

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

**PERİNATAL ASFİKSİ HASTALARINDA SERUM KOPEPTİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Sidar UYGUN

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Nurgül ATAŞ

ŞANLIURFA
2023

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

**PERİNATAL ASFİKSİ HASTALARINDA SERUM KOPEPTİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Sidar UYGUN

DANIŞMAN
Dr.Öğr. Üyesi Nurgül ATAŞ

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 06.10.2022 tarih ve 22133 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2023

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Nurgül ATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mustafa ÇALIK Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ, Doç. Dr. Doğan KÖSE, Doç. Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ, Uzman Dr. Meryem KARACA ve Dr. Öğr. Üyesi Abit DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocam Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR ve laboratuvar çalışmaları 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.

Mustafa Sidar UYGUN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Neonatal Ensefalopati	4
2.1.1. Tanımlar	4
2.2. İnsidans	5
2.3. Etyoloji	5
2.4. Patofizyoloji	7
2.4.1. Kısa Süreli Asfiksiye Maruz Kalmakla Ortaya Çıkan Akut Etkiler	7
2.4.2. Asfiksinin Devamı Halinde Meydana Gelen Değişiklikler	8
2.4.3. Nöronal Hücre Ölümü	8
2.4.4. Hipoksi Sonrası Meydana Gelen Nöropatolojik Beyin Hasarı	8
2.5. Peritaneal Asfiksi Kliniği	10
2.5.1. Santral Sinir Sistemi Klinik Bulguları	11
2.5.2. Santral Sinir Sistemi Dışı Klinik Bulgular	11
2.6. Neonatal Ensefalopati Evrelendirilmesi	16
2.7. Tedavi	19
2.7.1. Destekleyici Tedaviler	20
2.7.1.1. Ventilasyon	20
2.7.1.2. Perfüzyon	21
2.7.1.3. Kan Glukoz Düzeyi	21
2.7.1.4. Neonatal Enfeksiyon	21
2.7.1.5. Nöbet ve Nöbetlerin Kontrolü	22
2.7.2. Nöroprotektif Tedaviler	23
2.7.2.1. Terapötik Hipotermi	23

2.7.3. Potansiyel Tedaviler	25
2.8. Prognoz	25
2.9. Kopeptin	25
2.10. Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidan Stres (TOS)	29
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. TAS ölçümü (total antioksidan miktarı)	31
3.2. TOS ölçümü (total oksidatif miktarı)	31
3.3. OSI'nin hesaplanması (oksidatif stres indeksi)	31
3.4. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	50
Ek-1: Etik Kurul Kararı	50
Ek-2: Turnittin Raporu	51

Tablo-1: Perinatal Asfiksi Risk Faktörleri	6
Tablo-2: Nöropatolojik Lezyonların Yerleşimini Ve Klinik Sonuçları	9
Tablo-3: HİE tanı kriterleri Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği	13
Tablo-4: APGAR Skorlaması	14
Tablo-5: aEEG'nin Paternleri	15
Tablo-6: Modifiye Sarnat Skorlaması	17
Tablo-7: Thompson skorlama sistemi	19
Tablo-8: Perinatal Asfikside Tedavi Aşamaları	20
Tablo-9: Terapötik Hipotermi Tedavisi Endikasyonları	23
Tablo-10: Terapötik hipotermi dışlama kriterleri	24
Tablo-11: AVP ve Kopeptin Kıyaslama	27
Tablo-12: Kopeptinin potansiyel kullanım alanları	28
Tablo-13: Oksijen ve azot kaynaklı meydana gelen aktif bileşikler	29
Tablo-14: OSİ İstatiksel veriler	34
Tablo-15: OSİ ve Kopeptinin Gruplara Göre İstatiksel Değerlendirilmesi	36
Tablo 16: OSİ ve Kopeptinin Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Verileri	37
Tablo-17: OSİ ve Kopeptinin Mann-Whitney testi	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Rehberi

22

Şekil-2: Pre-provazopressinin prekürsörü gösterilmiştir

25



Grafik-1: Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Cinsiyet Dağılımı	33
Grafik-2: Çalışmaya dahil edilen vaka sayıları	33
Grafik-3: Osi'nin Gruplara Göre Dağılım Verileri	34
Grafik 4: Kontrol Grubunun OSİ Histogramı	35
Grafik-5: Hasta Grubunun OSİ Histogramı	35
Grafik-6: Kopeptinin Gruplara Göre Dağılım Verileri	36



Resim-1: Selektif nöronal hasara ait MR görüntüsü

10

Resim-2: Parasigittal Serebral hasarı gösteren MR görüntüsü

10



KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
aEEG	: Amplitüd Entegre Elektroensefalografi
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
ATP	: Adenozin Trifosfat
BA	: Baz Açığı
cEEG	: Konvansiyonel Elektroensefalografi
CO2	: Karbondioksit
CPR	: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
CS	: Sezaryen
DİC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DTI	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EPO	: Eritropoietin
FKH	: Fetal Kalp Hızı
HbF	: Fetal Hemoglobin
Hgb	: Hemoglobin
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
IGF-1	: İnsuline Benzer Büyüme Faktörü-1
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK	: İntraventriküler Kanama
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NE	: Neonatal Ensefalopati
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NSVY	: Normal Spontan Vajinal Yol
PA	: Perinatal Asfiksi
PaCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
NE	: Neonatal Ensefalopati

KİS	: Kas İskelet Sistemi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
EKO	: Elektrokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
NIRS	: Near Infrared Spectroscopy
AVP	: Arjinin-vazopressin
ADH	: Antidiüretik hormon
ASYE	: Alt Solunum yolu enfeksiyonu



ÖZET

Perinatal Asfiksi Hastalarında Serum Kopeptin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Dr. Mustafa Sidar UYGUN

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Perinatal asfiksi hastalarında serum kopeptin ve TAS/TOS düzeyinin değerlendirilmesi, kopeptinin ve TAS/TOS düzeylerinin perinatal asfiksisinin takip ve tedavisindeki ilişkisinin araştırılması ve bundan sonraki yapılacak çalışmalara katkı vermesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya yenidoğan yoğunbakım ünitesinde takip edilen 48 perinatal asfiksi hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir ve perinatal asfiksi tanısı konulan hastaların hipotermi tedavi pencere döneminde 2 cc venöz kan örnekleri alındı, toplanan venöz kan örnekleri 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı, üstteki plazma örnekleri ise - 80 °C’de analizler için saklandı. Saklanan numunelerden Elisa yöntemi ile OSI ve Kopeptin çalışıldı. Elde edilen verileri SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakımda perinatal asfiksi tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmamızda kapsamında hasta grup ve sağlıklı kontrol grup olmak üzere iki grup mevcuttur. Çalışmaya dâhil edilen hasta grubu 27 erkek, 21 kız olmak üzere 48 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 20 erkek ve 20 kız hasta olmak üzere toplam 40 hastadan oluşmaktadır. Perinatal asfiksi hastalarındaki TAS/TOS oranı ile elde edilen OSI değeri sağlıklı kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Perinatal asfiksi hastaları ve sağlıklı kontrol grup arasındaki kopeptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: TAS/TOS ve Kopeptinin perinatal asfiksi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması bu iki molekülün perinatal asfikside hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılabileceğinin göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Perinatal Asfiksi, TAS,TOS,OSI, Kopeptin

ABSTRACT

Evaluation of Serum Copeptin Level in Patients with Perinatal Asphyxia

Dr. Mustafa Sidar UYGUN

Specialty Thesis Department of Child Health and Diseases

Aim: It is aimed to evaluate serum copeptin and TAS/TOS levels in patients with perinatal asphyxia, to investigate the relationship between copeptin and TAS/TOS levels in the follow-up and treatment of perinatal asphyxia, and to contribute to future studies.

Materials and Methods: In this prospective study, 48 perinatal asphyxia patients followed in the neonatal intensive care unit and 40 healthy control groups were included and 2 cc venous blood samples were taken during the hypothermia treatment window period of the patients diagnosed with perinatal asphyxia. The collected venous blood samples were centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes. The shaped elements were then discarded together with the tube, while the upper plasma samples were stored for analysis at -80 °C. OSI and Copeptin were studied with the Elisa method from the stored samples. Statistical analysis of the obtained data was performed using SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) package program.

Results: Patients diagnosed with perinatal asphyxia in the Neonatal Intensive Care Unit of Harran University Faculty of Medicine were included in the study. In our study, there are two groups, the patient group and the healthy control group. The patient group included in the study consisted of 48 patients, 27 male and 21 female. The control group consists of 40 patients, 20 male and 20 female patients. A statistically significant difference was found between the TAS/TOS ratio and the OSI value obtained in perinatal asphyxia patients between the healthy control group ($p<0.05$). Statistically significant difference was found between copeptin levels between perinatal asphyxia patients and healthy control group ($p<0.05$).

Conclusion: The fact that TAS/TOS and Copeptin are significantly higher in perinatal asphyxia patients compared to the control group shows that these two molecules can be used in the evaluation and follow-up of the severity of the disease in perinatal asphyxia.

Keywords: Perinatal Asphyxia TAS, TOS, OSI, Copeptin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal asfiksi ve hipoksi az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan sağlık problemlerinden biridir (1). Perinatal asfiksi (PA) doğumla ilişkili olarak plasenta ve umbilikal kord aracılığı ile sağlanan oksijenasyonun azalması veya bozulması sonucu fetüste meydana gelen hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidozun görüldüğü oldukça önemli ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Başka bir deyişle perinatal asfiksi, erken neonatolojik dönemde hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü hastalıktır (2, 3). Hipoksik iskemik ensefalopatinin (HİE) tanımı ensefalopatik yenidoğanda altta yatan nedenin şiddetli perinatal asfiksi olduğunun kanıtlandığı durumdur (3). Hipoksik iskemik ensefalopati; santral sinir sisteminde (SSS)'de kalıcı hasar bırakabilen bir durumdur, serebral palsy, nöromotor gelişim geriliği, psikomotor gelişim geriliği yapabilmektedir. Yapılan bir araştırmada HİE'li bebeklerin yaklaşık olarak %33-50 sinde kalıcı psikonöromotor anormallikler (serebral palsy, zekâ geriliği, psikomotor gerilik) görülürken, %20-30 'u yenidoğan döneminde öldüğü bildirilmiştir (4).

Dünya genelinde yılda 136 milyon bebek doğmakta ve 4 ile 9 milyon bebek PA'dan etkilenmekte olup 1 milyon yenidoğan PA nedeniyle ölmektedir. Hayatın ilk 28 günlük dönemini kapsayan yenidoğan döneminin ilk 1 hafta içerisindeki en çok ölüm sebebi PA'dır (5). DSÖ verilerine göre ise PA'ya bağlı ölümlerin sayısı yılda yaklaşık 900.000 olarak belirtilmiştir (6). PA görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir, sosyoekonomik düzeyi düşük gelişmemiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda batı ülkelerinde bu oran 1000 canlı doğumda 1-2 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran 2-6 olarak belirtilmiştir (3, 7). Amerika'da 2010 da yapılan araştırmada NE insidansı 1000 canlı doğumda 3, HİE insidansını 1000 canlı doğumda 1,5 olarak tespit edilmiştir (8). Ülkemizde ise Türk Neonatoloji Derneği (TND) Hipoksik İskemik Ensefalopati isimli çalışmasının 2008 yılındaki verilerine göre sıklık binde 2,6 olarak bildirilmiştir.

İnsan vücudunda su homeostazı birçok faktör tarafından regüle edilir. Bu faktörlerden önde geleni antidiüretik hormon (ADH)'tır. Bir diğer ismiyle arjinin-vazopressin (AVP)'dir. Arjinin vazopressin, pre-pro-vazopressin prekürsöründen oluşur. Bu prekürsör hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeğinde sentezlenir. 164 aminoasitten oluşan pre-provazopressin üç bileşenden meydana gelir bunlar; sinyal peptidi, nörofizin II, kopeptin'dir. Nörofizin II, AVP ve Kopeptin arka hipofizde veziküllerde depolanmaktadır (9).

AVP kan basıncında azalma, plazma osmotik ve onkotik basınçta değişim ve stres gibi durumlara yanıt olarak kana sekrete edilir. İnsan plazmasında ve serumunda bulunmakta olan AVP'nin yarı ömrü 16-20 dk arasındadır ve klirens hızı yüksektir. Dolayısıyla kanda ve serumda bulunda AVP miktarı stabil değildir. Buna ilave olarak bazı prohormonlara kanda bağlanabilmektedir (10, 11). AVP, vazopressin reseptörü eksprese edebilen tüm hücrelere ve plateletlere bağlanabilmektedir. Buna bağlı olarak kanda AVP miktarı ölçülmek istendiğinde, kan santrifüj edilip plazma ayrıldığında bazı trombositlerin plazmayı kontamine etmesinden dolayı AVP miktarı olduğundan daha yüksek görülebilmektedir (12, 13). Bu durum AVP'nin klinik olarak kullanımını kısıtlamaktadır. AVP yerine vazopressinin kandaki konsantrasyonunu daha iyi ve etkin saptayabilecek stabil moleküller araştırılmaktadır. Kopeptinin AVP ile birlikte kana salınması dikkatleri bu molekül üzerine çekmiştir (14). Kopeptin, son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuş ve olmaya devam eden biyobelirteçtir

AVP ile ilişkili glikopeptit olarak bilinen kopeptin 1972 yılında Holwerda tarafından literatüre kazandırılmıştır (15). Kopeptin 39 amino asitten oluşur ve lösinden zengindir. Kopeptin düzeyin insan plazma ve serumunda vazopressin konsantrasyonunu yansıtmaktadır. Bu ilişki insülin ve C-peptit arasındaki ilişkiye benzerdir. Kopeptinin kanda uzun süre stabil kalmasının keşfi ile su homeostazisi ilişkili durumlarda araştırmasını popüler hale getirmiştir. 2006 yılından yapılan bir çalışma ile kopeptinin ölçümü için bir yöntem ve test tarif edilmiştir. Bu test aminoasid sekansına karşı geliştirilmiş iki poliklonal antikor kullanan bir sandwich immunoassay testidir. Antikorlardan birisi polistren tüplere bağlanmakta, diğeri ise kemilüminesans tespiti için akridyum esteri şeklinde kullanılır. Bu şekilde testin başarısı daha yükseldiği bildirilmiştir (16).

Serbest radikaller dış yörüngesinde eşleşmemiş tek elektron bulunduran atom ya da moleküllerdir. Bu bileşikler vücuttaki normal metabolik yolaklarda 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 radikallerde mevcuttur (17, 18). Reaktif oksidatif stres molekkülleri 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 zararları etkileri ortaya çıkar. Bu zararlı etkiler DNA'nın içindeki bazların parçalanması, kodların kırılması, delesyon ve denatürasyon gibi ciddi hasarlara neden olmaktadır. Ayrıca protein oksidasyonu, lipidperoksidasyonu, 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 (19-21). Serbest oksijenlerin elimine edilmesinde dolaşım sistemi özellikle kan çok önemlidir çünkü antioksidanları vücudun tamamına ulaştırır. Serbest demiri bağlayan transferrin ve seruloplazmin gibi zincir kırıcı özelliği olan antioksidanlar plazmada bulunmaktadır. Plazmada bulunan ürik asit, albümin ve askorbik asit total antioksidan düzeyinin %85'inden fazlasını oluşturur (22, 23). Total antioksidan stres (TAS), serbest radikallere karşı organizmanın total antioksidan korunmasının göstergesidir. TAS düzeyinin ölçümü vücuttaki antioksidanların ayrı ayrı ölçümüne göre daha önemli ve kapsayıcı bilgi verdiği bildirilmiştir (24).

Çalışmamızda perinatal asfiksi hastalarında serum kopeptin ve TAS/TOS düzeyinin değerlendirilmesi, kopeptinin ve TAS/TOS düzeylerinin perinatal asfiksisinin takip ve tedavisindeki ilişkisinin araştırılması ve bundan sonraki yapılacak çalışmalara katkı vermesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Ensefalopati

2.1.1. Tanımlar

Perinatal asfiksi ve hipoksi az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan sağlık problemlerinden biridir (1).

Anoksi kelime anlamı olarak, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen, oksijen yokluğunu tanımlayan bir terimdir. Hipoksemi, arteryal oksijen konsantrasyonunun azalmasını ve hipoksi ise organlardan hücrelere kadar olan tüm yapıların arteryal oksijenizasyonunun azalmasını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İskemi herhangi bir doku veya hücrenin hayati fonksiyonlar için gerekli olan kan perfüzyonunun bozulması, azalması anlamında kullanılan bir terimdir (25).

Neonatal ensefalopati (NE), 35.gebelik haftası ve sonrasında doğan bebeklerde görülen bir sendromdur. Erken neonatal dönemde ortaya çıkan ve özellikle nörolojik, nöromotor fonksiyonların bozulduğu anormal bilinç durumu ile kendini gösteren ve konvülsiyon, solunumun başlatılması ve sürdürülmesinde zorluk, dolaşım bozukluğu, yenidoğan reflekslerinde azalma ile karakterize heterojen bir klinik sendromdur (26).

Perinatal asfiksi (PA) doğumla ilişkili olarak plasenta ve umbilikal kord aracılığı ile sağlanan oksijenasyonun azalması veya bozulması sonucu fetüste meydana gelen hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidozun görüldüğü oldukça önemli ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Başka bir deyişle perinatal asfiksi, erken neonatolojik dönemde hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü hastalıktır (2, 3).

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) terimi ise ensefalopatik yenidoğanda altta yatan nedenin şiddetli perinatal asfiksi olduğunun kanıtlandığı durumdur (3). Hipoksik iskemik ensefalopati; santral sinir sisteminde (SSS)'de kalıcı hasar bırakabilen bir durumdur, serebral palsi, nöromotor gelişim geriliği, psikomotor gelişim geriliği yapabilmektedir. Yapılan bir araştırmada HİE'li bebeklerin yaklaşık olarak %33-50 sinde kalıcı psikonöromotor anormallikler (serebral palsi, zekâ geriliği, psikomotor gerilik) görülürken, %20-30 'u yenidoğan döneminde öldüğü bildirilmiştir (4).

American Collage Of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)'e göre NE tanımı yenidoğan döneminde nörolojik fonksiyon bozukluğu ile karşımıza çıkan klinik durumu anlatan genel bir terminolojidir (27).

2.2. İnsidans

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2019 verilerine göre 5 yaş altı ölümlerin %47'sinin ilk 28 günde olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %33 lük kısmı ilk gün içinde, yaklaşık %75 lik kısmının ise ilk 1 hafta içinde olduğu rapor edilmiştir (28).

Dünya genelinde yılda 136 milyon bebek doğmakta ve 4 ile 9 milyon bebek PA'dan etkilenmekte olup 1 milyon yenidoğan PA nedeniyle ölmektedir. Hayatın ilk 28 günlük dönemini kapsayan yenidoğan döneminin ilk 1 hafta içerisindeki en çok ölüm sebebi PA'dır (5). DSÖ verilerine göre ise PA'ya bağlı ölümlerin sayısı yılda yaklaşık 900.000 olarak belirtilmiştir (6).PA görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir, sosyoekonomik düzeyi düşük gelişmemiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda batı ülkelerinde bu oran 1000 canlı doğumda 1-2 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran 2-6 olarak belirtilmiştir(3, 7). Amerika'da 2010 da yapılan araştırmada NE insidansı 1000 canlı doğumda 3, HİE insidansını 1000 canlı doğumda 1,5 olarak tespit edilmiştir (8).

2.3. Etiyoloji

Perinatal asfiksi etyolojisi zaman olarak antepartum, intrapartum ve postpartum olarak sınıflandırılır. Antepartum sebepler %20, intrapartum sebepler %70 ve en az olan postpartum sebepler ise % 10 oranındadır (29). Etiyoloji sınıflandırılması ayrıca maternal ve fetal olarak iki grup olarak sınıflandırılmaktadır. Tablo 1'de perinatal asfiksi risk faktörleri gösterilmektedir.

Tablo-1: Perinatal Asfiksi Risk Faktörleri

	Maternal Risk Faktörleri	Fetal / Neonatal Risk Faktörleri
Antepartum Nedenler	Endokrin hastalıklar	Çoğul gebelik
	Hipertansiyon	Postmatürite
	Epilepsi	Prematürite
	Preeklampsi	İntrauterin gelişme geriliği
	Madde bağımlılığı	Konjenital anomaliler
	İlaç kullanımı	Fetal enfeksiyonlar
	Maternal kanama	Fetal anemi
	Derin anemi	Fetal disritmi
	İleri anne yaşı	
	Multiparite	
	Ağır enfeksiyonlar	
İntrapartum Nedenler	Ablasyo plasenta	Prezentasyon bozuklukları
	Plasenta previa	Sezaryen ile doğum
	Kord prolapsusu	Vakum, forseps kullanımı
	Kord düğümlenmesi	Erken membran rüptürü
	Kord basısı	Mekonyumlu amniyon mayı
	Umbilikal damar anomalileri	Uzamış travay
	Anneye aşırı sedatif verilme	İndüksiyonlu doğum
Postpartum		Ağır pulmoner hastalık
		Konjenital kalp hastalıkları
		Sepsis/şok
		Ağır konjenital anomaliler
		Nöromusküler hastalıklar
		Prematürite
		Kardiyovasküler kollaps
		Ağır anemi

Antenatal dönemde hipokseminin başlıca nedenleri;

1. Maternal oksijenlenmede bozulma
2. Anneden plasentaya kan akışında azalma
3. Plasentadan fetüse kan akışında azalma
4. Plasentada veya fetal doku düzeyinde bozulmuş gaz alışverişi
5. Artmış fetal oksijen gereksinimi bulunmaktadır.

Neonatal Asfiksi ile ilgi risk faktörleri

1. Maternal faktörler: hipertansiyon (akut veya kronik), hipotansiyon, enfeksiyon (koryoamniyonit dahil), pulmoner veya kardiyak bozukluklardan kaynaklanan hipoksi, diyabet, maternal vasküler hastalık ve kokaine maruz kalma.

2. Plasental faktörler: anormal yerleşim, abruption, enfarktüs, fibrozis, uterus rüptürü
3. Umbilikal kord kazaları: prolapsus, fetusa dolanması, düğüm oluşması, kompresyon
4. Fetal faktörler: anemi, enfeksiyon, kardiyomiyopati, hidrops, şiddetli kalp/ dolaşım yetmezliği
5. Yenidoğan faktörleri: konjenital siyanotik kalp hastalıkları, yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu (PPHN), kardiyomiyopati, yenidoğan kardiyojenik ve/veya septik şokun diğer biçimleri (30).

Antepartum perinatal asfiksi ve hipoksik iskemik ensefalopati sebepleri arasında plasental abruption, kord basısı, transplasental anestezi veya narkotik uygulama, intrauterin pnömoni, şiddetli mekonyum aspirasyonu, konjenital kardiyak veya pulmoner anomaliler ve doğum travması, maternal diyabet, preeklamsi/eklamps, intrauterin gelişme geriliği, çoğul gebelik, sosyoekonomik düzey, hipertansiyon gibi birçok sebep bulunmaktadır (31, 32). Diyabetik anne bebeklerinin %27'sinde perinatal asfiksi görüldüğü bildirilmiştir. Bu duruma sebep olarak diyabetik anne bebeklerinde intrauterin vaskülopati ve plasental vasküler yetmezlik bildirilmiştir (33).

2.4. Patofizyoloji

Doğumun normal seyri sırasında meydana gelen bazı biyokimyasal olaylar çoğu bebeğin az O₂ rezervi ile doğmasına neden olur.

Bu olaylar;

1. Uterus kasılmaları nedeniyle plasentaya azalan kan akışı, bir dereceye kadar kordon basısı, maternal dehidratasyon ve hiperventilasyona bağlı maternal alkaloz,
2. Placenta kan akışının azalması sonucu fetüse oksijen iletiminin azalması,
3. Hem maternal hemde fetal artmış oksijen tüketimi (30).

Bu hipoksi-iskemik durum bir dizi fizyolojik ve biyokimyasal değişikliğe neden olur;

2.4.1. Kısa Süreli Asfiksiye Maruz Kalmakla Ortaya Çıkan Akut Etkiler

Sebebi ne olursa olsun hipoksi fetüs ve yenidoğanda ilk olarak nöroprotektif bir dolaşım revizyonuna neden olur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu olur ve kardiyak output artar bunun devamında kas iskelet sistemi (KİS),gastrointestinal sistem (GİS)ve böbrek kan akımı azaltılıp ve

önemli organlara (kalp,beyin) kan akımı arttırılmaya çalışılır.Bu reflexe diving reflex denilir. Hipoksik durumun devam etmesi durumunda hiperkarbi ve asidoz klinik tabloya eklenerek asfiksi meydana gelir. Neticede asfiksinin ilk aşamasında GİS, KİS ve böbreklerin iskemik kalmasıyla serebral kan akımı artar (34).

2.4.2. Asfiksinin Devamı Halinde Meydana Gelen Değişiklikler

Uzamış asfiksi ile basınç otoregülasyonunda ve/veya CO₂ vazoreaktivitesinde bir kayıp olabilir. Bu da, özellikle hipotansiyon ve/veya azalmış kardiyak output ile birlikte kardiyovasküler tutulum olduğunda, serebral perfüzyonda daha fazla bozulmaya yol açabilir.

Serebral kan akışındaki azalma, anaerobik metabolizma ve beyinde artan glikoz kullanımı ve glikojen, fosfokreatin ve adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonundaki düşüş nedeniyle nihai hücrel enerji yetmezliği ile sonuçlanır. Fetüste ve yenidoğanda dominant olan eksitator nörotransmitter olan glutamatın artışıyla serebral nöron kaybı meydana gelir. Uzun süreli asfiksi tipik olarak hem kortikal hem de subkortikal yapılarda yaygın hasarlar ile sonuçlanır (30, 34).

2.4.3. Nöronal Hücre Ölümü

Hücrel işlev bozukluğu, azalan oksidatif fosforilasyon ve ATP üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu enerji problemi, iyon pompası işlevini bozarak hücre içi sodyum, klor, su ve kalsiyum birikimine neden olur ve apoptotik ve nekrotik hücre ölümleri meydana gelmeye başlar (34). Apoptozis başladığında hücreler şişer ve hücre içi organellerin lizisi başlar. Hücre içinde irreversible değişiklikler olmaya başlar; kromatin yoğunlaşır ve hücre çekirdeği piknotik hale gelir. Normalde apoptotik süreç iki farklı yol ile indüklenir bu yollar kaspaza bağımlı veya kaspazdan bağımsız olarak sınıflandırılır (35).

Nekroz ise primer olarak hipoksik-iskemik hasar ile meydana gelen hücrel şişme, organel disfonksiyonu, organel lizisi, hücrenin lizisi ile meydana gelen irreversible süreci tanımlar. Bu durumu hücre zarının fosfolipid membran bütünlüğünün kaybetmesi takip eder ve hücre ölümü gerçekleşir (36).

2.4.4. Hipoksi Sonrası Meydana Gelen Nöropatolojik Beyin Hasarı

Hipoksik-iskemik hasar sonucu oluşan asfiksizde meydana gelen beyin hasarı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya otopside karakteristik bölgelerde görülür. Etkilenen bölge, hipoksinin süresine, gebelik yaşına ve hipotermi tedavisinin verilip verilmediğine göre farklılık gösterebilir (37, 38).

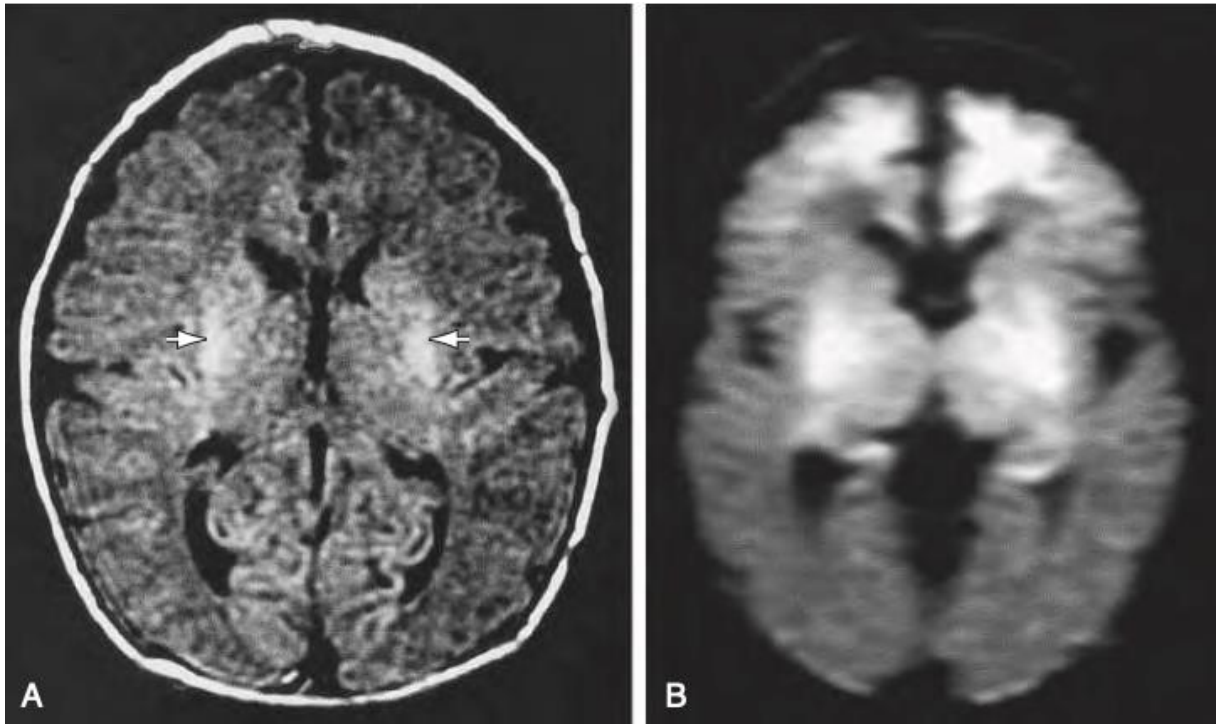
Meydana gelen nöropatolojik hasar 4 şekilde görülür bunlar;

- Fokal iskemik nekroz
- Parasagittal beyin hasarı
- Selektif nöronal nekroz
- Periventriküler lökomalazi ' dir.

Bu hasar tipleri arasında en sık karşılaşılan selektif nöronal nekrozdur ve selektif nöronal nekroz 3 paternden oluşur; diffüz, kortikal derin çekirdekler ve derin çekirdek-beyin sapı şeklindedir. Parasagittal beyin hasarın meydana geldiği alan preoksipital korteksin ve subkortikal beyaz cevherin uç arterlerinin beslediği alanlardır (39). Nöropatolojik lezyonların yerleşimini ve klinik sonuçlarını gösteren Tablo-2'de aşağıda gösterilmiştir (40).

Tablo-2: Nöropatolojik Lezyonların Yerleşimini Ve Klinik Sonuçları

Hasar Türü	Serebral hasarın yerleşimi	Neonatal Dönemdeki Nörolojik bulguları	Uzun Dönemdeki Nörolojik Bulgular
Selektif Nöronal Nekroz	Serebral korteks Bazal ganglia Talamus Retiküler formasyon Beyin sapı çekirdekleri	Stupor, koma Konvülsiyon Hipotoni Hipertoni-Distoni Oküломotor bozukluklar Emme-yutma bozukluğu	Mental retardasyon Spastik quadriparezi Konvülsiyon Koreoatetoz Bulber- psödobulber palsy Hiperaktivite Dikkat bozukluğu Atonik quadriparezi
Parasagittal Serebral hasar	Serebral korteks Subkortikal beyaz madde Superomedial (parasagittal) konveksiteler Posterior>Anterior serebrum	Üst ekstremitelerin üst kısımlarında tonus azalması	Spastik quadriparezi Entelektüel bozukluk
Status Marmaratus	Putamen Globus pallidus, talamus	Bilinmiyor	Koreoatetoz Mental retardasyon Spastik quadriparezi
Fokal ve Multifokal Serebral Hasar	Serebral korteks Subkortikal beyaz madde (genellikle tek taraflı ve vasküler dağılım boyunca)	Konvülsiyon (genellikle fokal) Hemiparezi (bilateral quadriparezi)	Spastik hemiparezi veya quadriparezi Entelektüel bozukluk
Periventriküler L ökomalasi	Periventriküler beyaz madde	Alt ekstremitelerde güç kaybı	Spastik dipleji Entelektüel bozukluk Görme kaybı



Resim-1: Selektif nöronal hasara ait MR görüntüsü. A grafisinde Putamende bilateral sinyal artışı, B grafisinde frontal ve bazal gangliyonarda sinyal artışı izlenmektedir (4).



Resim-2: Parasagittal Serebral hasarı gösteren MR görüntüsü. Resimde Putamen, talamus ve bazal ganglionlarda artmış sinyal artışı izlenmektedir(4).

2.5. Peritalan Asfiksi Kliniği

Hipoksik iskemik hasar sonucu ortaya çıkan klinik bulgular hipoksinin şiddeti, süresi, nörolojik tutulumun varlığı ve yeri, gebelik yaşı, gebelik süresi ve diğer organ tutulumları ile ilişkilidir. Bu klinik bulgular temelde SSS ve SSS dışındaki klinik bulgular olarak iki durumda prezante edilebilir.

2.5.1. Santral Sinir Sistemi Klinik Bulguları

- 1. Postnatal ilk 12 saat:** Miad bebeklerde ilk 12 saat içinde derin koma hali, solunum yetmezliği veya yetersizliği, ağır hipotoni ve fokal klonik nöbetler ile birlikte prematürlerde yaygın tonik nöbetler görülebilir.
- 2. Postnatal ilk 12 ve 24 saat arasında:** serebral hasarın daha az olduğu hastalarda uyunaklık veya bilinç düzeyinde iyileşme görülebilir. Aynı dönem zarfında koma halinde derinleşme nöbet sıklığında ve şiddetinde artma belirgin jitteriness ve apne de gözlemlenebilir.
- 3. Postnatal 24-72 saat arasında:** Bilinç düzeyi daha da kötüleşip derin koma hali görülebilir. İleri derecede solunum yetmezliğine yol açar. Beyin sapı tutulumu

görülebılır ve buna bağlı pupiller ve oküomotor problemler bu dönemde daha da belirginleşir. Ağır hipoksiye bağlı ölümler en sık bu dönemde görülür.

4. **Postnatal 72 saatten sonra:** Genel uyanıklık ve bilinç düzeyinde iyileşme görülebılır. Neonatal hipotoni görülmeye devam eder veya hipertonic klinik gözlemlenbılır. Emme ve yutma koordinasyon bozulması ile birlikte anormal dil hareketlerine bağlı beslenme problemleri görülebılır (29, 41).

2.5.2. Santral Sinir Sistemi Dışı Klinik Bulgular

1. **Renal;** Böbrek yetmezliği veya iskemiye sekonder akut tübüler nekroz görülebilmektedir. Düşük kardiyak outputa sekonder renal etkilenme sık olarak görülür ve idrar çıkışının sürekli takip edilmesi gerekir. Klinik olarak en sık oligüri ile karşımıza gelir (42).
2. **Kardiyak;** Miyokard disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, persistan pulmoner hipertansiyon, hipotansiyon, patent duktus arteriozusun kapanmamasına bağlı dolaşım bozukluğu meydana gelir. İlk olarak kalp hızında ve sistemik tansiyonda değişiklikler olur. HİE'de pulmoner damar direnci artar ve buna bağlı pulmoner hipertansiyon görülür. Sağdan sola şant görülebılır. Asfiksini şiddeti arttıkça miyokardiyal hasarlanma da artar ve bu durum hipotansiyon ile birlikte bradikardiye neden olur (43).
3. **Akciğer;** Ağır solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon
4. **Karaciğer;** Karaciğer enzimlerinde artış, karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak bilirübin uptakenin azalması ve pıhtılaşma faktör eksiklikleri
5. **Hematolojik;** Trombositopeni ve azalmış trombosit ömrü görülür. Ağır asfikide kemik iliğinde baskınlanma görülür ve buna bağlı trombositopeni görülür. Trombositopeniye bağlı koagülasyon değerlerinde bozulma görülmektedir.
6. **Gastrointestinal;** Batın distansiyonu, nekrotizan enterokolit, azalmış perfüzyona sekonder olarak görülen GİS iskemik bulguları
7. **Metabolik;** Metabolik asidoz, hipoglisemi ve artan fosfat yüküne bağlı metabolik asidozun derinleşmesine bağlı olarak hipokalsemi ve uygunsuz antidiüretik hormon salgınımına sekonder hiponatremi görülebılır (44) .
8. **Deri;** Subkutanöz yağ nekrozu görülebılır (29).

Tanı: Hipoksik iskemik ensefalopatide tanı; ayrıntılı anamnez, fizik muayane bulguları, klinik bulgular ve laboratuvar değerlerinin ortak olarak değerlendirilmesi ile konulmaktadır.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından yayınlanan HİE tanı kriterleri aşağıdaki tablo 3'te gösterilmiştir (45, 46).

Tablo-3: HİE tanı kriterleri Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği

Yenidoğan ile ilgili akut peripartum veya intrapartum olaylar
APGAR skoru 5. ve 10. dakikada <5 olması
Fetal umbilikal arter kan gazında pH<7 veya BE< -12 mmol/L olması
MRG veya MRS'da HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi
Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması
Akut peripartum veya intrapartum hipoksik-iskemik olayla uyumlu ek faktörler
Doğum esnasında veya doğumdan hemen önce meydana gelen bir sentinel hipoksik veya iskemik olay
Uterus rüptürü
Şiddetli dekolman plasenta
Göbek kordonu sarkması
Amniyotik sıvı embolisi
Annede kardiyovasküler kollaps
Vasa previa veya masif fetomaternal kanama nedeniyle fetal kan kaybı
Akut peripartum veya intrapartum olayla tutarlı fetal kalp hızı monitörü modelleri
Kategori III patern
Taşikardi ile giden tekrarlayıcı deselerasyonlar
Sürekli minimal değişiklik gösteren tekrarlayıcı deselerasyonlar
Akut peripartum veya intrapartum olay etiyojisiyle tutarlı görüntüleme çalışmalarına dayalı beyin hasarı paternlerinin zamanlaması ve türü
Derin gri cevherde hasar (talamus, bazal gangliyon vs.)
Sınır zonlarında kortikal hasar
Neonatal ensefalopatiye neden olacak diğer risk faktörlerinin olmaması
Maternal enfeksiyon
Fetomaternal kanama
Neonatal sepsis
Kronik plasental lezyonlar

Maternal Göstergeler

- 1. Öykü:** Hipoksik iskemik ensefalopati açısından maternal göstergeler çok önemlidir. Bundan dolayı detaylı maternal öykü alınmalıdır. Annenin daha önce düşüğünün olup olmadığı, ilaç kullanımı, maternal enfeksiyonlar, diyabet, hipertansiyon, ateş, tiroit hastalıkları, annede epilepsi veya benzeri durumlar, tromboembolik hastalıklar detaylıca sorgulanmalıdır.
- 2. Fetal Kalp Hızı (FKH):** Uteroplasental yetmezlik gibi durumlarda görülen FKH traseleri fetal stresin belirtisi olup HİE'nin prenatal göstergesi olabilir. Reaktif FKH izlenmesi ve sonrasında uzun süreli deselerasyon, ani katastrofik olayı akla getirir (akut

asfiksi paterni). Sürekli sabit bir bazal hız ile görülen persistan nonreaktif FKH, daha önceden meydana gelmiş nörolojik hasarı düşündürür. Bu durumu destekleyici bulgularda eşlik edebilir fetal hareketlerde azalma buna örnektir.

3. **Plasental Patolojiler:** Plasentada görülebilen vasküler problemler (marjinal kord insersiyosu, kord hematomu) HİE açısından uyarıcı değildir. Plasental kan akımının azalması fetüste strese neden olur ve intrauterin dönemde doppler usg bu durum tespit edilebilir.
4. **Umbilikal Kord Kan Gazı:** Fetüsün intrauterin ve intrapartum dönemleri hakkında en objektif bilgiyi kord kan gazı verir. Arteriyel damardaki kord kanında $pH < 7.0$ ve baz açığı ≤ -12 mmol/L değerleri fetal metabolik asidozu gösterir (29).

Neonatal Göstergeler

- a) **Apgar Skoru:** Yenidoğan tüm bebekler kısa süre zarfında ve belirli periyotlar ile sistematik muayene edilmelidir. Uluslararası geçerliliği olan apgar skorlaması bu muayenelerin ortak noktasıdır. Apgar skorlamasında; cilt rengi, kalp hızı, reflex yanıt, tonus ve solunum çabası değerlendirilir. En düşük 0 en yüksek 2 puan verilir, minimum 0 maksimum 10 değer aralığındadır. Tablo4'te apgar skorlaması gösterilmiştir (4).

Tablo-4: APGAR Skorlaması

Apgar Skoru Hesaplama			
	0 puan	1 puan	2 puan
Activity (Etkinlik-Faaliyet)	Yok	Kollar ve Bacaklar öne doğru bükülmüş	Aktif Hareketli
Pulse (Kalp tepe atımı)	Yok	<100 atım/dakika	>100 atım/dakika
Grimace (Yüz buruşturma)	Yok	Yüz Buruşturma	Öksürük ve Güçlü Ağlama
Appereance (Görünüş, Cilt rengi tonu)	Mor veya Soluk	Vücut pembe Kol ve bacaklar mor	Pembe
Respiration (solunum paterni)	Yok	Yavaş ve düzensiz cılız ağlama	Normal ve Düzenli Ağlama

- b) Fizik Muayene:** Fizik muayeneye göre HİE evrelendirilmesinde Sarnat sınıflaması kullanılır ve üç evreye ayrılır bunlar;
- Evre 1 (Hafif)
 - Evre 2 (Orta)
 - Evre 3 (Ağır) ‘dır
- c) Biyokimyasal Tetkikler:** Tam kan sayımı, kan kültürü, serum elektrolitleri, kardiyak enzimler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri ve kan gazı tetkiklerine ilk gelişte bakılmalı ve gerektiğinde seri olarak tekrarlanmalıdır. Serum üre, kreatinin, kalsiyum ve fosfat belirli aralıklar ile ölçülmelidir. Kan şekeri takibi düzenlenmeli ve yakından takip edilmelidir (29). PA’de en sık etkilenen organlardan biride böbreklerdir bu nedenle kan üre azotu ve kreatinin renal hasarın göstergesi olarak takip edilmelidir. İdrar sistatin C düzeyi renal hasarı gösterme konusunda faydalı olabileceği gösterilmiştir (47, 48). Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve protein S 100-B nöronal hasarlarda artan belirteçlerdendir (49-51).
- d) Kardiyak ve Renal değerlendirme:** Miyokard fonksiyonu, ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi(EKO) yapılmalıdır. Uç organ disfonksiyonu ve hasarını gösterilmesi açısından renal ve hepatik ultrasonografi(USG) yapılmalıdır.
- e) Elektroensefalografik Görüntülemeler:** Hasta başı serebral fonksiyon monitörü ile kullanılan Amplitüd Entegre Elektroensefalografi (aEEG) konvansiyonel EEG’lerden farklı olarak daha sık kullanılır ve yorumlanması için ileri eğitim gerektirmemektedir. Anlık olarak epileptik deşarjlar hakkında bilgi verir ve erken müdahale şansı taşımaktadır(52, 53). Yapılan bir meta-analise göre aEEG, PA olan bebeklerde uzun dönem nöro-motor gelişimsel prognozu hakkında bilgi verir (29, 54). aEEG’nin 5 paterni mevcuttur ve aşağıdaki tablo5’te özetlenmiştir.

Tablo-5: aEEG'nin Paternleri

Hipoksik iskemik ensefalopatide aEEG
1. Sürekli normal voltaj: Alt amplitüdün yaklaşık 7-10 μ V ve üst amplitüdün 10-25 μ V olduğu sürekli aktivite
2. Sürekli olmayan normal voltaj: Alt amplitüdün her zaman 5 μ V altında ve üst amplitüdün 10 μ V üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivite
3. Burst supresyon: Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 (2) μ V ve >25 μ V amplitüdü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin
4. Sürekli aşırı düşük voltaj: Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5 μ V civarında veya altında)
5. Aktivitenin olmadığı, düz çizgi: 5 μ V altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)

- f) **Kraniyal MR Görüntüleme:** İlerleyen dönemlerde meydana gelecek olan HİE'ye bağlı serebral hasarın görülmesi ve prognoz hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. HİE'de unutulmamalıdır ki erken dönemde çekilen Kraniyal MR görüntüleri normal olabilir ve bu hastalarda nörogelişimsel disfonksiyon riski mevcuttur (29).

2.6. Neonatal Ensefalopati Evrelendirilmesi

Perinatal asfiksi tanılı hastaların sistematik muayanesi sağlıklı yenidoğanlardan farklılık göstermektedir. Bu grubun yapılan sistematik muayenesinde hastanın etkilenme düzeyi ve hastalığın prognozu hakkında bilgiler edinilmektedir. Prognoz ve evreleme hakkında fikir sahibi olabilmek için günümüzde en çok Sarnat ve Sarnat Evreleme sistemi kullanılmaktadır (4, 55, 56). Sarnat evreleme sisteminde değerlendirilen parametreler; bilinç düzeyi, kas tonusu, postür, tendon reflexleri, myoklonus, moro refleksi, pupiller, nöbet varlığı, EEG paterni ve semptomların süresidir. Sarnat değerinin yüksekliği ile hastalığın şiddeti doğru orantılı olarak arttığını göstermektedir (55). Sarnat sınıflaması daha sonrasında Shalak ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş ve geliştirilmiştir. Literatüre modifiye sarnat skorlaması olarak kazandırılmıştır (56). Aşağıdaki tablo 6'da modifiye sarnat skorlaması gösterilmiştir.

Tablo-6: Modifiye Sarnat Skorlaması

BULGULAR	NORMAL	HAFİF	ORTA	AĞIR
1-Bilinç Düzeyi	Uyanık, Eksternal Uyaranlara Cevap Verir Sakinleşebilir	Hiperalert, Yüksek Perdeli Ağlaması vardır, Minimum Uyaranlara Abartılı Cevap Verir	Letarjik	Stupor, Koma
2-Spontane Aktivite	Uyanıkken pozisyon Değiştirebilir.	Normal Veya Azalmış	Azalmış Aktivite	Aktivite Yok
3-Postür	Sessizken Çoğunlukla Fleksiyonda	Distal Eklemelerin Hafif Fleksiyonu (Parmaklar, Genellikle El Bileği)	Distal Eklemeler Orta Fleksiyonda, Geri Kalan Ekstansiyonda	Deserebre
4- Kas Tonusu	Tüm Ekstremitelerde Ve Kalçada Güçlü Fleksör Tonus	Normal veya Hafifçe Artmış Periferal Tonus	Hipotoni (Fokal Veya Genel) Veya Hipertoni	Flask Veya Rijidite
5-Primitif Refleksler				
a- Emme	Güçlü	Zayıf,Az	Zayıf Ama Çekme Var	Yok
b-Moro	Tam Yanıt	Kısmi Yanıt	Tamamlanma mı	Yanıt Yok
6-Otonom Sistem				

a-Pupiller	Karanlıkta: 2.5-4.5 Mm; Işıktta: 1.5-2.5 Mm	Midriyatik	Miyotik	Nonreaktif
b-Kalp Hızı	100-160	160 üstü Taşikardik	100ün Altı	Değişken
c-Solunum	Düzenli Solunum	Takipne	Periyodik Solunum	Apne Veya Ventilasyton Desteği

- **Hafif evre:** Hafif sütunundaki semptomların daha çok olması
- **Orta evre:** Orta sütunundaki semptomların daha çok olması
- **Ağır evre:** Ağır sütunundaki semptomların daha çok olması (57).

Modifiye sarnat skorlamasında ensefalopati derecelendirmesi altı kategori arasındaki işaretlemeler neticesinde belirlenir. Yapılan işaretlemeler orta ve ağır kolonda eşit dağılmış ise 1.kategoriye bakılır. Bunun haricinde hangi kategori daha fazla işaret almış ise derece ona göre belirlenir (57). HİE evrelemesi için kullanılan bir diğer skorlama ise 1997’de literatüre kazandırılan Thompson Ensefalopati Skorlamasıdır (58) . Bu skorlama sisteminde EEG bulgularına yer verilmemiştir. Thompson skorlamasında nörolojik muayane dokuz başlık altında değerlendirilmiştir ve aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo-7: Thompson skorlama sistemi

Bulgular	0	1	2	3
Tonus	Normal	Hipertonik	Hipotonik	Flask
Bilinç	Normal	Hiperalert	Letarjik	Koma
Postür	Normal	Fisting, çevirme	Distalde fleksiyon	Deserebre
Nöbet	Yok	<3 günde	>2 günde	>2 günde
Moro	Normal	Parsiyel	Yok	Yok
Yakalama	Normal	Az	Yok	Yok
Emme	Normal	Az	Yok	Yok
Solunum	Normal	Hiperventilasyon	Apne	Solunum desteği
Fontanel	Normal	Gergin	Bombe	

2.7. Tedavi

Tüm hastalıklarda olduğu gibi HİE ve PA'da ilk amaç hastalıktan korunmaktır. Bu nedenle antenatal, perinatal ve postnatal takipler iyi yapılmalıdır. Riskli gebeliklerde doğum şekli ve doğum zamanına dikkat edilmelidir. İlk tedavi ve yaklaşım riskli gebeliklerde doğumhanede yeterli ve etkin resüsitasyon ile başlar. Türk Neonatoloji Derneği (TND) Doğum Salonu Rehberinde perinatal asfiksisinin ilk basamak tedavisinde gerek halinde resüsitasyon yapılması hastanın solunum ve dolaşım sistemlerinin stabilizasyonu sağlanması önerilmektedir (59).

Perinatal asfiksi hastalarının çoğu beklenmedik ve önlenemez şekilde ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı tedavide daha sıklıkla hasar artışının önlenmesinde, buna yönelik gerekli bakımın sağlanmasında ve geri dönüşümsüz ikincil enerji yetersizlik döneminin başlangıcından önceki terapötik pencere dönemini kapsayan nöroprotektif tedaviler üzerine yoğunlaşmaktadır (29). Asfiktik doğmuş bebeğin yönetiminde ve tedavisinde çoklu organ ve sistem tutulumlarının olduğu unutulmamalıdır (41). Klinik olarak stabilize edilen hastanın genel değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede; solunum sistemi muayenesi (zorlu solunum, solunum destek ihtiyacı..vs) kardiyolojik sistem muayenesi (bradikardi, asistoli, hipotansiyon..vs) ve nörolojik sistem muayenesi hızlıca yapılmalıdır (41).

Tablo-8: Perinatal Asfiksida Tedavi Aşamaları

Perinatal asfiksida tedavi aşamaları temelde şu şekildedir;
Destekleyici Tedaviler
Ventilasyonun sağlanması
Perfüzyonun sağlanması
Sıvı Elektrolit dengesinin kontrolü
Kan Glikoz Düzeyinin sağlanması ve takibi
Neonatal Enfeksiyonların kontrolü
Nöbet Takibi ve Yönetimi
Nöroprotektif Tedaviler
Hipotermi Tedavisi
Diğer Nöroprotektif Tedaviler
Xenon
Antioksidanlar
N-Asetilsistein
Allopurinol
Melatonin
Eritropoetin (EPO)
Magnezyum
Kalsiyum kanal blokerleri
Kök hücre tedavisi:
Topiramat
Kaspaz inhibitörleri

2.7.1. Destekleyici Tedaviler

2.7.1.1. Ventilasyon

PA ve HİE’li hastalarda destekleyici tedavinin temel taşı hipoksiden korunmaktır. Bunun için efektif ventilasyon sağlanmalı, oksijen ve karbondioksit dalgalanmaları önlenmelidir. Hastanın düzenli aralıklar ile kan gazları gerek invaziv gerekse noninvaziv yöntemler ile yakından takip edilmelidir. Hastanın solunum ihtiyacına göre gerekirse invaziv ya da noninvaziv yöntemler ile ventilasyonu sağlanmalıdır. Serebrovasküler otoregülasyonun bozulmaması için oksijenasyon çok önemlidir. Hipoksemiye sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon göz önünde bulundurulmalı ve Nitrik Oksit (NO) tedavisi başlanmalıdır. Hiperokside ise serebral vazokonstriksiyon görülür ve

bunun sonucunda serebral kan akımı azalır. Bu durum oksidatif stresin ve varolan hipoksik hasarın artmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle asfiktik hastalarda hem hipoksiden hem de hiperoksiden kaçınılmalıdır.

Parsiyel karbondioksit basıncındaki (PCO_2) ateş hücre içi asidozu arttırır ve serebral otonöregülasyonu bozar. pCO_2 düşük olduğunda ise serebral vazokonstriksiyon olur ve serebral kan akımı azalır. Optimum parsiyel oksijen basıncının (PO_2) 60-80 mmHg ve pCO_2 'nin 35-45 mmHg değer aralığında olması sağlanmalıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastaların saturasyon, end-tidal karbondioksit düzeylerinin monitörizasyon ile takibi yapılmalıdır (41, 60).

2.7.1.2. Perfüzyon

Sekonder iskemik hasarın önlenmesinde serebrum ve uç organların perfüzyonu çok önemlidir. Asfiksi daha doğrusu hipoksida otonöregülasyon bozulduğu için hastanın kan basıncı gestasyon yaşına uygun kan basıncı değerleri arasında takip edilmelidir. Hipotansiyon ve hipertansiyondan kaçınılmalıdır. Kardiyak etkilenmeye bağlı olarak meydana gelen hipotansif ve bradikardik durumlarda gerek halinde dobutamin gibi inotropolar başlanılabilir. Bazı yenidoğan ünitelerinde serebral oksijenizasyonu değerlendirmek için Near Infrared Spectroscopy (NIRS) kullanılmaktadır (61).

2.7.1.3. Kan Glukoz Düzeyi

Hipogliseminin serebral hasara yol açtığı bilinmektedir. Bundan dolayı asfiktik hastalarda kan glukoz düzeyinin takibi önemlidir. Glukoz infüzyonun kan glukoz düzeyinin 72-145 mg/dl arasında kalacak şekilde ayarlanması önerilmektedir (62). Hipoglisemi gibi hiperglisemide de (>150 mg/dl) serebral hasara yol açtığı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Asfiksi tanılı yenidoğanlar hipoglisemi eğilimindedir ancak hipotermi tedavisi süresince hiperglisemiye eğilimi mevcuttur. Bu durum göz önünde bulundurularak kan glukoz düzeyi yakından takip edilmelidir (62, 63).

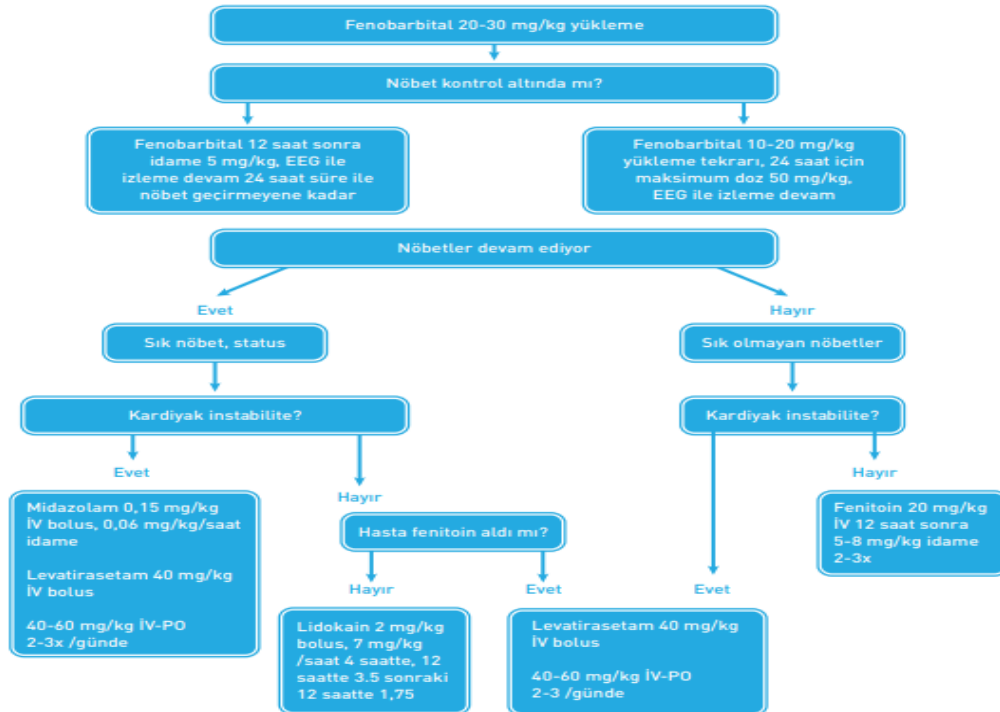
2.7.1.4. Neonatal Enfeksiyon

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan yenidoğanlarda kültür sonuçları çıkana kadar ampirik tedavi başlanmalıdır. Verilecek antibiyotikler ve antibiyotiklerin dozu; hastanın doğum

haftasına, doğum kilosuna, böbrek ve karaciğer fonksiyonları göz önünde bulundurularak seçilir (64).

2.7.1.5. Nöbet ve Nöbetlerin Kontrolü

Perinatal asfiksida erken başlayan ve dirençli olan nöbetler kötü prognozun göstergesidir. HİE ve PA'da rutin antibiyotik tedavisi verilmez. Nöbetlerin tedavisi normal yenidoğanların tedavisi ile aynıdır. Yenidoğanda nöbet sebepleri arasında bulunan hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, metabolik hastalıklarda açısından dikkatli olunmalıdır. aEEG ile yakın monitörize edilen hastalarda nöbet aktivitesine erken müdahale edilebilmektedir. Nöbetlerde ilk tercih fenobarbitaldir ve nöbet tekrarlar ise ikinci bir yükleme yapılabilmektedir. İlk fenobarbital yüklemesi 20-30 mg/kg dozundadır ve idamesi 5mg/kg'dır. Hastanın nöbetleri devam ederse 10-20mg/kg'dan tekrar yükleme yapılabilir. Nöbetlerin devamı halinde aşağıda gösterilen Şekil 1'de TND protokolüne uygun tedaviler verilmelidir. Fenobarbitalden sonra halen nöbet var ise kardiyak stabilite göz önünde bulundurularak fenitoin yüklenip idameye geçilebilir. Fenitoinden sonra nöbeti devam eden hastalarda levatirasetam 40 mg/kg'dan yüklenilip 40-60 mg/kg'dan idameye geçilebilir (65-67).



Şekil-1: Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Rehberi (68)

2.7.2. Nöroprotektif Tedaviler

2.7.2.1. Terapötik Hipotermi

Orta ve ağır evre HİE hastalarında yararı kanıtlanmış olan tek tedavi şekli hipotermi tedavisidir. Hafif evre HİE hastalarında daha çok destek tedavisi uygulanmaktadır. Birçok merkez HİE evrelemesi için Sarnat ve Sarnat evreleme skorunu kullanmaktadır. Hipotermi tedavisi serebral metabolizma hızını yavaşlatarak enerji tüketiminde azalma, ekstra sellüler glutamat birikiminde azalma, serbest oksijen radikallerinde azalma, inflamatuvar mekanizmaların inhibisyonuna (nötrofil infiltrasyonu), kan beyin bariyerini korunmasına, osmotik basıncın dengelenmesine ve nöron kaybının engellenmesine yardımcı olur. Aynı zamanda nekroz ve apoptozusu azaltır (69). Yapılan birçok çalışmada hipotermi tedavisinin nörolojik sekel ve ölüm oranında azalma gösterdiği bildirilmiştir (70). Hipotermi tedavisinde vücut ısısında 1°C'lik düşüş sağlanması beyin metabolizmada yaklaşık olarak %6-10 'luk düşüş sağlar.

Küvez ısıtıcısının kapatılması, radyal ısıtıcının kapatılması gibi ısıtma fonksiyonu olan cihazların kapatılmasıyla vücut ısısının düşürülmesine pasif hipotermi denilir. Soğuk jel pedleri, dondurulmuş aküler ve yardımcı hipotermi cihazlarıyla yapılan vücut ısısı düşürme işlemine aktif hipotermi denilmektedir. Aktif hipotermi iki şekilde yapılabilmektedir; ya sadece baş soğutma (cool cap) ya da total vücut soğutma şeklinde yapılır. Terapötik hipotermi tedavisine ilk 6 saatte başlanılmalıdır. Terapötik hipotermi tedavisi endikasyonları aşağıdaki tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Terapötik Hipotermi Tedavisi Endikasyonları

-
- Gebelik yaşı ≥ 36 ve ≤ 6 saatten küçük bebekler
 - Umbilikal arter kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan arteriyel kan gazında $pH \leq 7,00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olması
 - Onuncu dakika APGAR skoru < 5 veya devam eden resüsitasyon ihtiyacı olması
 - Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması
 - aEEG bulgularında bozulmalar (klimisyen kararma göre değişebilir.)
 - Baz açığı ve pH değeri terapötik hipotermi kriterlerini karşılamayan yenidoğanlarda APGAR skoru düşüklüğü ve ensefalopati bulgusunun olması durumunda tedavi başlanabilir (71).
-

Terapötik hipotermi dışlama kriterleri aşağıdaki 10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Terapötik hipotermi dışlama kriterleri

-
- Doğumdan sonra en az 6 saat geçmiş olması
 - 34.gebelik haftasının altında doğum öyküsü olması
 - Doğum ağırlığının 2000 gramın altında olması
 - Tanıdan emin olunamayan durumların olması (Neonatal ensefalopatiyi açıklayacak başka bulguların olması, konjenital metabolik hastalıklar, ailede metabolik ya da nörolojik hastalık öyküsü olması)
 - Tedaviden yarar göremeyeceği düşünülmesi (Çok ağır veya yaygın olan parankimal kanama varlığı hayatı tehdit eden koagülasyon bozukluğu varlığı)
 - Çoklu organ anomalisi, maternal enfeksiyon, koryoamniyonit, trizomi 13,18 olması
-

pH ve BE değeri uygun olmayan hastalarda ensefalopati bulgularının mevcut olması ve APGAR skorunun düşük olması terapötik hipotermi tedavisinin başlaması gerektiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (71).

Terapötik hipotermide vücut sıcaklığı 34°C'ye kadar düşürülür ve 72 saat uygulanır. Hasta hipotermi tedavisinin ısınma döneminde nöbet geçirirse hipotermi süresi 96 saate çıkarılır. Hipotermi tedavisinin bitiminde hastanın vücut ısısı saatte 0,5°C'yi geçmeyecek şekilde ısıtılır. Bu aşamada hastanın hipertermiye girmemesi açısından dikkatli olunmalıdır (72).

Terapötik hipoterminin neden olduğu bazı yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar arasında hastaların yaklaşık % 5'inde sinüs bradikardisi, %31'inde trombositopeni görüldüğü bazı çalışmalar mevcuttur(73). Bunlara ilave olarak hipotermi cilt hasarı, QT uzaması, hipotansiyon, hipokalsemi, hipokalemi yaptığı gösterilmiştir. Pulmoner arter basıncında artış ve buna sekonder pulmoner hipertansiyon yapmaktadır (73). Tüm bu risklere bakıldığında hipotermi tedavisinin potansiyel yararına kıyasla nispeten küçük görülmektedir (70).

Diğer

- ✓ Melatonin
- ✓ Allopurinol
- ✓ Magnezyum sülfat
- ✓ Antikonvulzan ilaçlar
- ✓ Eritropetin (EPO)
- ✓ N-Asetilsistein

Nöroprotektif Tedaviler

- ✓ Xenon (iyon kanalı blokajı ile)
- ✓ Topiramet
- ✓ Kok hucre tedavisi
- ✓ Kanabinoidler
- ✓ Kaspaz inhibitörleri

2.7.3. Potansiyel Tedaviler

Yenidoğan asfiktik bebeklerde tedavi amaçlı kullanılmak üzere kaspaz inhibitörleri, IGF-1, kanabinoidler ve osteopontinin nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Ancak henüz insanlarda yapılmış bir çalışma yoktur (74-76).

2.8. Prognoz

Hipoksik iskemik ensefalopati ne kadar ileri derecede ise serebral hasar da o kadar fazladır. 1.Evre HİE’de serebral etkilenme az görülmektedir ancak 3.evre HİE’de serebral etkilenme belirgin olarak daha fazladır. Bununla paralel olarak MR ve EEG bulguları 3.evre HİE’de daha fazladır. HİE’li hastalarda uzun dönemde etkilenme oranıyla doğru orantılı olarak motor mental gerilik, psikomotor ve nöromotor gelişim geriliği görülmektedir. Hafif etkilenen hastalarda öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği görülebilmektedir (77). Kopeptin 39 aminoasitten meydana gelir ve lösinden zengin çekirdek segmenti içermektedir.

2.9. Kopeptin

İnsan vücudunda su hemostazı birçok faktör tarafından regüle edilir. Bu faktörlerden önde geleni antidiüretik hormon (ADH)’tır. Bir diğer ismiyle arjinin-vazopressin (AVP)’dir. Arjinin vazopressin, pre-pro-vazopressin prekürsöründen oluşur. Bu prekürsör hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeğinde sentezlenir. 164 aminoasitten oluşan pre-provazopressin üç bileşenden meydana gelir bunlar; sinyal peptidi, nörofizin II, kopeptin’dir. Nörofizin II, AVP ve Kopeptin arka hipofizde veziküllerde depolanmaktadır (9).



Şekil-2: Pre-provazopressinin prekürsörü gösterilmiştir.

Şekildeki beyaz kısım sinyal sekansı, koyu mavi kısım AVP, gri kısım nörofizin II, açık mavi kısım kopeptin. Numaralar aminoasit sayısını ifade etmektedir

AVP kan basıncında azalma, plazma osmotik ve onkotik basınçta değişim ve stres gibi durumlara yanıt olarak kana sekrete edilir. İnsan plazmasında ve serumunda bulunmakta olan AVP'nin yarı ömrü 16-20 dk arasındadır ve klirens hızı yüksektir. Dolayısıyla kanda ve serumda bulunda AVP miktarı stabil değildir. Buna ilave olarak bazı prohormonlara kanda bağlanabilmektedir (10, 11). AVP, vazopressin reseptörü eksprese edebilen tüm hücrelere ve plateletlere bağlanabilmektedir. Buna bağlı olarak kanda AVP miktarı ölçülmek istendiğinde, kan santrifüj edilip plazma ayrıldığında bazı trombositlerin plazmayı kontamine etmesinden dolayı AVP miktarı olduğundan daha yüksek görülebilmektedir (12, 13). Bu durum AVP'nin klinik olarak kullanımını kısıtlamaktadır. AVP yerine vazopressinin kandaki konsantrasyonunu daha iyi ve etkin saptayabilecek stabil moleküller araştırılmaktadır. Kopeptinin AVP ile birlikte kana salınması dikkatleri bu molekül üzerine çekmiştir (14). Kopeptin, son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuş ve olmaya devam eden biyobelirteçtir.

AVP ile ilişkili glikopeptit olarak bilinen kopeptin, 1972 yılında Holwerda tarafından literatüre kazandırılmıştır (15). Kopeptin 39 amino asitten oluşur ve lösinden zengindir. Kopeptin düzeyi insan plazma ve serumunda vazopressin konsantrasyonunu yansıtmaktadır. Bu ilişki insülin ve C-peptit arasındaki ilişkiye benzerdir. Kopeptinin, kanda uzun süre stabil kalmasının keşfi ile su homeostazisi ile ilişkili durumlar da araştırılmasını popüler hale getirmiştir. 2006 yılından yapılan bir çalışma ile kopeptinin ölçümü için bir yöntem ve test tarif edilmiştir. Bu test aminoasid sekansına karşı geliştirilmiş iki poliklonal antikör kullanan bir sandwich immunoassay testidir. Antikörlardan birisi polistren tüplere bağlanmakta, diğeri ise kemilüminesans tespiti için akridyum esteri şeklinde kullanılır. Bu şekilde testin başarısı daha yükseldiği bildirilmiştir (16).

Kopeptin; oda sıcaklığında en az 7 gün 4°C'de, 14 gün EDTA'lı tüpte stabil kalmaktadır. Bu durum kopeptin ölçümünü AVP'ye göre avantajlı hale getirmektedir.

AVP ölçümündeki zorluklar ve Kopeptin ölçümüne ilişkin avantajlar aşağıdaki tablo-11 'de gösterilmiştir (16).

Tablo-11: AVP ve Kopeptin Kıyaslama

AVP ölçümündeki zorluklar
• Dolajımdaki AVP'nin %90'dan fazlası PLT'lere bağıdır ve gerçekte salınan AVP miktarlarının normalden daha az bulunmasına neden olur. • Plazma örneklerinden PLT'lerin tam olarak uzaklaştırılamaması veya kan örneklerinin uzun süre muhafaza edilmesi AVP seviyelerinin normalden daha yüksek bulunmasına neden olur. • Sekrete edildikten sonra, AVP hızlıca dolajımdan temizlenir, ortalama yarı ömrü 24 dk seviyesindedir. • -20 OC'de muhafaza edildiğinde dahi AVP plazmada stabil değildir. • Sandwich-immunoassay testlerinde AVP peptidi küçük olduğu için ölçülemez, bunun yerine daha az sensitif testlerle ölçülebilir.
Kopeptin Ölçümü Avantajları
• Kopeptin testleri için 50 µL serum veya plazma yeterliyken, AVP için 1mL'nin üzerinde gereklidir. • Ölçüm sırasında protez eklenmesi gibi pre-analitik prosedürlere ihtiyaç bulunmamaktadır • Yaklaşık 3 saat içerisinde sonuç alınabilir, ancak AVP ölçümlerinde inkübasyon periyodları nedeniyle 12-24 saat içerisinde sonuç alınabilir. • Kopeptin ölçümü sandwich immunoassay ile yapıldığı için, sensitivitesi yüksektir, 1,7 pmol/L analitik saptama limitine sahiptir. Laboratuvarlar arası Kopeptin konsantrasyonlarındaki farklılıklar %20'yi geçmemektedir. • Osmolariteden bağımsız şekilde, sağlıklı popülasyonun %97'sinin plazma veya serumunda bu testle kopeptin saptanabilirken, AVP orta veya düşük osmolaritede plazmada saptanamamaktadır. • Kopeptin testinin en önemli avantajı serum ve plazmada oldukça stabil olmasıdır, iki haftaya kadar kopeptin stabilitesini koruyabilmektedir.

Sağlıklı bireylerde plazma ortalama kopeptin düzeyi 4,2 pmol/L (1-13,8 mmol/L aralığında) düzeyindedir. Bu ortalama değerin kadınlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir ancak farklı yaş gruplarındaki ortalama kopeptin düzeyi benzer olarak bildirilmiştir (16). AVP'ye benzer şekilde fizyolojik kopeptin düzeyleri açlık durumunda ve egzersiz sonrasında artış göstermiş, su içtikten sonra kopeptin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (78). İnsanlarda yapılan bir çalışmada genel popülasyonda vazopressin ve kopeptin arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (79). İlave olarak kopeptin stres hormonu olarak bilinir ve stres altında artış göstermektedir (80). Yapılan bir çalışmada kopeptinin kandaki stabilitesinin yüksek olması nedeniyle stres seviyelerinin belirlenmesinde kortizolden daha güvenilir olduğuna dair veriler bulunmaktadır çünkü kortizol sirkadiyen ritimlerden etkilenir ve serbest bir hormon olarak ölçülmesi gerekmektedir (81). Kopeptinin fizyolojik fonksiyonu uzun zamandır bilinmemektedir. Nörofizin II, AVP'nin

hipotalamustan nörohipofize taşınmasında taşıyıcı rolü üstlenen bir protein olmasından dolayı kopeptinin prolaktin salgılatan bir faktör olarak etki gösterdiği düşünülmekteydi, ancak daha sonra yapılan araştırmalarda bu kabul görmedi (82, 83). Son zamanlarda kopeptin ile yapılan araştırmalarda kopeptinin farklı hastalıklarda tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bunlara örnek olarak; akut miyokard enfarktüsü (AMI), dekompanse kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi (KOAH), alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), akut dispne, sepsis, hemorajik ve septik şok, hiponatremi, vazodilatör şok, diyabetes insipidus, asidotik böbrek hastalığı, inme ve travmatik beyin hasarı gibi (84, 85). Kopeptinin potansiyel kullanım alanları aşağıdaki tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo-12: Kopeptinin potansiyel kullanım alanları

Hastalık	Tanısal Biyomarker	Prognostik Biyomarker
Otozomal dominant polikistik böbrek Hastalığı	+	-
Diyabetes insipidus	+	+
Kalp yetmezliği	+/-	++
Hipertansiyon	-/+	-
Preeklampsi	+/-	+
Inme	-	++
Anevrizmal subaraknoid hemoraji	-	+/-
Intraserebral hemoraji	-	+/-
Diyabetes mellitus	-	++
Metabolik sendrom	-	++
Alt solunum yolu enfeksiyonu	+	-
Toplumdan kazanılmış pnömöni	+	+
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	-	+
Ventilatör ilişkili pnömöni	-	+
Uyumsuz ADH sendromu	+	-
Akut pankreatit	+/-	++

Bazı hastalıklar için tanı ve prognoz hala çok zorlu ve zaman alıcı olmaktadır. Bundan dolayı klinisyenlere daha hızlı tedavi kararları vermede ve daha doğru prognostik değerlendirme yapmada yardımcı olmak için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Kopeptin, AVP öncülünün stabil bir parçası olduğu bilinmektedir. Kopeptinin ölçümü, doğrudan rutin uygulamalarda belirlenemeyen AVP plazma konsantrasyonlarını güvenilir bir şekilde belirleme yöntemi gibi görülmektedir. Bu

özellikle vazopressinerjik sistemin primer (örneğin elektrolit rahatsızlıkları) veya sekonder (örneğin kardiyovasküler instabilite, santral sinir sistemi hastalıkları, sepsis) rahatsızlıklarının patogeneze katkıda bulunduğu hastalıklarda yararlı olabileceği görülmektedir (78). Kopeptin, endojen stres altında dolaşıma salınan bir biyobelirteç olarak, çeşitli hastalıkların teşhisinde, takibinde ve prognozunda potansiyel olarak ümit veren bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

2.10. 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 radikallerde mevcuttur (17, 18).

Oksijen ve azot kaynaklı meydana gelen aktif bileşikler aşağıdaki tablo-13'te özetlenmiştir.

Tablo-13: Oksijen ve azot kaynaklı meydana gelen aktif bileşikler

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 ⁻)

Reaktif oksidatif stres molekkülleri 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 molekküllerin 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, lipidperoksidasyonu, 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 (19-21). Serbest oksijenlerin elimine edilmesinde dolaşım sistemi özellikle kan çok önemlidir çünkü antioksidanları vücudun tamamına ulaştırır. Serbest demiri bağlayan transferrin ve seruloplazmin gibi zincir kırıcı özelliği olan antioksidanlar plazmada bulunmaktadır. Plazmada bulunan ürik asit, albümin ve askorbik asit total antioksidan düzeyinin %85'inden fazlasını oluşturur (22, 23).

Total antioksidan stres (TAS), serbest radikallere karşı organizmanın total antioksidan korunmasının göstergesidir. TAS düzeyinin ölçümü vücuttaki antioksidanların ayrı ayrı ölçümüne göre daha önemli ve kapsayıcı bilgi verdiği bildirilmiştir (24).

Oksidan ve antioksidan moleküllerin seviyelerini serumda ya da plazmada ölçen birçok yöntem bulunmaktadır. Fakat bu moleküllerin ayrı ayrı ölçmek zaman ve ekonomi açısından zorlayıcıdır. Bundan dolayı organizmada TAS ve TOS değerlerinin ölçümü daha pratik ve kolaydır (23, 86, 87). Bir örnekteki total antioksidan seviyesi, antioksidan aktivite (TAA), total antioksidan güç (TAOP), total antioksidan durum veya total antioksidan kapasite (TAC) olarak da belirtilmektedir (88-91).

3. MATERYAL VE METOD

Hastalardan ve sağlıklı gruplardan kan alınarak heparinli ve biyokimya tüplerine konuldu. Kanın alınmış olduğu biyokimya tüpü hızlıca buz dolu kap ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı ardından tüp 5000 rpm’de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüjden sonra süpernatant kısım olan plazma ependorf tüpüne alında ve çalışılma için -80 °C’ de saklandı. Çalışmamız için gerekli olan hasta sayısı ve serum toplandıktan sonra Elisa çalışmaları gerçekleştirildi.

3.1. TAS ölçümü (total antioksidan miktarı)

Toplam antioksidan ölçümleri, bir mikrolaka okuyucu sistemi (Varioskan Lux; Thermo Scientific) üzerinde marka ticari kitleri (Rel Assay Diagnostic Gaziantep) kullanılarak yapıldı. Kısaca, serbest radikal reaksiyonlar Fenton reaksiyonu ile başlatıldı ve dianisidil radikallerinin absorbe edilmesi ile monitörize edildi. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak 660 nm’de ölçülmüştür. Bu yöntem kullanılarak antioksidan etki, serbest dianisidil radikallerinin nispi miktarı olarak ölçüldü. Bu testin kesinliği yüksek doğruluğa sahiptir (<%3 hata oranı). Veriler mmol Trolox eşdeğeri/L olarak ifade edildi.

3.2. TOS ölçümü (total oksidatif miktarı)

Toplam antioksidan ölçümleri, bir mikrolaka okuyucu sistemi (Varioskan Lux; Thermo Scientific) üzerinde marka ticari kitleri (Rel Assay Diagnostic Gaziantep) kullanılarak yapıldı. Erel yöntemine göre Kısaca, numunede bulunan oksidanlar demir iyonu-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından artırılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol turuncu ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak (530 nm’de) ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L olarak ifade edilir.

3.3. OSI'nin hesaplanması (oksidatif stres indeksi)

OSI'yi hesaplamak için elde edilen TAS birimleri mmol/L'ye dönüştürüldü ve OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı: $\text{OSI (rastgele birim)} = \frac{\text{TOS (mmol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L)}}{\text{TAS (mmol Trolox eşdeğeri/L)}}$.

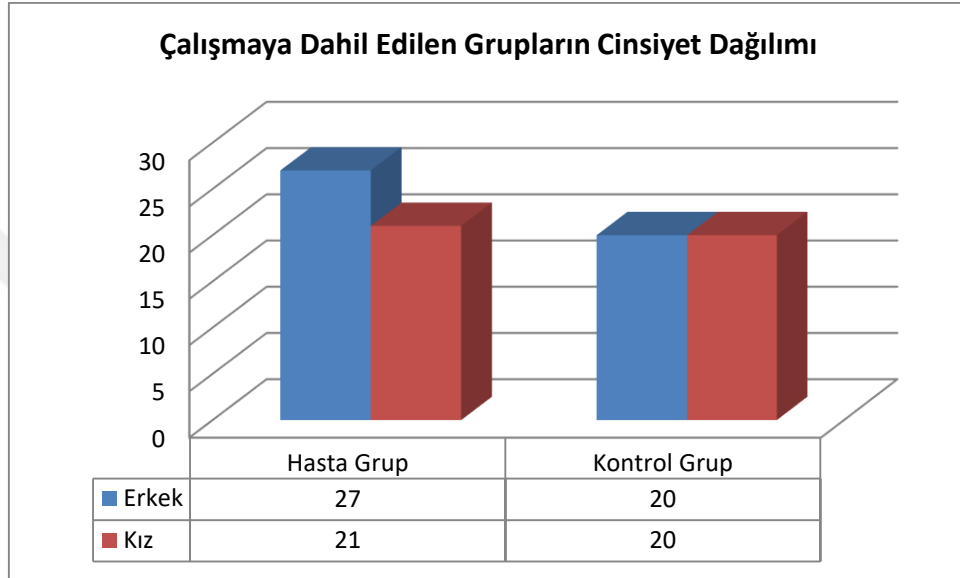
3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS sürüm 24.0 yazılımı (SPSS Inc.) kullanılarak yapıldı. Örnek boyutunu saptamak için G*Power v3.1.9.4 kullanılarak güç analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, medyan (minimum-maksimum), ortalama ve SD olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenler, verilerin dağılımına ve homojenliğine bağlı olarak Student's t-testi veya Mann Whitney U-testi ile analiz edildi. Parametreler arasındaki ilişkileri araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Spearman korelasyon analizi sonucunda korelasyon katsayısı (r) bulunmuştur. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

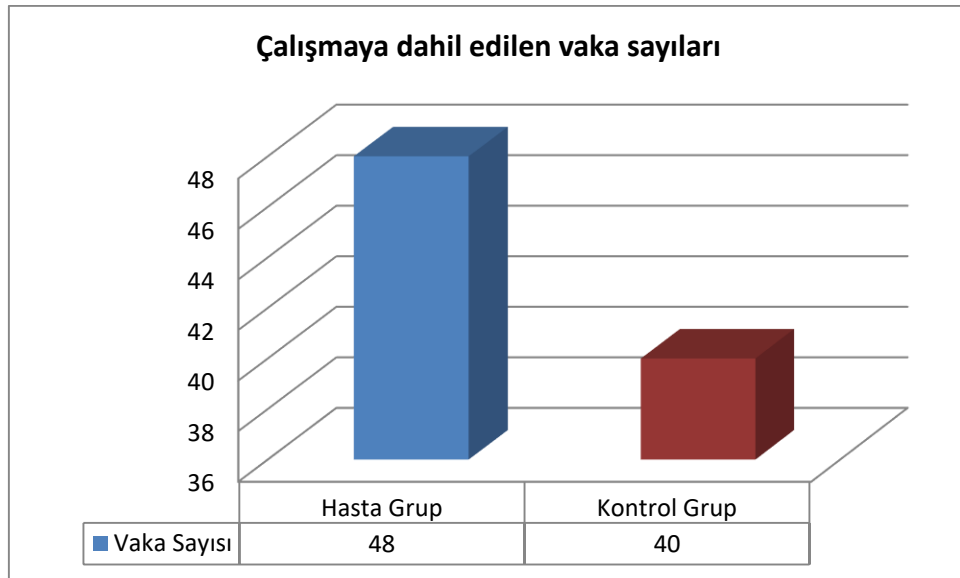


4. BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakımda perinatal asfiksi tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmamız kapsamında hasta grup ve sağlıklı kontrol grup olmak üzere iki grup mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu 27 erkek, 21 kız olmak üzere 48 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 20 erkek ve 20 kız hasta olmak üzere toplam 40 hastadan oluşmaktadır. Oksidatif yükün göstergesi olan OSİ indeksi TOS değerlerinin TAS değerlerine bölünmesiyle elde edilir. $OSI \text{ (Arbitrary Unit)} = (TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{eq/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox eq/L})$



Grafik-1: Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Cinsiyet Dağılımı

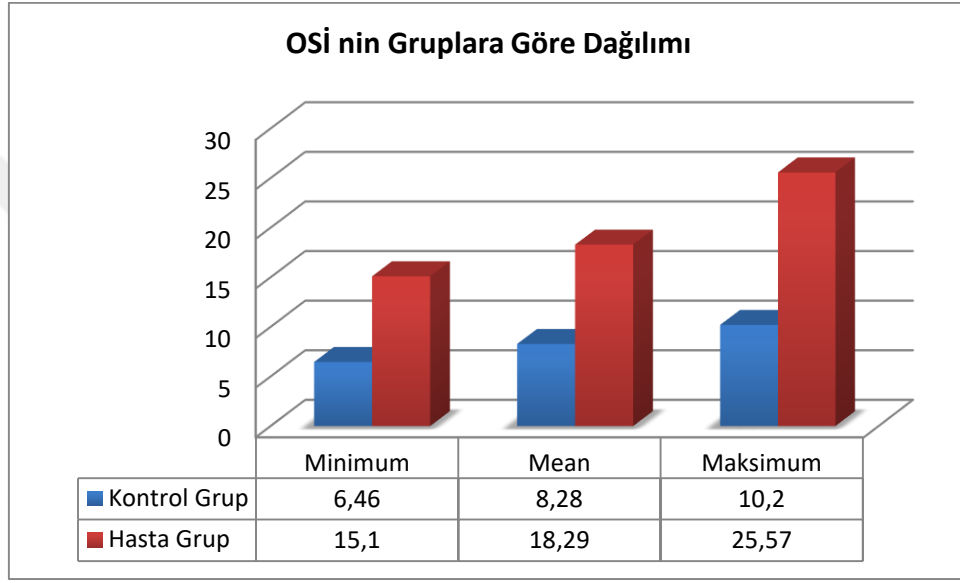


Grafik-2: Çalışmaya dahil edilen vaka sayıları

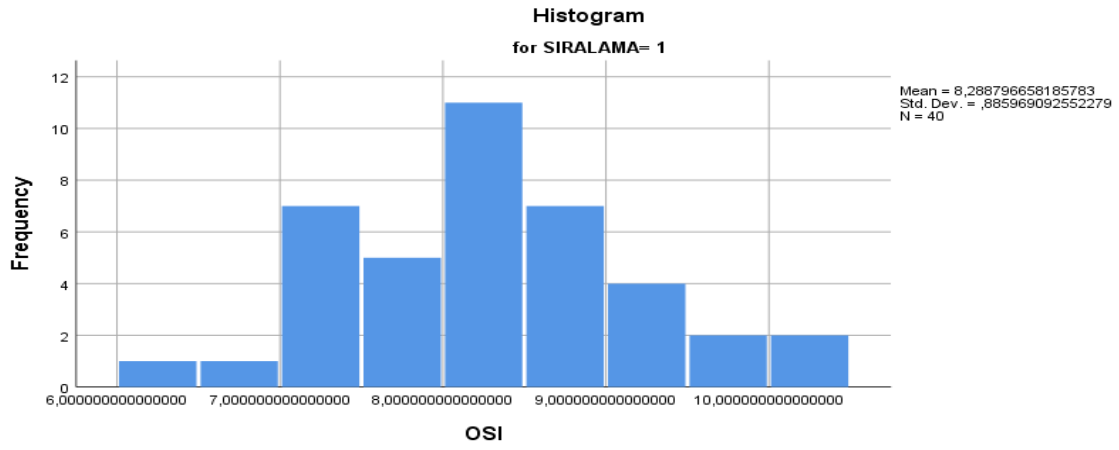
Tablo-14: OSİ İstatiksel veriler

Tanımlayıcı İstatistiksel Veriler

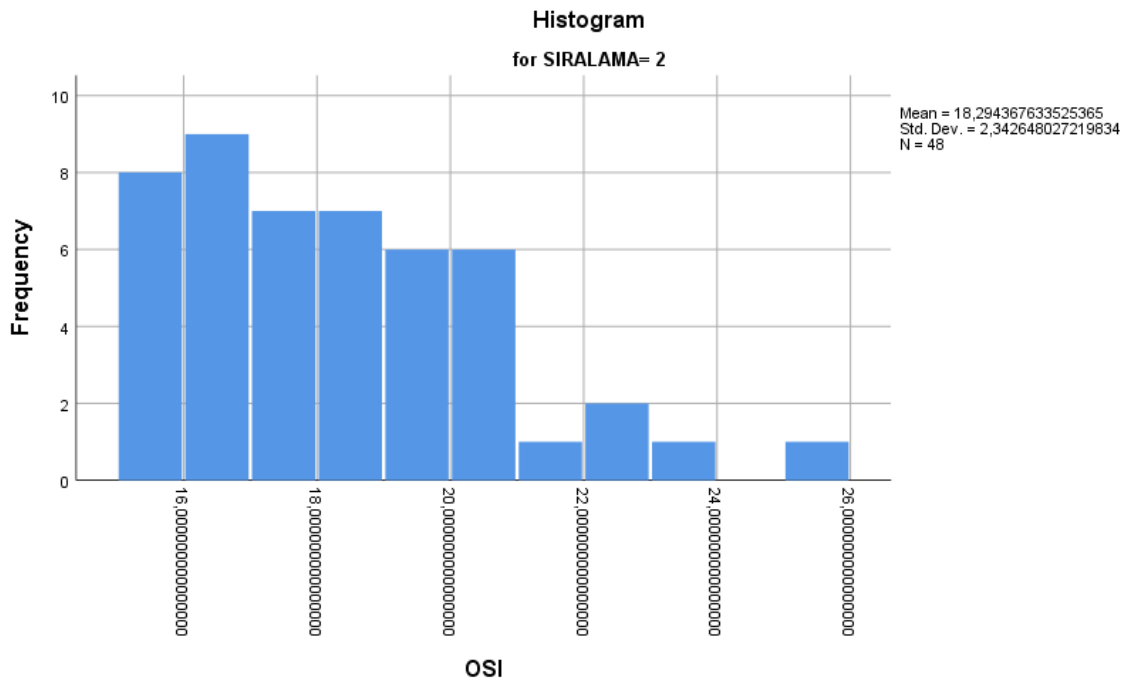
		N	Ortalama	Minimu m	Maximum	Standart Sapma	Standart Sapma Oranı	Hata
OSİ	Kontrol Grup	40	8,28	6,46	10,20	0,88	0,14	
	Hasta Grup	48	18,29	15,10	25,57	2,34	0,33	
Kopeptin (ng/ml)	Kontrol Grup	40	3,12	1,22	5,24	0,91	0,14	
	Hasta Grup	48	10,85	5,34	13,37	1,84	0,26	

**Grafik-3:** Osi'nin Gruplara Göre Dağılım Verileri

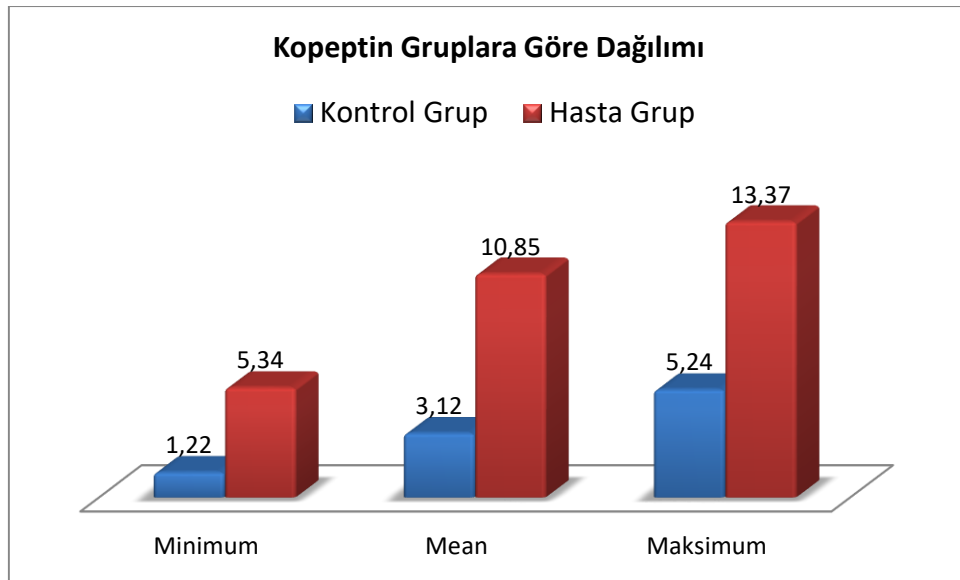
- ✓ OSİ hasta grupta minimum 15,1 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 25,57 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 18,29 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 2,34 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.
- ✓ OSİ kontrol grupta minimum 6,46 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 10,2 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 8,28 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 0,88 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.



Grafik 4: Kontrol Grubunun OSİ Histogramı



Grafik-5: Hasta Grubunun OSİ Histogramı



Grafik-6: Kopeptinin Gruplara Göre Dağılım Verileri

Kopeptin hasta grupta minimum 5,34 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 13,37 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 10,85 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 1,84 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Kopeptin kontrol grupta minimum 1,22 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 5,24 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 3,12 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 0,91 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Tablo-15: OSİ ve Kopeptinin Gruplara Göre İstatiksel Değerlendirilmesi

								95% Güven	
		F	Serbestlik	Standart	Standart	Sapma	Aralığı		
		Dağılım	Sig.	T Testi	Derecesi	P Değeri	Sapma	Hata Oranı	Düşük Yüksek
OSİ	Eşit	29,139	0,00	-25,5	86	0,000	-10,00	0,39	-10,78 -9,22
	Varyanslar								
	Eşit			-27,3	62,30	0,000	-10,00	0,36	-10,73 -9,27
Kopeptin	Olmayan								
	Varyanslar								
	Eşit	19,858	,000	-24,0	86	0,000	-7,73000	0,32	- -7,09
(ng/ml)	Varyanslar								8,36787
	Eşit			-25,4	71,32	0,000	-7,73000	0,30	- -7,12
	Olmayan								8,33508
	Varyanslar								

Osi ve kopeptin normallik analizlerinde $n>30$ olduğu için Kolmogorov testi yapıldı.

Tablo 16: OSİ ve Kopeptinin Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Verileri

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Hasta Sayısı	P değeri	Statistic	Hasta Sayısı	P Değeri
OSI	0,206	88	0,000	0,879	88	0,000
Kopeptin (ng/ml)	0,198	88	0,000	0,863	88	0,000

$p<0,05$ olduğu için 2 grupta normal dağılıma uymamaktadır bundan dolayı hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel analizin non parametrik testlerden mann-whitney testi yapıldı.

Tablo-17: OSİ ve Kopeptinin Mann-Whitney testi

	Sıralama	N	Sıra Numaralarının	
			Ortalamaları	Sıra Numaralarının Toplamı
OSI	Kontrol Grubu	40	20,50	820,00
	Vaka Grubu	48	64,50	3096,00
	Total	88		
Kopeptin (ng/ml)	Kontrol Grubu	40	20,50	820,00
	Vaka Grubu	48	64,50	3096,00
	Total	88		

	OSI	Kopeptin (ng/ml)
Mann-Whitney U	0,000	0,000
Wilcoxon W	820,000	820,000
Z	-8,045	-8,046
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,000

Vaka ve kontrol grupları arasında OSI ve Kopeptin değerlerini karşılaştırmaya yönelik yapılan analizde hasta ve kontrol grubu arasında fark olduğu görülmüştür ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2019 verilerine göre 5 yaş altı ölümlerin %47'sinin ilk 28 günde olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %33 lük kısmı ilk gün içinde, yaklaşık %75 lik kısmının ise ilk 1 hafta içinde olduğu rapor edilmiştir (28).

Dünya genelinde yılda 136 milyon bebek doğmakta ve 4 ile 9 milyon bebek PA'dan etkilenmekte olup 1 milyon yenidoğan PA nedeniyle ölmektedir. Hayatın ilk 28 günlük dönemini kapsayan yenidoğan döneminin ilk 1 hafta içerisindeki en çok ölüm sebebi PA'dır (5). DSÖ verilerine göre ise PA'ya bağlı ölümlerin sayısı yılda yaklaşık 900.000 olarak belirtilmiştir (6). PA görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir, sosyoekonomik düzeyi düşük, gelişmemiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir (3, 7).

Tüm hastalıklarda olduğu gibi HİE ve PA'da ilk amaç hastalıktan korunmaktır. Bu nedenle antenatal, perinatal ve postnatal takipler iyi yapılmalıdır. Riskli gebeliklerde doğum şekli ve doğum zamanına dikkat edilmelidir. İlk tedavi ve yaklaşım riskli gebeliklerde doğumhanede yeterli ve etkin resüsitasyon ile başlar. Türk Neonatoloji Derneği (TND) Doğum Salonu Rehberinde perinatal asfiksisinin ilk basamak tedavisinde gerek halinde resüsitasyon yapılması hastanın solunum ve dolaşım sistemlerinin stabilizasyonu sağlanması önerilmektedir (59). Perinatal asfiksi hastalarının çoğu beklenmedik ve önlenemez şekilde ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı tedavide çoğunlukla hasarın artışının önlenmesine yönelik gerekli bakımın sağlanması ve geri dönüşümsüz ikincil enerji yetersizliğinin başlangıcından önceki terapötik pencere dönemini hedef alan nöroprotektif tedaviler üzerine yoğunlaşmaktadır (29).

Klinik olarak stabillenmiş hastanın genel değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede; solunum sistemi muayenesi (zorlu solunum, solunum destek ihtiyacı..vs) kardiyolojik sistem muayenesi (bradikardi, asistoli, hipotansiyon..vs) ve nörolojik sistem muayenesi hızlıca yapılmalıdır (41).

Bazı hastalıklarda tanı ve prognoz hala çok zorlu ve zaman alıcı olmaktadır. Bundan dolayı klinisyenlere daha hızlı tedavi kararları vermede ve daha doğru prognostik değerlendirme yapmada yardımcı olmak için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu konuda yardımcı olabilecek ve yeni keşfedilen molekül Kopeptindir. Kopeptin AVP öncülünün stabil bir parçası olduğu bilinmektedir. Kopeptinin ölçümü, doğrudan rutin uygulamalarda belirlenemeyen AVP plazma konsantrasyonlarını güvenilir bir şekilde belirleme yöntemi gibi görülmektedir. Bu özellikle

vazopressinerjik sistemin primer (örneğin elektrolit rahatsızlıkları) veya sekonder (örneğin kardiyovasküler instabilite, santral sinir sistemi hastalıkları, sepsis) rahatsızlıklarının patogeneze katkıda bulunduğu hastalıklarda yararlı olabileceği görülmektedir (78). Kopeptin, endojen stres altında dolaşıma salınan bir biyobelirteç olarak, çeşitli hastalıkların teşhisinde, takibinde ve prognozunda potansiyel olarak ümit veren bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

Kopeptinin fizyolojik fonksiyonu uzun zamandır bilinmemektedir. Nörofizin II, AVP'nin hipotalamustan nörohipofize taşınmasında taşıyıcı rolü üstlenen bir protein olmasından dolayı kopeptinin prolaktin salgılatan bir faktör olarak etki gösterdiği düşünülmekteydi, ancak daha sonra yapılan araştırmalarda bu kabul görmedi (82, 83). Son zamanlarda kopeptin ile yapılan araştırmalarda kopeptinin farklı hastalıklarda tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir bunlara örnek olarak; akut miyokard enfarktüsü (AMI), dekompanse kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi (KOA), alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), akut dispne, sepsis, hemorajik ve septik şok, hiponatremi, vazodilatuar şok, diyabet insipidus, asidotik böbrek hastalığı, inme ve travmatik beyin hasarı gibi (84, 85)

Morgenthaler ve ark. 2008'de yapmış olduğu bir çalışmada fizyolojik kopeptin düzeyleri açlık durumunda ve egzersiz sonrasında AVP'ye benzer şekilde artış göstermiş, su içtikten sonra kopeptin seviyelerinin azaldığını bildirilmiştir (78). Szinnai ve ark. 2007'de insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada genel popülasyonda vazopressin ve kopeptin arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (79). Katan ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir araştırmada kopeptinin kandaki stabilitesinin yüksek olması nedeniyle stres seviyelerinin belirlenmesinde kortizolden daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (81).

2020 yılında Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada akut gastroenteritli hastalarda hastaneye başvuru esnasında ve tedavi edildikten sonra kopeptin düzeyi çalışılmış olup elde edilen veriler sonucunda kopeptin düzeyinin dehidratasyon derecesiyle anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

2012 yılından yapılan başka bir çalışmada Hoorn ve arkadaşları sıtma hastalarında serum kopeptin düzeyi çalışmış ve hiponatremik olan hastalardaki serum kopeptin düzeyinin normonatremik olan gruba göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca kopeptin ile CRP ve serum Na düzeyleri arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (92). Fenske ve ark. hiponatremisi olan 106 hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubunda, kopeptin seviyelerinin hipovolemik ve hipervolemik hiponatremisi olanlarda sağlıklı kontrollerden ve primer polidipsi

olanlardan daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmanın sonucunda hiponatremi etyolojisinde yer alan primer polidipsinin tanısında kopeptinin kullanılabileceği bildirilmiştir (93).

Kopeptinin son zamanlarda bir stres molekülü olduğu düşünülmektedir ve stres durumunda arttığını bildiren birçok çalışma mevcuttur. Katan ve ark. yapmış olduğu klinik bir çalışmada, hastaneye yatırılan hastalar (hospitalize olan grup, orta seviyeli stres grubu), cerrahi operasyon geçiren hastalar (yüksek seviyeli stres grubu) ve sağlıklı kontrol grubu bireylerini kapsayan çalışmada gruplar arasındaki kopeptin ve kortizol seviyeleri araştırılmıştır. Çalışmada kopeptin ve kortizol seviyelerinin korele olduğu bildirilmiş ve kopeptin düzeyinin cerrahi işlem uygulanan grup ve hospitalize olan grupta yükseldiği bildirilmiştir (81).

Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara paralel sonuçlar elde edilmiştir;

- ✓ Kopeptin hasta grupta minimum 5,34 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 13,37 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 10,85 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 1,84 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.
- ✓ Kopeptin kontrol grupta minimum 1,22 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 5,24 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 3,12 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 0,91 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucuna göre perinatal dönemde yoğun strese maruz kalan PA tanılı hastaların sağlıklı yenidoğanlara göre daha yüksek kopeptin düzeyine sahip olduğu görülmüştür.

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 ve bu dengesi etkileyen bilinen faktörler (total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) ve oxidative stress index (OSI)) mevcuttur. Bu bilgiler ışığında kendi çalışmamızda perinatal asfiksi tanılı hastalardaki oksidatif stress ile arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu amaç ile 48 perinatal asfiksi hastası ile 40 sağlıklı grup arasındaki oksidatif stress ilişkisini araştırdık. Çalışmamızın sonucunda OSI değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

2016'da ülkemizde Öztaş ve ark. yaptığı bir çalışmada preeklampsi nedenli perinatal morbiditeleri kapsayan ve oksidatif stres belirteçleri ile ilgili yapılan bir çalışmada TAS ve TOS çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda oksidatif stresin, plasenta ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (94). Anne serumunda artmış olarak gösterilen TAS ve TOS düzeylerinin şiddetli preeklampsi ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur.

Yiğenoğlu ve ark. 2011’de Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü isimli çalışmasında tekrarlayan gebelik kaybı etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünün ortaya konulabilmesi amacıyla tekrarlayan gebelik kaybı ile izlenen ve izlenmeyen gebelerde TOS, TAS ve OSI araştırılmıştır. Aynı partner ile oluşan ardışık 3 veya daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan abortusla sonuçlanması tekrarlayan gebelik kaybı olarak tanımlanmıştır. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları hikâyesi bulunan ve rutin incelemelerinde patoloji saptanmayan, ilk trimester gebeliği bulunan 30 gebe hasta grubunu oluştururken, hiç abortus hikâyesi bulunmayan ilk trimester gebeliği bulunan 30 multipar gebe kontrol grubunu oluşturmuştur. Hasta grubunda TAS, TOS ve OSI değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (94, 95).

Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara paralel sonuçlar elde edilmiştir;

- ✓ OSI hasta grupta minimum 15,1 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 25,57 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 18,29 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 2,34 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.
- ✓ OSI kontrol grupta minimum 6,46 $\mu\text{mol/L}$ maksimum 10,2 $\mu\text{mol/L}$ ortalama 8,28 $\mu\text{mol/L}$ ve standart sapma oranı 0,88 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda perinatal dönemde yoğun strese maruz kalan PA tanılı hastaların sağlıklı yenidoğanlara göre daha yüksek OSI düzeyine sahip olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Perinatal asfiksi günümüzde sık karşılaşılan mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Perinatal asfiksini meydana gelmesinde gerek antenatal gerekse postnatal birçok sebep olduğu bilinmektedir ve bu konuda birçok araştırma mevcuttur. Perinatal asfiksi tanısı almış bir bebeğin takibi, tedavisi kadar önem teşkil etmektedir. Bizim çalışmamızda perinatal asfiksi tanılı hastaların yoğun strese maruz kalmasına bağlı olarak TAS-TOS ve Kopeptin düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması incelenmiştir ve perinatal asfikside TAS-TOS ve kopeptin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda yüksek bulunan iki parametrenin perinatal asfiksi tanılı hastaların takibinden kullanılabileceği düşünülmüştür ancak bu bulguların daha geniş prospektif çalışmalar ile doğrulanıp desteklenmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Tekin NJPD. Perinatal asfiksini önlenmesi ve yönetimi. 2011;19(1):36-9.
2. Hakobyan M, Dijkman KP, Laroche S, Naulaers G, Rijken M, Steiner K, et al. Outcome of infants with therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia and early-onset sepsis. 2019;115(2):127-33.
3. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 1987;
4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics: Saunders Philadelphia; 2004;
5. Aslan H. Yenidoğan asfiksi tanısıyla terapötik hipotermi tedavisini alan bebeklerin demografik özellikleri, MRG bulguları ve AEEG bulgularının retrospektif olarak araştırılması. 2020;
6. <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/newborn-health/perinatal-asphyxia>. World Health Organization(WHO) . (2021, Eylül 27). Perinatal Asphyxia. World Health Organization(WHO) (2021, Eylül 27) Perinatal Asphyxia. 2021;
7. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi NJEhd. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. 2010;86(6):329-38.
8. Gebregziabher GT, Hadgu FB, Abebe HTJijop. Prevalence and associated factors of perinatal asphyxia in neonates admitted to ayder comprehensive specialized hospital, Northern Ethiopia: a cross-sectional study. 2020;
9. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker AJP. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. 2007;119(4):837-42.
10. Holmes CL, Landry DW, Granton JTJCC. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1–receptor physiology. 2003;7(6):1-8.
11. Holmes CL, Landry DW, Granton JTJCC. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 2–clinical physiology. 2003;8(1):1-9.
12. De Bree F, Burbach JJC, neurobiology m. Structure–function relationships of the vasopressin prohormone domains. 1998;18(2):173-91.
13. Bichet D, Arthus M, Barjon J, Lonergan M, Kortas CJTJoci. Human platelet fraction arginine-vasopressin. Potential physiological role. 1987;79(3):881-7.
14. Łukaszyk E, Małyszko JJAims. Copeptin: pathophysiology and potential clinical impact. 2015;60(2):335-41.

15. Yalçın Yılmaz D. Migrenli hastalarda kopeptin düzeyinin hastalığın tanı ve prognozadaki yeri. 2019;
16. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann AJCc. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. 2006;52(1):112-9.
17. Kehrer JPJNaihh, disease. Free radicals in biology: sources, reactivities, and roles in the etiology of human diseases. 1994:25-62.
18. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayıroğlu FJVSBD. Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. 1995;1(2):137-42.
19. Pisoschi AM, Pop AJEjomc. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. 2015;97:55-74.
20. Şeyhanoğlu AS. HIV hastalarında prolidase, paraxonase, oksidatif status (tas, tos) enzimlerinin incelenmesi. 2018;
21. Balık AR. Androjenetik Alopesi Olan Hastalarda NF Kappa B, TNF-alfa, TGF-beta, Tioredoksin, Nitrik Oksit, Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS) Düzeyleri ve Tiyo Disülfid Homeostazisinin Araştırılması: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019;
22. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DPJSr. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. 1998;32(1):1-8.
23. 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.
24. 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.
25. Kliegman RMJpE. Hypoxic ischemic encephalopathy. Nelson Textbook Of Pediatrics Vol 1 IN: Nervous System Disorders. 2016;99(5):834-42.
26. Nelson KB, Leviton AJAjdodoc. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? 1991;145(11):1325-31.
27. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. Pediatrics. 2014;133(5):1482-8.
28. Organization Whojmw hogwh. Newborns: improving survival and well-being. 2020;
29. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs: McGraw-Hill Education Medical New York; 2013;
30. Hansen AR, Soul JSJMoNc. 55 Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. 2012:711-2.

31. Safari S, Hamrah MPJE. Epidemiology and related risk factors of preterm labor as an obstetrics emergency. 2017;5(1):
32. McGuire WJBce. Perinatal asphyxia. 2007;
33. Volpe JJ. Neurology of the newborn E-book. 2008;
34. Rivkin MJ, Volpe JJ, editors. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Seminars in Neurology; by Thieme Medical Publishers, Inc 1993;
35. Calvert JW, Zhang JHJNr. Pathophysiology of an hypoxic–ischemic insult during the perinatal period. 2005;27(3):246-60.
36. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJJAon. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. 2011;69(5):743-58.
37. Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN, Valk J. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. Neuropediatrics. 2000;31(3):128-36.
38. Kasdorf E, Engel M, Heier L, Perlman JMJPn. Therapeutic hypothermia in neonates and selective hippocampal injury on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. 2014;51(1):104-8.
39. Kinney HC, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: neuropathology. Volpe's neurology of the Newborn: Elsevier; 2018; 484-99.
40. Kartal Gapaoridlk, EAHtçİ. Gül A. Perinatal Asfiksili Olguların Retrospektif İncelenmesi. Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesinde tez çalışması İstanbul 2005;
41. Inder TE, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. Volpe's neurology of the newborn: Elsevier; 2018; 510-63.
42. Lista G, Pogliani L, Fontana P, Castoldi F, Compagnoni GJld. Cardiovascular and respiratory status in mechanically ventilated asphyxiated term infants: comparison between hypothermic and control group. 2004;1: 3-4.
43. 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. 2009;94(4):260-4.
44. Boutaybi N, Steggerda S, Smits-Wintjens V, van Zwet E, Walther F, Lopriore EJV. Early-onset thrombocytopenia in near-term and term infants with perinatal asphyxia. 2014;106(4):361-7.

45. McIntyre S, Nelson K, Mulkey SB, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N, et al., editors. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; Elsevier 2021;
46. Obstetricians ACo, Gynecologists, Pediatrics AAo. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome: American Academy of Pediatrics; 2014;
47. Karlo J, Bhat BV, Koner B, Adhisivam BJTJoP. Evaluation of renal function in term babies with perinatal asphyxia. 2014;81(3):243-7.
48. Treiber M, Gorenjak M, Pecovnik Balon BJTA, Dialysis. Serum Cystatin-C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Newborn After Perinatal Hypoxia/Asphyxia. 2014;18(1):57-67.
49. Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, Laptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CRJTJop. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. 2014;164(3):468-74.
50. Risso FM, Serpero LD, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Frulio R, Michetti F, et al. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentrations. 2012;413(1-2):150-3.
51. Çeltik C, Acunaş B, Öner N, Pala ÖJB, Development. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. 2004;26(6):398-402.
52. Van Rooij L, Toet M, Osredkar D, Van Huffelen A, Groenendaal F, De Vries LJAoDiC-F, et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. 2005;90(3):245-51.
53. Shany E, Khvatskin S, Golan A, Karplus MJPN. Amplitude-integrated electroencephalography: a tool for monitoring silent seizures in neonates. 2006;34(3):194-9.
54. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh SJEjopn. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. 2012;16(2):118-25.
55. Sarnat HB, Sarnat MSJAon. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. 1976;33(10):696-705.
56. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JMJP. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. 2003;111(2):351-7.
57. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. 2005;353(15):1574-84.

58. Barnett CP, Perlman M, Ekert PGJP. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective. 1997;99(6):797-9.
59. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu AJEAnotw-cudsyd. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi. 2016;
60. Agarwal P, Shankaran S, Laptook AR, Chowdhury D, Lakshminrusimha S, Bonifacio SL, et al. Outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy and persistent pulmonary hypertension of the newborn: results from three NICHD studies. 2021;41(3):502-11.
61. Van Den Broek MP, Van Straaten HL, Huitema AD, Egberts T, Toet MC, De Vries LS, et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. 2015;107(2):150-6.
62. Wu Y, Nordli D, Weisman L, Dashe JJUW, MA: UpToDate Inc. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. 2014;
63. Groenendaal F, van Bel FJMRUAahwuccp-a-i-t-a-l-p-iAJ. Perinatal asphyxia in term and late preterm infants. 2020;
64. Diederens CM, van Bel F, Groenendaal FJTH, Management T. Complications during therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia: a comparison with trial data. 2018;8(4):211-5.
65. McBride MC, Laroia N, Guillet RJN. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. 2000;55(4):506-14.
66. Akisu M, Kumral A, Canpolat FEJTAoPTPA. Turkish neonatal society guideline on neonatal encephalopathy. 2018;53(Suppl 1):32-3.
67. Evans DJ, Levene M, Tsakmakis MJCDoSr. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. 2007; (3):
68. http://www.neonatology.org.tr/wpcontent/uploads/2020/04/neonatal_ensefalopati_rehberi.pdf. 2018;
69. Wood T, Thoresen M, editors. Physiological responses to hypothermia. Seminars in fetal and neonatal medicine; 2015;
70. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis PJPR. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. 2005;58(2):385-6.
71. Fetus Co, Pediatrics NJ. Hypothermia and neonatal encephalopathy. 2014;133(6):1146-50.
72. Thoresen M, Whitelaw AJP. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. 2000;106(1):92-9.

73. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PGJCDosr. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. 2013; (1):
74. Zhong J, Zhao L, Du Y, Wei G, Yao W-G, Lee W-HJNr. Delayed IGF-1 treatment reduced long-term hypoxia–ischemia-induced brain damage and improved behavior recovery of immature rats. 2009;31(5):483-9.
75. Nijboer CH, Heijnen CJ, Van Der Kooij MA, Zijlstra J, Van Velthoven CT, Culmsee C, et al. Targeting the p53 pathway to protect the neonatal ischemic brain. 2011;70(2):255-64.
76. Bonestroo HJ, Nijboer CH, Van Velthoven CT, Van Bel F, Heijnen CJJDn. The neonatal brain is not protected by osteopontin peptide treatment after hypoxia-ischemia. 2015;37(2):142-52.
77. Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. 2015;135(3):624-34.
78. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MWJTie, metabolism. Copeptin: clinical use of a new biomarker. 2008;19(2):43-9.
79. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Muller B, Keller U, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. 2007;92(10):3973-8.
80. Roussel R, Fezeu L, Marre M, Velho G, Fumeron F, Jungers P, et al. Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. 2014;99(12):4656-63.
81. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. 2008;29(3):341-6.
82. Nagy G, Mulchahey JJ, Smyth DG, Neill JDJB, communications br. The glycopeptide moiety of vasopressin-neurophysin precursor is neurohypophysial prolactin releasing factor. 1988;151(1):524-9.
83. Hyde JF, North WG, Ben-Jonathan NJE. The vasopressin-associated glycopeptide is not a prolactin-releasing factor: studies with lactating Brattleboro rats. 1989;125(1):35-40.
84. Katan M, Müller B, Christ-Crain MJCC. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. 2008;12(2):1-2.
85. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NGJBm. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. 2012;10(1):1-6.

86. 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.
87. Erel OJCb. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. 2004;37(2):112-9.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Hoorn EJ, van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, de Rijke YB, Koelewijn R, van Hellemond JJ, et al. Hyponatraemia in imported malaria: the pathophysiological role of vasopressin. 2012;11:1-8.
93. Fenske W, Stork S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio BJTJoCE, et al. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. 2009;94(1):123-9
94. 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.
95. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. 1988;319(4):189-94.

ASFİKSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **14**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİ KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **7**

2

dspace.gazi.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **2**

3

abakus.inonu.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

5

abakus.inonu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

6

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

tez.sdu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

9

openaccess.bezmialem.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

10	www.thieme-connect.de İnternet Kaynağı	<% 1
11	YİĞENOĞLU, Özgür, UĞUR, Mete Gürol, ÖZTÜRK, Ebru, BALAT, Özcan and EREL, Özcan. "Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü", TÜBİTAK, 2011. Yayın	<% 1
12	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
14	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
15	acikerisim.akdeniz.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	Colín Cabrera Karina Janeth. "Resultados maternos y neonatales en pacientes sometidas a cerclaje, con diagnóstico de incompetencia ístmico cervical en el Hospital	<% 1