved Tau protein levels and clinical outcome in adult patients with closed head injury. *Ann Emerg Med* 2002; 39:254-27.
112. Wunderlich MT, Lins H. Neuron-specific enolase and Tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;6:558-63.
113. Palmio J, Suhonen J, Keanen T, Hulkkonen J, Peltola J, Pirttila T. Cerebrospinal fluid Tau as a marker of neuronal damage after epileptic seizure. *Seizure* 2009;18(7):474-7.
114. Inoue H, Matsushige T, Hasegawa S, Abe A, Iida Y, Inoue T, Ichiyama T. Elevation of tau protein levels in the cerebrospinal fluid of children with West syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Nov;102(1-2):8-12. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.07.002. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22831649.
115. Calderón-Garcidueñas, Lilian ve diğerleri. 'Hava Kirliliğine Maruz Kalan Çocuklarda ve Genç Yetişkinlerde Nöroinflamasyon, Hiperfosforile Tau, Yaygın Amiloid Plaklar ve Hücrel Prion Proteininin Aşağı Düzenlenmesi'. 1 Ocak 2012 : 93 – 107.

116. Jose E Irazuzta, Gabrielle de Courten-Myers, Frank P Zemlan, Marni Y.V Bekkedal, John Rossi,

Serum cleaved Tau protein and neurobehavioral battery of tests as markers of brain injury in experimental bacterial meningitis, *Brain Research*, Volume 913, Issue 1, 2001,

117. Lv HY, Wu SJ, Gu XL, Wang QL, Ren PS, Ma Y, Peng LY, Jin LH, Li LX. Predictive Value of Neurodevelopmental Outcome and Serum Tau Protein Level in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Clin Lab*. 2017 Jul 1;63(7):1153-1162. doi:10.7754/Clin.Lab.2017.170103. PMID: 28792689.

118. Li R, Lee JK, Govindan RB, Graham EM, Everett AD, Perin J, Vezina G, Tekes A, Chen MW, Northington F, Parkinson C, O'Kane A, McGowan M, Krein C, Al-Shargabi T, Chang T, Massaro AN. Plasma Biomarkers of Evolving Encephalopathy and Brain Injury in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2023 Jan;252:146-153.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.046. Epub 2022 Aug 7. PMID: 35944723; PMCID: PMC9828943.



8.EKLER

Ek-1: Tablolar Dizini	Sayfa No
Tablo-1: Perinatal Asfiksi Risk Faktörleri	14
Tablo-2: APGAR Skorlaması	17
Tablo-3: Perinatal Asfiksini Sistemik Tutulumu	17
Tablo-4: Hipoksik İskemik Ensefalopatide Görülen Nöropatolojik Değişiklikler	18
Tablo-5: Modifiye Sarnat Skorlaması	20
Tablo-6: Thompson skorlama sistemi	20
Tablo-7: Hipoksik İskemik Ensefalopatide Görülen MRG Bulguları	24
Tablo-8: Hipoksik İskemik Ensefalopatide Tanı Kriterleri	24
Tablo-9: Terapötik Hipotermi Endikasyonları	28
Tablo-10: Terapötik Hipotermi dışlama Kriterleri	28
Tablo-11: Oksijen ve Azot Kaynaklı Meydana Gelen Aktif Bileşikler	31
Tablo-12: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması	37
Tablo-13: Model Özeti	43
Tablo-14: Risk Faktörlerinin TAU Ölçümleri Arasındaki İlişki	43
Tablo-15: Model Özeti	44
Tablo 16: Risk Faktörlerinin TAU Ölçümleri Arasındaki İlişki	44

Ek-2: Şekiller Dizini**Sayfa No**

Şekil-1: Hipoksik İskemik Ensefalopati Patofizyolojisi	16
Şekil-2: aEEG Görüntülerinin Sınıflaması	22
Şekil-3: Hipoksik İskemik Ensefalopatide Nöbet Yönetimi	27
Şekil-4: Gruplarda TAS Ölçümlerinin Dağılımı	38
Şekil-5: Gruplarda NRF2 Ölçümlerinin Dağılımı	38
Şekil-6: Gruplarda TOS Ölçümlerinin Dağılımı	39
Şekil-7: Gruplarda OSI Ölçümlerinin Dağılımı	39
Şekil-8: Gruplarda TAU Ölçümlerinin Dağılımı	40

Ek-3: Grafikler Dizini

Sayfa No

Grafik-1: NRF2 ile TAS Ölçümlerinin İlişki Grafiği	40
Grafik-2: NRF2 ile TAU Ölçümlerinin İlişki Grafiği	41
Grafik-3: TAS ile TAU Ölçümlerinin İlişki Grafiği	42



Ek-4: Etik Beyan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Perinatal Asfiksi Tanılı Olgularda NRF2, TAU ve Oksidatif Durum” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.09.2022 tarihinde 22283 protokol numarası ile onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Emine ASOĞLU

Tarih: 24/01/2025

İmza:

Ek-5: Özgünlük Raporu



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. :38498135898
Adı, Soyadı :Emine ASOĞLU
Anabilim Dalı :Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tezin Adı : Perinatal Asfiksi Tanılı Hastalarda NRF2, TAU ve Oksidatif Durum

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Perinatal Asfiksi Tanılı Olgularda NRF2, TAU ve Oksidatif Durum adlı çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 50 sayfalık kısmına ilişkin, 30/01/2025 tarihinde danışmanım tarafından “TURNITIN” adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %24’tür.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
2. Kaynakça hariç
3. Alıntılar hariç
4. 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 30/01/2025

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Emine ASOĞLU

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 30/01/2025

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç. Dr Hüseyin GÜMÜŞ

İmzası:

X X X X

PERİNATAL ASFİKSİ TANILI HASTALARDA NRF2, TAU VE OKSİDATİF DURUM

ORJİNALLİK RAPORU

% 24	% 16	% 9	% 16
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 9
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 2
4	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
5	acikerisim.harran.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	dopek2023.org İnternet Kaynağı	% 1
7	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
8	www.neonatology.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
9	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1

10	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	% 1
11	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
12	Celikkol, Isik. "Micromeria Fruticosa Bitkisinin Antienflamatuvar, Analjezik Ve Antispazmodik Aktiviteleri Ile Sitotoksik Ve Genotoksik Etkilerinin Degerlendirilmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2022 Yayın	% 1
13	bc2d00a5-3261-4a44-aa41-51c2f88a77e7.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Sakarya University Öğrenci Ödevi	<% 1
16	Bayram, Hale. "Farklı Yaş Gruplarında Açıklanamayan Infertilite Nedeniyle İcisi Yapılan Olguların Serum Anti Müllerian Hormon Değerlerinin Fertilizasyon ve Gebelik Oranlarına Etkisi", Maltepe University (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
17	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1

18	214371a4-52b9-4cbc-86d2-f78c0a4d44d5.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
20	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
21	pdffox.com İnternet Kaynağı	<% 1
22	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	dokumen.tips İnternet Kaynağı	<% 1
24	biyokimyakongresi.org İnternet Kaynağı	<% 1
25	havis.harran.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	tkd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	www.urfadabugun.com İnternet Kaynağı	<% 1
28	CINGILLIOđLU, Bařak, YAZICIOđLU, Hasan Fehmi, AYGÜN, Mehmet and ÖZYURT, Osman Nuri. "Düşük riskli türk populasyonunda 2.	<% 1

trimester uterin arter doppler ultrasonografi bulguları ile kötü gebelik prognozu arasındaki ilişki", TUBITAK, 2010.

Yayın

29

www.klimikdergisi.org

İnternet Kaynağı

<% 1

30

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<% 1

31

ABUHANDAN, Mahmut, ÇALIK, Mustafa, ALMAZ, Veysi, GETER, Süleyman, SELEK, Şahabettin, KOCA, Bülent and İŞCAN, Akın. "Bakteriyel Menenjitli Çocuklarda Tedavi Öncesi ve Sonrası S-100B ve Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi", Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2012.

Yayın

<% 1