



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**UMBİLİKAL KORD KANINDAKİ BİYOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİN (CK-MB, NT-PROBNP, TROPONİN VE
S100B) PERİNATAL ASFİKSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANIMI**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. KÜBRA IRMAK

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. RIZA MADAZLI**

İSTANBUL 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin bu safhasına kadar yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasının her aşamasında katkılarından, bilgi ve deneyiminden faydalandığım sayın hocam **Prof. Dr. Rıza MADAZLI**'ya, ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Semih KALELİ**'nin şahsında tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı ve ağabeyim olduğu için **Prof. Dr. Coşkun YORULMAZ**'a, ihtisasım süresince birlikte olduğum ve pek çok şeyi paylaştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, çalışmamda yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar teknisyenlerine ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Cerrahpaşa Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı benim için vazgeçilmez kılan **Prof. Dr. Mehmet İDİL**'e ve Ebe **Semra ERTEN**'e, bana asistanlığım boyunca ablalık yapan Ebe **Nalan YILMAZ**'a ve Ebe **Mukaddes YURT**'a, kardeşim olarak nitelendirdiğim değerli asistan arkadaşlarım **Dr. S. Şükrü ÇEBİ**'ye, **Dr. Tuğba KOLOMUÇ**'a, **Dr. Nevin YILMAZ**'a, **Dr. Zahid Mammadov**'a, **Dr. Gizem KAVAL**'a ve canım ağabeyim **Op. Dr. Onur GÜRALP**'e ve ablam **Dr. Berna ASLAN**'a, bana her konuda önderlik yapan, mesleki gelişimimde çok büyük katkıları olan anabilim dalı baş asistanlarımız; **Doç. Dr. Abdullah TÜTEN**'e, **Op. Dr. Mahmut ÖNCÜL**'e, **Op. Dr. A. Serdar AÇIKGÖZ**'e, kadın hastalıkları ve doğum kliniğimizin ablası, sultanımız **Prof. Dr. Pelin ÖCAL**'a ve kendisine Rıza hocam ile birlikte büyük bir paragraf açmak istediğim; asistanı olmaktan gurur duyduğum, her sıkıntıda yardımcı olan, hoca sıfatının altını tamamen dolduran, annemin dilinden düşmeyen **Prof. Dr. Fuat DEMİRKİRAN**'a teşekkürü can-ı gönülden bir borç bilirim. İyi ki sizleri tanımışım.

Bugünlerime gelmemde en büyük pay sahibi olan **IRMAK** ailesine; özellikle de bu uzmanlığımı armağan ettiğim canım annem ve babama, maddi manevi her türlü desteği sağlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kübra IRMAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Etiyoloji	3
2.3. İnsidans	5
2.4. Patogenez	5
2.4.1. Asfikside hücre içi metabolik olaylar ve reperfüzyon hasarı	6
2.5. Fetal İzlem ve Perinatal Asfikside Tanı Yöntemleri	11
2.5.1. Tarihçe	11
2.5.2. Antenatal Dönemde Fetal İyilik ve Takip.....	13
2.5.3. İntrapartum Fetal İzlem	15
2.5.4. Postpartum Değerlendirme	23
2.6. Perinatal asfikside kardiyak etkilenme	28
2.7. Biyokimyasal markerler.....	29
2.7.1. Natriüretik Peptidler	29
2.7.2. Troponinler	31
2.7.2.1. Kardiyak Troponin T	31
2.7.2.2. Kardiyak Troponin I	32

2.7.3. KKMB	33
2.7.4. S100-B	34
3. MATERYAL VE METOD.....	35
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

- ATP** : Adenozin trifosfat
- Ca** : Kalsiyum
- DA** : Duktus arteriozus
- DV** : Duktus venozus
- DNA** : Deoksiribonükleik asit
- EAA** : Eksitatör aminoasit
- EFM** : Elektronik fetal monitörizasyon
- FAST** : Fetal akustik stimülasyon testi
- FBP** : Fetal biyofizik profil
- FKH** : Fetal kalp hızı
- FO** : Foramen ovale
- Hİ** : Hipoksik iskemik
- Hb** : Hemoglobin
- IGF-1** : 'Insuline like growth factor'
- HCO₃** : Bikarbonat
- K⁺** : Potasyum
- Na⁺** : Sodyum
- NMDA**: N-metil-D-aspartat
- NOS** : Nitrik oksit sentetaz
- NST** : Non stres test
- O₂** : Oksijen
- PAF** : Platelet aktive edici faktör
- SSS** : Santral sinir sistemi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Perinatal asfiksidede etiyojidi(1).....	4
Tablo 2. Perinatal asfiksidede etiyojidi(2).....	4
Tablo 3. Fetal Distresin Perinatal Tanı Yöntemleri.....	12
Tablo 4. Fetal Biyofizik Profil Skorlaması.....	14
Tablo 5. Fetal Taşikardi Nedenleri	17
Tablo 6. Azalmış fetal kalp atım hızı variabilitesi nedenleri	19
Tablo 7. Variabl deselerasyonlar ve intrapartum olaylarla ilişkileri	21
Tablo 8. Apgar skorldama sistemi	24
Tablo 9. Umbilikal Kord Normal Değerleri	26
Tablo 10. Asfiksi sonrası vücut sıvılarında S100B konsantrasyonları	34
Tablo 11. Çalışma grupların özellikleri (P<0,05: Anlamlı).....	39
Tablo 12. Çalışma grubunun APGAR skorları ve Kordon Kan Gazı değerlerinin dağılımı (P<0,05: Anlamlı).....	39
Tablo 13. Kardiyotokografi değerlendirmelerine göre gruplar arası dağılım.....	40
Tablo 14. Gruplar arası Biyokimyasal Belirteçlerin Dağılımları	40
Tablo 15. Fetal Distress ve kontrol olgularında Biyokimyasal belirteçlerin umbilikal kord kan gazı ve Apgar skoru ile ilişkisi	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipoksik iskemik hasara sekonder nöronal hasarın mekanizması	7
Şekil 2. Erken deselerasyon (a) özelliği (b) örnek	20
Şekil 3. Geç deselerasyon	20
Şekil 4. Variabl deselerasyon.....	21
Şekil 5. Uzamış deselerasyon	22
Şekil 6. BNP ve NT-ProBNP'nin sentezi ve aminoasit yapısı	30
Şekil 7: Fetal Umbilikal Kord Biyokimyasal Belirteçleri ile Kardiyotokografi sınıfları arasında korelasyonu gösteren grafikler	41



ÖZET

Giriş:

Yeni doğanlarda (özellikle miadında ve konjenital anomali olmayanlarda) en önemli ölüm nedeni hipoksidir. Yeni doğanın iyilik halinin değerlendirilmesinde altın standart APGAR skoru ve fetal umbilikal kord kan gazlarının analizidir. Düşük APGAR skoru doğum ağırlığı ile ters ilişkili olmakla birlikte, mortaliteyi ve morbiditeyi değerlendirmedeki etkisi sınırlıdır. Bu nedenle düşük APGAR skorunun asfiksi tanısında yalnız başına kullanılması uygun değildir. Umbilikal kord gaz analizi sonuçlarının yorumlanmasında ise asfiktik bebekte pH<7.0 olması ve anaerobik metabolizma ile doku hasarına bağlı laktatta yükselme beklenir. Doğum sonrası resusitasyon gibi bazı zorunlu müdahaleler bu parametrelerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Son yıllarda asfiksiyi değerlendirmede yeni doku-spesifik biyokimyasal hasar belirteçleri umbilikal kord kanında çalışılmıştır. Bunların arasında kreatin kinaz (CK), kardiyak troponin T (cTnT), N-terminal(NT)-pro-B-tip natriüretik peptit (proBNP) , S100B molekülü yer almaktadır. Türkiye de bu parametrelerin klinik uygulamada çok nadiren, medikolegal değerlendirmede ise hiç kullanılmadığı bilinmektedir.

Materyal-Metot:

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik kurul başkanlığından onay alındıktan sonra 6 Kasım 2014-31 Temmuz 2015 tarihleri arasında prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Toplam 60 fetal distress tanısı almış gebe ve 55 sağlıklı gebelik çalışmaya dahil edildi. Fetal konjenital malformasyonu olan olgular, çoğul gebelik olguları ve IVF tedavisi sonucu oluşmuş gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Doğum servisine doğum için yatırılmış olgularda kardiyotokografik değerlendirme sonucu fetal distress tespit edilen vakalardan, doğum sonrası apgar değerlendirmeleri, umbilikal arter ve ven kan gazı çalışmaları toplandı. Ayrıca Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların umbilikal kordonlarından 5 ml kan non-heparinize tüplere alındı. Santrifüje edildi. -80 °C'de saklandı.

BULGULAR

Fetal Distress tanısı ile doğumu gerçekleştirilen bebekler ile kontrol grubu arasında Umbilikal Arter ve Ven pH'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

($P < 0,001$). Doğum sonrası çocuk hekimleri tarafından değerlendirilen 1. ve 5. dakika Apgar skorlarında da Fetal distress olgularında anlamlı olarak düşük skor bulundu ($P < 0,001$). Bu Fetal distress olgularının ön tanısının doğruluğunu gösterir nitelikteydi. Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için APGAR skoru ve kord kan gazı incelendiğinde 1. Dakika APGAR skoru 5'in altı ve 5. dakika APGAR'ı 6 ve altında olduğunda ve $pH < 7,15$ olduğunda S100B, Troponin T ve NT-Pro BNP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ($p < 0,05$).

SONUÇ

S100B, Troponin, NT ProBNP, CK-MB esas olarak umbilikal kord pH değerlerine ek olarak perinatal süreçte yeni doğanın iskemik-asfiktik bir duruma maruz kalıp kalmadığının tanısında faydalı olabileceğini görmekteyiz. Çünkü son yıllarda özellikle ilerleyen aylarda veya yıllarda ortaya çıkan serebral palsili çocuklarda, geriye dönük olarak perinatal sürecin seyri ve belki de olabilecek adli/tıbbi durumlarda yardımcı olması açısından umbilikal kord S100B, Troponin, NT ProBNP, CK-MB değerlerinin ölçülerek kayda alınması yararlı olabilecektir

Anahtar Kelimeler

Fetal Distress, Biyokimyasal Belirteçler, Umbilikal kord kanı, Perinatal Asfiksi, S100B,

ABSTRACT

Introduction

The most important neonatal (especially in term pregnancies without any congenital anomaly) mortality etiology is hypoxia. The gold standard in estimation of neonatal well-being is APGAR score and umbilical cord gas analyzes. Low apgar score is adversely correlated with birth weight and it has limited effect on mortality and morbidity estimation. Thus, the isolated use of low APGAR score in diagnosis of asphyxia is inappropriate. In asphyctic newborns, umbilical cord gas analyze results expected to show $pH < 7$ and high lactate levels due to tissue damage with anaerobic metabolism.

Inevitable interventions such as postnatal resuscitation restrict the use of these parameters. Recently, new tissue specific biochemical markers are studied in umbilical cord blood. Among them creatinine kinase MB (CK-MB), cardiac troponin-T (cTnT), N-terminal (NT) pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) and S 100B molecule are listed. In Turkey these parameters are rarely used in clinical practice and has not been used in medicolegal assesment.

Materials and Methods

Our research is planned to be carried out as a prospective case-control study during november,6-2014 and July,31-2015 after Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Ethical Board approval. Totally 60 pregnancy cases with fetal distress and 55 cases of healthy pregnancy are included into the study. Exclusion criteria for the study were: congenital malformation cases, ART pregnancies and multifetal pregnancies. APGAR score evaluation and umbilical cord gas analyzes carried out in the cases of fetal distress diagnosed via cardiotocography. Umbilical blood was taken into non heparinized tubes, centrifuged and stored in $-80^{\circ} C$.

Results

There was Statistically significant difference in umbilical blood pH results between fetal distress cases and control group ($p < 0.001$). It shows the correct prediagnosis of fetal distress cases.

Umbilical cord blood S100B, troponine T, and NT proBNP were detected in statistically significant high levels in the cases with APGAR score of <5 (first minute) and <6 (5th minute), pH<7.15 (p<0.05)

Conclusion

Our study revealed that, S100B, troponine T, NT proBNP and CK-MB levels with umbilical artery pH levels are successfully used in detection of ischemic-asphyctic condition.

Key words

Fetal distress, biochemical markers, umbilical cord blood, perinatal asphyxia, S100B

1.GİRİŞ

Modern obstetrikte, perinatal morbidite ve mortalitenin önlenmesi amacıyla hem maternal hem de fetal tanı ve tedavi modalitelerinin incelenmesi ve gelişmesi son zamanlarda önemli araştırmalara konu olmaktadır. Buradaki temel amaç, doğum sırasında bebeği asfiksiden korumak, böylece kalıcı nörolojik bozuklukların oluşmasını engellemektir. Perinatal ve erken yeni doğan döneminde morbidite ve mortalitenin en önemli ve sık nedenlerinden birisi de perinatal asfiksi ve hipoksidir, [1, 2] Perinatal asfiksi, fetusun veya yeni doğanın, intrauterin dönemde, doğum sırasında yada doğum sonrası, pulmoner ve plasental gaz değişiminin azalması sonucu asfiksi ve hiperkapni ile beliren, oksijensizliğe maruz kalışı olarak tanımlanabilir [1]

İlk defa Winokel 1893 yılında fetal distressin tespiti için fetal kalp hızını (FKH) oskülte ederek fetal durum hakkında bilgi edinmeye çalışmıştır [3] . Yine yeni doğanın resusitasyona olan ihtiyacını belirlemek için 1953 yılında Dr. Virginia Apgar kendi adıyla anılan bir skorlama sistemi geliştirmiştir[4, 5] Kubli ve ark. 1972 yılında UA kanı pH değerinin infantın resusitasyon ihtiyacını belirlemede yararlı bir parametre olduğunu belirtmişlerdir [6] Hon 1963 yılında fetusun saçlı derisine tatbik ettiği elektrotlarla kalp aksiyon akımlarını almayı ve bu yoldan FKH'nın sürekli yazdırılmasını başarmıştır [7]

Perinatal asfiksinin antepartum tanısında; non-stres test, kontraksiyon stres test, fetal biyofizik profil skorlaması (FBP), ultrasonografi ve doppler incelemeleri, fetal akustik stimulasyon testi, amniotik sıvı indeksi ve kordosentez, intrapartum değerlendirilmede; intrapartum elektronik fetal monitörizasyon (EFM), fetal skalp pH'sının değerlendirilmesi, amnios sıvısında mekonyum ve fetal pulse oksimetre, neonatal dönemde;Apgar skorlama sistemi ve fetal asit-baz değerlerinin ölçümü gibi yöntemler kullanılmakla birlikte, bugün için en değerli yöntem umbilikal kord kan gazlarının tespiti ile fetal ve neonatal asit-baz dengesinin değerlendirilmesidir [5]

Subklinik asfiksiyi tanımlayabilmek, asfiksi tanısının konulmasında gözlemci hatasını ortadan kaldırabilmek, postpartum letarjiyi doğum 2 travmasından ayırt edebilmek için objektif testlerle perinatal asfiksiyi ve yeni doğanın durumunu ortaya koyarak, yeni doğan bakımına ihtiyaç duyabilecek olguları netleştirmek gerekmektedir. Bu amaçla umbilikal arter(UA) kan gazlarının ve pH'sının ölçülmesi gerekmekte ve

bunlarla birlikte bizim bu çalışmamıza esas olan Umbilikal kord kanındaki biyokimyasal belirteçlerin (CK-MB, NT-ProBNP, Troponin ve S100B) düzeyleri belirlenerek, yeni doğanın ne kadar ciddi asfiksiye maruz kaldığını belirleyerek, yönetim buna göre şekillenmelidir.

Çalışmamızda neonatal iyiliğin değerlendirilmesinde ve hipoksiasidozun tespitinde asfiksini perinatal dönemde yeni doğana olan etkisinin belirlenmesinde Umbilikal kord kanındaki biyokimyasal belirteçlerin (CK-MB, NT-ProBNP, Troponin ve S100B) seviyelerinin tanı koymada ve tutum belirlemede etkinliğini ortaya koymaya çalıştık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kelime anlamı olarak asfiksi, ‘nabızsızlık’ anlamındadır. Anlam olarak ‘hipoksi’ parsiel oksijen azlığı iken, ‘iskemi’ ise, dokuda kan akımının azalması olarak tanımlanmaktadır. ‘Asfiksi’ ise hem hipoksi hem de iskemi olaylarını birlikte içerir. Çocuk ve erişkinde hipoksi kısa sürede önemli beyin hasarına yol açmasına karşın yeni doğanlarda durum daha farklı seyreder. Yeni doğan beyni hipoksiye daha dirençli olduğundan hasar gelişme süreci uzamaktadır Perinatal dönemde asfiksi, doku oksijenasyonunun bozulması sonucunda, organ ve sistemlerin fonksiyonlarının bozularak, asidoz gelişimi ve nihayet eğer tedavi edilmez veya gerekli resusitasyon yapılmaz ise ölüm ile sonuçlanan bir klinik durumdur. Yani asfiksi bir tanı değil, sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun için buna neden olan etkenin tanımlanarak, buna yönelik tanı ve tedavinin uygulanması yaşamsal önemdedir [8, 9] İnsidans çok değişken olarak verilmekle birlikte, genel olarak 36. haftadan küçük gestasyonel yaşı olan olgularda %9, 36 haftadan büyük gestasyonel yaşı olan olgularda insidans %0.5 olarak rapor edilmektedir. Perinatal ölümlerin %20’sinden sorumludur. Eğer ölü doğumlar dahil edilirse, bu oran %50’lere çıkmaktadır [8]

2.2. Etiyoloji

Perinatal hipoksi ve asfiksinin etiyojisinde antepartum, intrapartum ve postpartum birçok sebep suçlanmaktadır. Bu faktörler genel olarak; umbilikal dolaşımın kesintiye uğraması (kord kompresyonu veya kord prolapsı vs), plasental gaz alışverişinde değişiklikler (dekolman, plasental yetmezlik vs), maternal-fetal perfüzyonun azalması(Annede hipotansiyon, hipertansiyon), maternal oksijenasyonun bozulması ve doğum sonu yeterli kardiyopulmoner sirkülasyonun sağlanmasında yetersizlik şeklinde genel olarak gruplandırılabilir.

Bu sebepler Tablo 1’de özetlenmiştir [10].

Tablo 1. Perinatal asfiksidede etiyoloji(1)

Antepartum	İntrapartum	Postpartum
<ul style="list-style-type: none">• Uteroplasental yetmezlik• Maternal hemoraji• Maternal hipotansiyon• Fetal malformasyon	<ul style="list-style-type: none">• Travmatik doğum (forceps, vakum)• Dekolman plasenta• Kord prolapsusu• Maternal hipotansiyon• Maternal/fetal enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none">• Ağır pulmoner hastalık• Konjenital kalp hastalığı• Sepsis• Şiddetli apneik epizodlar

Ayrıca etiyolojik faktörler maternal, fetal ve doğum ile ilgili faktörler açısından değerlendirildiğinde, perinatal asfiksünün olası nedenlerini Tablo 2’de görüldüğü gibi özetleyebiliriz

Tablo 2. Perinatal asfiksidede etiyoloji(2)

Maternal	Gebelik ve Doğum	Fetal Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Diyabetes mellitus• Preeklampsi, hipertansiyon, kronik renal hastalık• Kardiovasküler hastalıklar• Anemi (<9 gr/dl)• Rh alloimmünizasyonu• Dekolman plasenta, plasenta previa ve diğer antepartum kanamalar• Narkotik, barbitürat, trankilizan veya alkol intoksikasyonu• Önceki gebeliklerde perinatal fetus kaybı• Bağı dokusu hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">• Sefalopelvik uygunsuzluk• Travmatik doğum (forceps, vakum)• Sezaryen doğum• Kordon prolapsusu• Maternal hipotansiyon veya kanama• Enfeksiyon (koryoamniyonit...vs)• Erken membran rüptürü	<ul style="list-style-type: none">• Prematür doğumlar• Postmatür doğumlar• Mekonyumlu amniyon sıvısı• Oligohidramnios• Polihidramnios• IUGR• Makrozomi• Pulmoner sürfaktan immatüritesi• Fetal malformasyonlar• Hidrops fetalis• Kardiyopulmoner hastalıklar• Enfeksiyonlar

Tablolarda da görüldüğü gibi etiyolojik sınıflandırmayı oldukça genişletebiliriz. Ancak bu etiyolojik faktörler incelendiğinde, perinatal asfiksida %90 sebep antepartum ve intrapartum dönemde oluşmaktadır [9].

Geri kalan %10'luk bir grup postpartum dönemde fetal, pulmoner, kardiyovasküler veya nörolojik anormalliklere bağlı olarak oluşmaktadır. Travay ve doğum sırasında bir dereceye kadar, fetal kordon basısı ve uteroplental kan akımında yavaşlama olmaktadır. Ancak fetus hipoksiye oldukça dayanıklıdır ve parsiyel O₂ basıncı 20 mmHg veya O₂ saturasyonu %30'un altına düşmediği sürece fetal monitörde anormallik izlenmez [9].

2.3. İnsidans

Asfiksinin insidansı genellikle doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile değişmekle birlikte, çeşitli kaynaklarda her yüz doğumda 1–1.5 olarak bildirilmiştir[11, 12] Gestasyon yaşı 36 haftadan küçük bebeklerin %9'unda, 36 haftadan büyüklerin ise %0.2-0.9'unda görüldüğü bildirilmiştir [13]. Diyabetik anne bebeklerinde insidans yüksektir. İntrauterin büyüme geriliği ve makat doğumu olan veya postmatür bebeklerde de insidans artmıştır [11, 14]. Genel olarak bakıldığında her 1000 canlı doğumda 1-2 HİE geliştiği ve 0.3/1000 canlı doğumda nörolojik sekel görüldüğü bildirilmiştir [15]

2.4. Patogenezi

Perinatal asfiksida ki patogenezi anlayabilmek için öncelikle yetişkinlerde ortaya çıkan asfiksinin patogenetik mekanizmasına bakmak gerekmektedir. Yetişkin bir insanda herhangi bir nedenle hipoksik-iskemik bir durum ortaya çıktığı zaman öncelikle bu durumun ortaya çıkış şeklinin incelenmesi gerekir. Yani asfiksinin akut/subakut/kronik olarak çıkması açısından değerlendirilmelidir. Çünkü bu ortaya çıkış zamanına göre, metabolizmada değişiklikler ve adaptasyon mekanizmaları ortaya çıkmaktadır. Kronik veya subakut bir asfiksida, kan akımı önceliklere hayati organlara (beyin, kalp, adrenaller) yönelir. Eğer hipoksi 3 saatten daha fazla sürerse bu organlarında oksijenlenmesi bozularak koma tablosu ortaya çıkmaya başlar. Eğer asfiksi 10 dakika içerisinde ortaya çıkarsa, bu mekanizma devreye giremez ve hızla beyin ölümü gerçekleşir.[9] Fetusta da iskemiye yanıt yukarıdaki mekanizmalara benzer

şekilde oluşmaktadır. Hipoksik ortamın en fazla etkilediği ve fonksiyonlarını bozduğu doku, şüphesiz nöronal dokulardır. Çünkü bu dokuların oksijensizliğe olan dayanıklılığı oldukça az ve geri dönüşümsüzdür. Ancak birçok çalışmada tek başına hipoksinin sanıldığı kadar beyin dokusunda hasara neden olmadığı gösterilmiştir. Retina ve santral sinir sistemi (SSS) nöronlarının tam anoksik ortamda 20-60 dakika kalsalar bile, geri dönüşü olmayan hasarın olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle asfiktik beyindeki zedelenme yalnız oksijenin veya enerji veren moleküllerin azalmasına bağlı değildir. Nitekim hayvanlarda yapılan çalışmalarda tek başına hipoksinin değil, hipoksi ile birlikte iskemi de varsa hipoksik-iskemik (HI) zedelenmenin bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca HI beyin zedelenmesinin asıl bulguları akut hipoksi- iskemi döneminde değil, daha çok reperfüzyon-reoksijenizasyon döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu patogenetik süreçte hücre içi asidoz ve kalsiyum intoksikasyonu önemlidir. Hücre içi kalsiyum artışının başlıca nedeni ise sinapslarda eksitatör aminoasitlerin salınımıdır[9, 16]

2.4.1. Asfikside hücre içi metabolik olaylar ve reperfüzyon hasarı

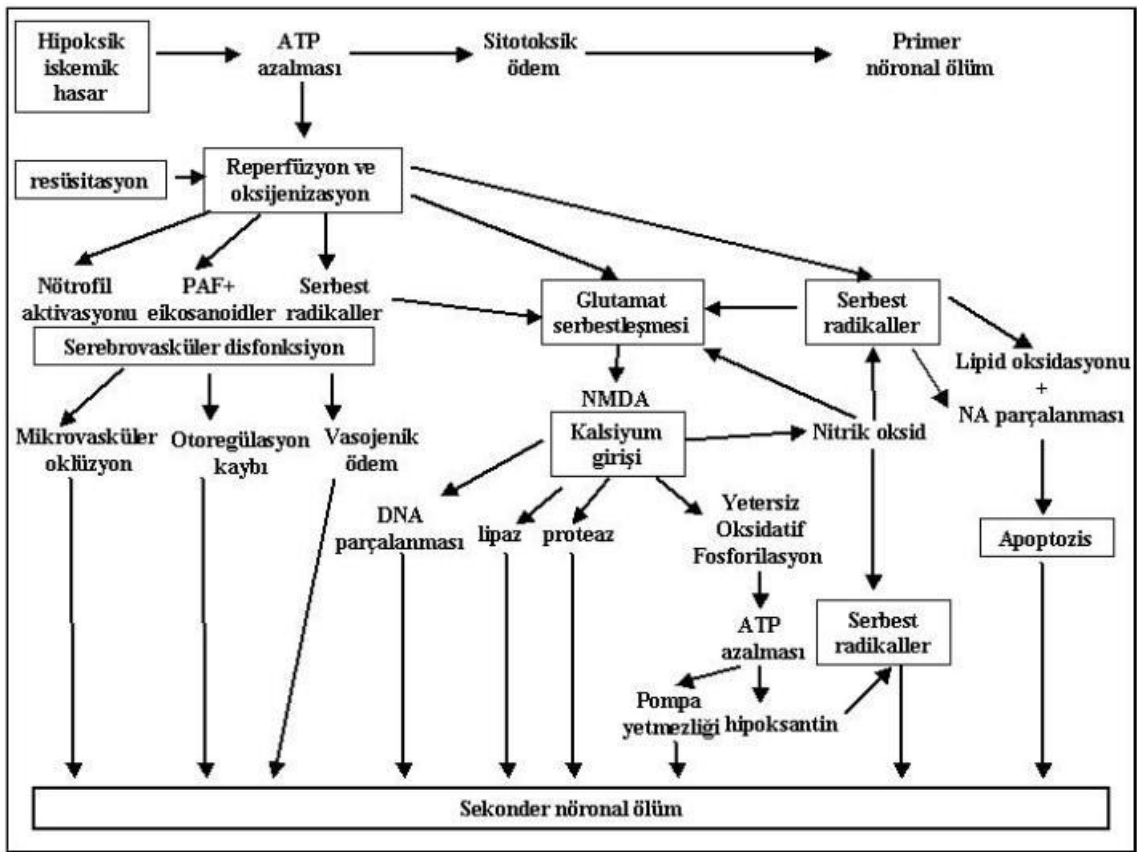
Hipoksiye ilk metabolik cevap anaerobik glikolizdir. Çünkü enerji ihtiyacı için en kısa sürede karşılanabilecek yol budur. Eğer anaerobik glikoliz ile yeterli ATP yapımı olmaz ise, aerobik ortamdaki kadar ATP yapımı için anaerobik glikoliz hızının 15 kat artması gereklidir. Sonuçta laktik asit birikimi olur ve buna bağlı asidoz oluşur. Yeterli ATP yapımı olmayınca hücre içindeki enerjiden zengin fosfatlar parçalanmaya başlar, plazmada artan ksantin bunun bir göstergesidir [9, 17, 18]

Plazma ve hücre içi asidoz tedavisinin aynı olmadığı unutulmamalıdır. Plazma pH'sının düzeltilmesi her zaman hücre içindeki asidozun da düzeleceği anlamına gelmez. Hatta bikarbonat(HCO₃⁻) tedavisi plazma pH'sını düzeltirken paradoksal olarak hücre içi asidozu arttırabilmektedir [9, 17]. Hipoksi-iskemi sırasında beyin en önemli enerji kaynağı olan glikozun nöronlara taşınması da bozulmaktadır. Hipoksik-iskemik(HI) doku zedelenmesinin en önemli nedenlerinden birisi; sinapslarda eksitatör nörotransmitterlerin birikmesidir. Bu birikmenin başlıca nedeni hipoksik-iskemik ensefolapati de presinaptik sinir uçlarından eksitatör nörotransmitterlerin salınımlarının artması ve yeniden alımlarının azalmasıdır [17, 19].İnsanlarda en çok bulunan eksitatör nörotransmitter, bir aminoasit olan L-Glutamat'tır. Daha az miktarda bulunan L-

Aspartat da önemli bir eksitator aminoasittir(EAA). EAA'ler postsinaptik etkilerini özel reseptörlere bağlanarak gösterirler.

Bir hücrenin ölümü değişik nedenlere bağlı olabilir. Ancak hepsinde ortaya çıkan ortak sonuç; sitoplazma içerisinde kalsiyum birikmesidir. Glutamat reseptörlerinin uyarılması ile sitoplazma içindeki serbest kalsiyum artar. Serbest kalsiyumun artması bir çok enzimin aktivasyonuna yol açarak hücre içi zedelenmeye neden olur [17, 19].

Şekil 1.'de hipoksik iskemik hasara sekonder nöronal hasarın mekanizması özetlenmiştir [20].



Şekil 1. Hipoksik iskemik hasara sekonder nöronal hasarın mekanizması

Hipoksinin doku hasarına neden olduğu eskiden beri bilinmektedir. Ancak doku hasarının büyük bir kısmı hipoksiye neden olan iskeminin düzelleme döneminde, reperfüzyon sırasında olur ve bu zedelenme serbest radikallerin ortaya çıkışına bağlıdır. Serbest radikallerin hücre düzeyinde bilinen ve hücre bütünlüğünü etkileyen en önemli yol, hücre zarında ve diğer hücre organellerinin çevresindeki lipid yapıda meydana

getirdikleri peroksidasyondur. Bu durum hücre zarının yapısını ve fonksiyonlarını bozar [21].

Hipoksik-iskemik olayın başlangıcıyla beyin hasarı oluşur (PRİMER NÖRONAL HASAR), resüsitasyona rağmen hasar devam ederse tablo ilerler (SEKONDER NÖRONAL HASAR).

Primer Nöronal Hasar:

Hipoksik-iskemik olay süresince intrasellüler enerji azalır. Etkilenen pek çok hücrede enerji tükenmesi membran pompa yetersizliğine neden olur. Hücre içine su girer, sitotoksik serebral ödem ve primer nöronal ölüm oluşur. Pek çok çalışmada gösterildiği gibi resüsitasyonu takiben sağlam kalan nöronlarda da aynı durum görülebilir. Sağlam kalan nöronlar hücre içine Ca girişi ve postiskemik serebrovasküler disfonksiyon nedeniyle daha ileri hasarlara karşı daha hassastır[22].

Postiskemik serebrovasküler disfonksiyon: Resüsitasyon sonrası oluşan reperfüzyon ve reoksijenizasyon sonucunda pek çok mekanizma serebrovasküler disfonksiyonun gelişmesinde rol oynar. Burada Nötrofiller, Platelet aktive edici faktör ve Eikosanoidler (tromboksan, prostaglandinler ve lökotrienler) ve Serbest Radikaller önemli rol oynarlar. Bütün bunlar daha çok damar endoteli ve permeabilitesi üzerine etki ederek serebrovasküler disfonksiyona neden olurlar. Özellikle reperfüzyon sırasında serbest yağ asitleri ve prostaglandin metabolizmasından oluşan serbest radikaller direkt olarak damarlara etkiyle kan beyin bariyerinin permeabilitesinin artmasına, indirekt olarak ta nötrofil aktivasyonu ve PAF yapımının stimülasyonuna yol açar. Serebrovasküler otheregölasyondaki bu anormallikler normal olan nöronların iyileşme yeteneklerini tehlikeye sokarak sekonder nöronal hasara yol açar [8].

Sekonder Nöronal Hasar ve apoptosis:

Postasfiktik dönemde nöron ölümü Hİ olayın direkt sonucu olarak nekrozla başlayabileceği gibi apoptoz sonucu da oluşabilir. Apoptosis; karmaşık ve iyi anlaşılabilen hücreler arası sinyal sistemindeki bozukluğa bağlı gelişen programlı hücre ölümüdür. Sekonder nöron ölümü muhtemelen birbirleriyle ilişkili bu iki olayın birlikte sonucudur. Reoksijenizasyon ve reperfüzyon ile oluşan Serbest radikallerin etkisi ile nöronlardan serbestleşen glutamat (hızlı uyaran nörotransmittereksitatör

nörotransmitter)'in etkisi ile Ca²⁺ 'un hücre içerisine girişi uyarılır. Glutamat postsinaptik iyon kanallarındaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden etki eder. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nöronal NO sentetaz (NOS) ile NO yapımına yol açar. NO' da membranlardan geçerek glutamat salınımının uyarılmasına da yol açar. NO ayrıca moleküler oksijen ile reaksiyona girerek DNA hasarı ve membran lipid oksidasyonuna yol açan Süperoksit, peroksit ve peroksinitrit serbest radikallerini oluşturur. Bunlar apoptoz'un potansiyel indükleyicisidirler. Vasküler endotelial NOS tarafından üretilen NO'nun ise nöronal etkilerinin aksine vasküler yapı üzerinde faydalı etkileri vardır. Bunlar vazodilatasyon, nötrofil aktivasyonunun ve platelet agregasyonunun inhibisyonudur. Bütün bunlara karşılık gelişmekte olan SSS'de bazı trofik faktörler de uyarılarak nöronların tamirine yardımcı olurlar. Bunların en önemlisi iyi bir nörotrofik olan ve hasarlı bölgedeki astrositlerden salınan IGF-1 (Insülin like growth factor) dür. Buradaki etkisinin mekanizması bilinmemektedir [9].

Asfiksini tanısında altın standart yeni doğanın ayrıntılı nörolojik muayenesinin yapılmasıdır. Günümüzde postasfiksik HİE tanısının konulmasında Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar koleji tarafından klinik ve laboratuvar bulgularından faydalanılarak bazı kriterler belirlenmiştir [23].

A-Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması:

1) 5. dakika Apgar skorunun 5 veya altında olması.

2) Kord kanından veya doğumdan hemen sonra (en geç bir saat içinde) bakılan arteriyel kan gazında pH<7 ve baz açığının ≥ 16 mmol/L olması.

3) Solunum başlamasında gecikme. (5 dakika içinde başlamaması)

B-Doğumdan hemen sonra mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması.

C-Yeni doğanlarda klinik olarak ensefalopati bulgularının gözlenmesi. (letarji, stupor, hipotoni, solunum düzensizliği, konvülziyon)

D-Erken dönem multiorgan tutulumunun varlığı (en az bir kriter olmalı):

1) Böbrek: Anüri veya oligürinin (<1 ml/kg/saat) 24 saatten daha uzun sürmesi, postnatal serum kreatinin değerinin giderek artış göstermesi.

2) Kardiyovasküler: Yaşa göre normal arter kan basıncını sağlamak için 24 saatten daha uzun süren inotropik ajan kullanımını gerektiren hipotansiyon veya ritim düzensizliğinin olması.

3) Pulmoner: Doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde %40'ın üzerinde oksijen verilmesini gerektiren ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması.

4) Hepatik: Doğumdan sonraki bir hafta içinde bakılan aspartat aminotransferazın (AST) >100 IU/L ve alanin amino transferazın (ALT) >100 IU/L olması.

Asfiksi sadece beyini değil aynı zamanda tüm organ ve sistemleri de etkilediği için; hipokalsemi ve hipoglisemi gibi metabolik bozukluklar, miyokardiyal iskemiye bağlı kardiyak fonksiyon bozuklukları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, gastrointestinal sistemde hemoraji ve ülser, DİK gibi etkilenmeler de araştırılmalıdır. Bunun için, kordon veya arter kanında pH, serum elektrolitleri, kan şekeri, kan üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, kanama-pıhtılaşma zamanı, kardiyak enzimler, beyin omurilik sıvısında protein ve şeker ile laktat ve pirüvat bakılmalıdır. Kreatin fosfokinaz izoenziminin kan/beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu oranının artmış olması hem tanısal hem de prognoz açısından önemli bulunmuştur.

Perinatal asfiksinin en korkulan sonucu HİE'dir.

Metabolizma için gerekli olan substratın ve bunu metabolize edilecek oksijenin yokluğu ile laktik asit birikimi, toksik nörotransmitterlerin salınımı, iskemi ve nörolojik etkilenme meydana gelmektedir [9]. Perinatal asfiksi kronik-kısmi veya akut-tam asfiksi şeklinde iki ayrı tablo halinde ortaya çıkmaktadır. Bu iki durum birbirinden klinik ve patolojik özellikler ile ayırt edilmektedir [9]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hipoksik olay bir saat veya daha fazla sürüyorsa kronik kısmi asfiksiden söz edilmektedir. Fetus kalp ve beyin gibi hayati organları korumak ve oksijen kullanımını azaltmak için bir dizi adaptasyon mekanizması geliştirmiştir. Olayın ilerlemesiyle asidoz gelişir ve bu mekanizmaların yetersiz kalmasıyla beyne giden kan akımı giderek bozulur.

Kronik kısmi asfiksidede serebral hemisferlere giden kan akımında belirgin azalma olurken, bazal metabolizmanın en fazla olduğu talamus, beyin sapı ve serebellum

korunmaya çalışılmaktadır. Bu durumda serebral hemisferler ve özellikle perfüzyonun en uç noktaları olan parasagittal korteks ve bunun altındaki beyaz cevher hipoksemiden etkilenmeye başlar, küçük enfarktlar ve lokal konvülziyon odakları gelişir. Olayın daha da ilerlemesiyle bütün serebral hemisferleri etkileyen infarkt alanları ortaya çıkmaktadır [9, 24]

Akut tam asfiksi 10 dakika gibi kısa bir süre içinde plasental akımın bozulmasıdır. Olay hızlı geliştiği için intraserebral kan dolaşımının yeniden düzenlenmesi, yeni şantların oluşması yetersizdir. Buna bağlı olarak hipoksik zedelenme bulguları metabolik aktivitenin fazla, enerji depolarının az olduğu yerlerde daha fazla görülür. Talamus ve beyin sapı nükleusları belirgin derecede etkilenirken, serebral hemisferler daha iyi korunur ve beyin ödemi görülmez. Asfiksi on dakikadan daha kısa sürerse beyin zedelenmesi bulguları tamamen düzelebilir ve asfiksi bulguları geri dönebilir. On-yirmi beş dakika kadar uzun sürerse talamus ve beyin sapı nükleuslarında ağır zedelenme görülebilir, yirmi beş dakikadan uzun süren durumlarda ise ağır kardiyak zedelenme bulguları da olduğundan geri dönüşümsüz vasküler kollaps gelişebilir.

2.5. Fetal İzlem ve Perinatal Asfikside Tanı Yöntemleri

2.5.1. Tarihçe

İlk kez 1818 yılında İsveçli cerrah Francois Majör anne karnına direkt kulağını dayayarak, fetusun kalp seslerini dinlemiştir. 3 yıl sonra Fransız bilim insanı Lejumeau Kergaradec Majör'den habersiz, fetal kalp seslerini uterus çanı ile dinlemiştir. Kergaradec, uterus çanı ile fetal kalp seslerinin dinleyerek, gebelik tanısı, ikizlerin tanısı, fetusun prezentasyonu ve pozisyonunu tahmin etmede oldukça faydalı olduğunu öne sürmüştür. Kergaradec'ten 12 yıl sonra bu keşfin önemini Evory Kennedy kavramış ve 1833 yılında 'Doğum Hekimliğinde Oskültasyon Gözlemleri' adlı kapsamlı bir çalışma yayınlamıştır [25].

Kilian, fetal kalp seslerinin oskültasyonunun yapılabileceğinin ortaya çıkmasından 30 yıl sonra, fetal kalp seslerinin durumuyla fetal distres tanısının koyulabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada dakikada atımın 100'den az olması veya 180'den fazla olmasının fetal distressi işaret ettiğini söylemiştir [26].

Bu çalışmalar yıllar içerisinde devam etmiş ve fetal kalp hızının doğrudan fetal oksijenasyon konusunda tanı koydurucu olmadığı, bunun için bunlara güven vermeyen fetal kalp hızı (FKH) paternleri denilmiştir. Bu güven vermeyen FKH paternlerinin, fetal kalp hızı (FKH) paternleri denilmiştir. Bu güven vermeyen FKH paternlerinin, fetal pH ve nabız oksimetresi ile elde edilen bilgilerle anlam taşıyacağı gözlemlenmiştir. Daha sonraki yıllarda 1958’de, Yale Üniversitesinden Edward Horn bir EKG cihazı ile fetusu monitorize etmiş ve olası fetal bradikardi bedenlerini açıklamaya çalışmıştır. Böylece fetal karditokografinin rastlantısal birçok olayla keşfedilmesi kadın doğum tarihinde bir çığır açmıştır.

Günümüzde fetal distres açısından riskin belirlenmesinde antenatal, intrapartum ve postpartum dönemde birçok tanı metodundan yararlanılmaktadır. Bu tanı metotları Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. Fetal Distresin Perinatal Tanı Yöntemleri

Antenatal	İntrapartum	Postpartum
<ul style="list-style-type: none">• Uterin büyüme takibi• Fetal hareket sayısı• Ultrasonografi ve Doppler• Biyofizik skorlama• Kontraksiyon Stres Test• Diğer (fetal akustik stimülasyon testi, kordosentez)	<ul style="list-style-type: none">• Elektronik Fetal Monitörizasyon• Fetal Skalp pH• Pulse Oksimetre	<ul style="list-style-type: none">• APGAR Skorlama• Yeni doğan kordon kanı çalışmaları

Tablo da görülen perinatal süreçte fetal distresin tanınmasına yönelik testler kombine olarak ve olgunun kendi içinde değerlendirilmesiyle anlam kazanacaktır. Yoksa tek başına bir testle karar verilmesi ciddi maternal ve fetal sonuçların ortaya çıkmasına neden olacaktır. Burada kesin olan şudur ki; fetal distresin kesin tanısı yeni doğanın kordon kanında bakılan asit-baz değerlerinin bozuk olmasıdır.

2.5.2. Antenatal Dönemde Fetal İyilik ve Takip

- Uterin Büyüme Takibi

Gebeliğin ikinci yarısında, uterusun fundal ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Genel olarak fundal yükseklik gestasyonel haftaya eşittir. Fakat bazı durumlarda (örn. çoğul gebelik, poli/oligohidramnios, maternal obezite, anormal situs, intrauterin gelişme kısıtlılığı) bu ilişki bozulur. Bu durumlarda mutlaka ileri tekniklerle araştırma yapılmalıdır. Yani sonuç olarak uterin büyüme takibi en basit ilk seçenek olarak yapılması gereken bir antenatal fetal takip yöntemidir.

- Fetal Hareket Sayısı

Fetal hareketlerin özellikle 3. trimester boyunca anne tarafından hissedilmesi iyi bir fetal iyilik halinin göstergelerinden biridir. Bu yöntem hem basit hem de hiçbir maliyeti olmayan bir takiptir. Neldam'ın yaptığı bir prospektif çalışmada, fetal hareket sayımı yapan 1000 gebede hiç fetal ölüm olmazken, hareket sayımı protokolünün uygulanmadığı 1000 hastada 8 tane ölüm gözlenmiştir [27]. Şimdiye kadar birçok fetal hareket sayma protokolü önerilmişse de, en çok kabul edilen akşam dinlenme saatlerinde 2 saat boyunca 10 ve daha fazla fetal hareketin olmasıdır. Bu metotla fetal mortalite 4 kat azalmıştır [28].

- Ultrasonografi ve Fetal Biyofizik Profil

Ultrasonografi son 30 yıldır obstetrik takibin vazgeçilmez bir unsuru haline gelmiştir. Öyle ki artık günümüzde, ultrasonografi olmaksızın, bir fetusun değerlendirilmesi düşünülemez. Ultrasonografide bir çok parametre kullanılarak oluşturulan fetal biyofizik profil (FBP) dört dinamik (fetal solunum, hareket, tonus ve non stres test) ve bir tane uzun dönem değişkenin (amniotik sıvı) toplamından oluşmaktadır (Tablo 4). FBP'deki parametrelerin 4 tanesi doğrudan ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. İlk defa 1980 yılında Manning ve ark. ları tarafından yayınlanmıştır [29]. 8-10 olan skor durumunda, fetal iyiliğinin 6'nın altında ise fetal sıkıntı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. O zamandan günümüze birkaç değişiklikle gelmiş ve halen çok önemli bir fetal değerlendirme testi olarak kullanılmaktadır.

Tablo 4. Fetal Biyofizik Profil Skorlaması

Değişken	Normal (skor:2)	Anormal (skor:0)
1. Fetal solunum Hareketi	30 dakikada >30 saniyede >1 epizod	30 dakikada yokluğu yada <30 saniye olması
2. Fetal hareket	30 dakikada >3 ayrı vücut/ekstremitte hareketi	30 dakikada <2 ayrı vücut/ekstremitte hareketi
3. Fetal tonus	Ekstremitte, gövde veya elin >1 aktif ekstansiyonu/fleksiyonu	Fetal ekstansiyon/fleksiyon yokluğu veya yavaşlığı
4. Fetal kalp hızı (NST)	20 dakikada >15 saniyelik >15 kalp atım hızı olan >2 akserelasyon	<2 akserelasyon
5. Amniotik sıvı	2 perpendiküler planda >1 cm olan >1 sıvı cebi	2 perpendiküler planda >1 cm olan cep olmaması

NST: Non stres test

Bu konu içerisinde modifiye biyofizik profil'den de bahsetmek yerinde olacaktır. Deneyim arttıkça en iyi prediktif değeri olan testlerin hem akut (fetal kalp hızı akserelasyonu, fetal hareket, fetal tonus ve fetal solunum) hem de kronik (amniotik sıvı volümü, uterin kontraksiyona kalp hızı cevabı) parametreler olduğunun farkına varılmıştır. NST kolay uygulanabilir olmasına karşılık 3,2/1000 gibi biraz yüksek biraz yanlış negatiflik oranına sahiptir[29]. Amniotik sıvı volümü, NST'ye ek olarak değerlendirildiğinde, bir akut ve birde kronik parametreye bakılmış olacaktır. Modifiye FBP uygulamasının haftalık kontraksiyon stres test (ileride tartışılacak) ile benzer sonuçlar verdiği görülmüştür [30]. Ayrıca kontraksiyon stres teste göre daha az invaziv olması avantajlarından biridir. Modifiye FBP'de standart NST amniotik sıvı ile kombine edilir. Deserelasyonların olmadığı reaktif bir NST ile 5 cm'den büyük toplam amniotik sıvı hacmi durumunda test negatif olarak kabul edilir. Eğer NST non reaktif ve deserelasyon varsa, amniotik sıvı 5 cm'den az ise klasik FBP skorlaması doğrulama testi olarak yapılmalıdır. Eğer FBP 8-10 ise 4 gün sonra modifiye FBP tekrarlanır. FBP skorlamasının içerisinde bahsettiğimiz NST önemli bir tanı antepartum tarama testidir. Yalnız tek başına fetal izlem olarak kullanılması durumunda bazı sakıncalı sonuçlar

doğurabilmektedir. Bunun için bunun yanında USG'ninde katılarak modifiye FBP yapılmasının daha güven verici olduğu kesindir.

- Kontraksiyon Stres Test

Fetal oksijenasyonun sınırdaki olduğu durumlarda, fetusa giden oksijenin azaltılması temeline dayanan testler uygulanarak fetal iyilik hakkında veriler elde edilebilir. İlk başlarda bu amaçla maternal egzersiz ve oksijen konsantrasyonu azaltılmış gaz karışımlarının verilmesi testleri uygulanırdı [31]. Daha sonraki yıllarda uterus kontraksiyonları sonucunda oluşan intramyometrial basıncın, arteriyel basıncı aşmasında durumunda aynı fizyolojik mekanizma ile hipoksik ortam yaratılabileceği görülmüştür [32]. Bu durumda oksijenasyonu iyi olan fetusta herhangi bir etkilenme olmaz iken rezervleri yetersiz ve oksijenasyonu iyi olmayan fetusta geç deserelasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu bilimsel veriler 1996 yılında Hammerher'in yaptığı çalışma ile ortaya konulmuştur[33]. Bu konuda yıllar içerisinde birçok çalışma yapılmış ve sonuç olarak, kontraksiyon stres pozitif olarak değerlendirilen(yani kontraksiyon ile birlikte geç deserelasyonun oluşması) fetuslarda postpartum düşük Apgar skoru, ölü doğum ve neonatal bakım oranlarında artış ile pozitif korele olarak bulunmuştur.

- Diğer Testler

Antenatal dönemde daha nadiren kullanılan başka testlerde vardır. Bunlardan biri FAST (Fetal akustik stimülasyon testi)'dir. FAST standart NST testiyle birlikte kullanılır. Fetus anne karnında nispeten sessiz bir ortamda bulunmaktadır. Maternal bağırsak, kalp sesleri ve günlük sesler ortalama 5-60 desibel civarındadır. 100-105 desibel civarında verilen bir ses uyku halindeki bir fetusun uyanmasına neden olur. Akselerasyonlar fetal uyanma durumunu gösterir. Bu sebeple FAST antenatal testi kısaltmak için kullanılabilir ve neonatal asidoz için artmış riski olan fetus popülasyonunu belirlemede kullanılabilir [30]. Kordosentez daha çok fetal genetik, infeksiyöz, izoimmünizasyon...vb gibi durumlarda tanı ve gerekirse in-utero tedavi amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Onun için fetal iyilik halinin tespitinde pek yeri yoktur.

2.5.3. İntrapartum Fetal İzlem

Esas olarak perinatal dönemdeki bir çok fetal olayın aydınlatılması ve son yıllarda oldukça fazla dava konusu olan ve hukuksal açıdan, biz kadın doğum

hekimlerinin canını sıkın durumlar, hep bu intrapartum dönemden kaynaklanmaktadır. Bunun yıllardan beri, postnatal hayatta nörolojik bozukluğa sahip olan bebeklerde 'doğumdan kaynaklanan' şeklinde ki ön yargılar tüm dikkatleri intrapartum olaylara ve bunların takibine yöneltmiştir. Intrapartum fetal izlemde kullanılan temel yöntem olan elektronik fetal monitorizasyon(EFM) ve bunun yanında daha az oranda kullanılan fetal skalp pH ve pulse oksimetre yöntemlerini açıklamadan önce bazı temel noktaları bilmek gerekmektedir.

- EFM'da Temel Paternler

EFM'da eskiden kullanılan fetal distres terimi artık fazla kullanılmamaktadır. Çünkü daha önceden fetal distres olarak tanımlanan birçok durumun, postpartum kordon kanında bakılan pH ve baz açığı tetkikleriyle aslında fetal distres olmadığı görülmüştür. Bunun için bu paternlere 'güven vermeyen trase' olarak tanımlanması daha uygun olacaktır. İşte bu güvenli traselerin varlığını ortaya koymak için, fetal kalp atım hızı, bazal hız, variabilite, akserelasyon ve deserelasyonların varlığı ve bunların ilerleyiciliği gözlenir ve gerekirse diğer intrapartum takipte kullanılan testlerle doğrulanır.

Bazal fetal kalp atım hızı: Normal fetal bazal kalp atım hızı 120-160 arasında değişmektedir. NICHD bazal hızı 10 dakikadan fazla süren değişiklik olarak tanımlamaktadır. Daha kısa süreli değişimler periyodik olarak adlandırılır. Ancak bazen bu periyodik değişimler 10 dk'dan fazla sürebilir. Bunun için maternal ve fetal duruma göre karar verilemeli ve değerlendirilmelidir[33].

Fetal taşikardi: 160 atım/dk'nın üzerinde olan fetal atım hızıdır. Taşikardiler artmış sempatik ve/veya azalmış parasempatik uyarımla genelde birlikte dirler ve sıklıkla variabilite kaybı ile beraberdir. Fetal taşikardi nedenleri Tablo 5'de özetlenmiştir[33]. Taşikardilerin çoğu termde görülür ve çoğunlukla önem arz etmez. Ancak preterm dönemde görülmüşse ve açıklanabilen bir maternal sebep yoksa üzerinde durulmalı ve takip edilmelidir[33].

Tablo 5. Fetal Taşikardi Nedenleri

-Fetal hipoksi
-Maternal ateş
-Parasempatolitik ilaçlar
-Maternal hipertiroidi
-Fetal anemi
-Fetal sepsis
-Fetal kalp yetmezliği
-Koryoamnionit
-Fetal kardiyak taşiaritmi
-Beta semptomimetik ilaçlar

Fetal bradikardi: 120 atım/dk'nın altında olan fetal kalp hızı olarak tanımlanır. Ancak çoğunlukla variabilitesi iyi olan 90-120 arasındaki atımlar güven vericidir. Hafif derecede bazal bradikardi doğumun ikinci evresinde normal olarak kabul edilmektedir. Fetal bradikardi durumunda fetal kalp bloğu, maternal bağ dokusu hastalıkları(SLE gibi), maternal hipotermi, uzamış hipoglisemi, beta bloker tedavisi akla gelmelidir[33]. Bazen, maternal kalp atımlarını kaydeden monitörler yanlışlıkla fetal bradikardi olarak değerlendirilmektedir. Bunun için elektrotların doğru yerleştirildiğinden emin olunmalıdır.

Variabilite: Anlık fetal durum hakkında karar verirken en önemli parametre variabilitedir. Variabilite kelime anlamı olarak değişkenlik olarak ifade edilebilir. Yani fetusun o anki uyaranlara olan değişken cevap durumunu ifade eder. Bazal varyabilite varlığının intakt bir santral sinir sisteminin varlığına işaret ettiği kabul edilir. Varyabiliteyi ortaya çıkaran olay sempatik ve parasempatik sistem arasında sürekli var olan yarışmayla birlikte serebral korteksin çeşitli bölgelerinden sporadik olarak çıkan impulsların medulla oblongataya ve buradan da vagus sinirine ulaşması olabilir. Varyabiliteyi en iyi şekilde değerlendirmek ancak internal monitorizasyon yöntemleriyle mümkündür. Variabiliteden bahsederken, kısa ve uzun dönem

variabilitenin belirtilmesi gerekir. Kısa dönem variabilite, birbirini takip eden kalp siklusları arasındaki aralıkların normal değişimi nedeniyle oluşan düzensizliklerdir. Sempatik ve parasempatik sistemin iletilerinden kaynaklanmaktadır. Uzun dönem variabilite ise fetal kalp atımının dakikada 3-5 siklus frekansla dalgalanmasıdır. Gebelik haftası ilerledikçe, otonom sistemin maturasyonuna bağlı olarak hem kısa hem de uzun dönem variabilite atmaktadır. Bu olay ilerleyen haftalar ile birlikte kardiyovasküler sistemde parasempatik sistem hakimiyetinin sonucudur ve giderek bazal kalp hızı da azalmaktadır. Varyabilitedeki değişiklikler artmış, normal, azalmış veya kayıp şeklinde değerlendirilir. Normal varyabilite fetusun sinir sistemi integrasyonu ve miyokard cevabının sağlıklı olduğunu gösteren en iyi bulgudur. Bazal varyabilite artışı santral sinir sistemi uyarısı sonucu meydana gelir. Gevşek bağlanmış veya defektif bir elektrod da artmış varyabilite görülmesine neden olabilir. Ayrıca eksternal monitorizasyon yöntemleri de yalancı bir artmış varyabiliteye neden olabilirler. Bazal varyabilite azalması veya kaybı çok çeşitli faktörlere bağlı olabilir ancak bunlar arasında en endişe verici ve ekarte edilmesi zorunlu olanı hipoksi ve asidozdur. Narkotikler, alkol, trankilizanlar, barbitüratlar, magnezyum sulfat ve anestetik maddeler gibi ilaçlar veya konjenital kalp ve merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri varyabilite azalması veya kaybolmasına yol açabilirler. Preterm fetusların parasempatik sistemleri tam olarak olgunlaşmadığı için bunlarda azalmış varyabiliteye sıklıkla rastlanır. Ayrıca dakikada 180 vuru üzerindeki taşikardilerde de vurudan vuruya geçen süre düşük olduğundan ve sempatik sistem dominansı olduğundan varyabilite azalır. Varyabilite daha önce değinildiği gibi parasempatik sistemin etkisiyle meydana gelir. Otonom sinir sisteminin bu kısmı hipoksik olaylara sempatik sisteme göre daha hassastır ve bu nedenle short-term varyabilite fetal kalp atımının diğer özelliklere göre fetal oksijenizasyon ve fetal oksijen rezervlerinin daha iyi bir göstergesi olma özelliğine sahiptir. Bu yüzden de oksijen rezervlerinin azalmasıyla varyabilite kaybı arasında iyi bir korelasyon vardır ve fetusun uterin kontraksiyon gibi stres durumlarına verdiği cevaplar, bazal kalp hızı ve varyabilitesindeki değişikliklere bakılarak daha doğru bir şekilde yorumlanabilir.

Normal fetusun akut hipoksiye verdiği ilk cevap her zaman refleks yolla oluşan bir bradikardidir. Eğer bu bradikardi esnasında varyabilite kaybı olmuyorsa fetus hipoksiyi iyi kompanse ediyor demektir. Ancak bradikardiye varyabilite kaybı eşlik ettiğinde direkt miyokardiyal depresyon söz konusudur ve doğumun hemen

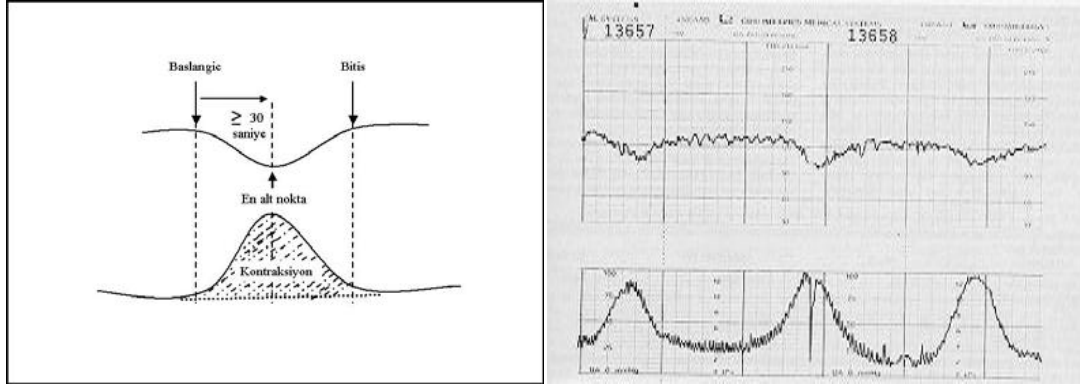
gerçekleştirilmesi gerekir. [33](Tablo 6). Deserelasyonlarla fetal hipoksinin varlığı ortaya konulmadıkça, variabilitenin azalması veya yokluğu, hipoksi ve asidoza bağlı, fetal SSS baskılanmasını göstermez[33].

Tablo 6. Azalmış fetal kalp atım hızı variabilitesi nedenleri

Hipoksi/asidoz
İlaçlar
- SSS depresan ilaçlar
- Parasempatolitikler
Fetal uyku siklusları
Konjenital anomaliler
Aşırı prematurite
Fetal taşikardi
Nörolojik bozukluklar

Deselerasyonlar: Periyodik fetal kalp atım değişiklikleri içerisinde değerlendirilen 4 temel tipi vardır: erken, geç, variabl ve uzamış deserelasyonlar.

Erken deselerasyon: Kademeli olarak başlayan ve bazale kademeli olarak dönen deserelasyonlardır. Uterin kontraksiyon siklusunda erken başlayıp, kontraksiyonun maksimum olduğu sırada en düşük seviyede olup, kontraksiyonun bitimi ile birlikte bazale dönerler(Şekil 2). Atımın yavaşlamasının derecesi kontraksiyonun şiddeti ile orantılıdır. Ancak nadiren 100'e kadar düşer. Erken deselerasyonun fetal baş basısı sonucu vagal refleksle kalp ritminin yavaşlamasına neden olan serebral kan akımında yavaşlama olarak değerlendirilmektedir[33]. Erken deselerasyon genellikle servikal dilatasyon 4-7 cm iken görülmektedir ve fetal hipoksi, asidoz veya düşük apgar skorları ile birlikte değildir.

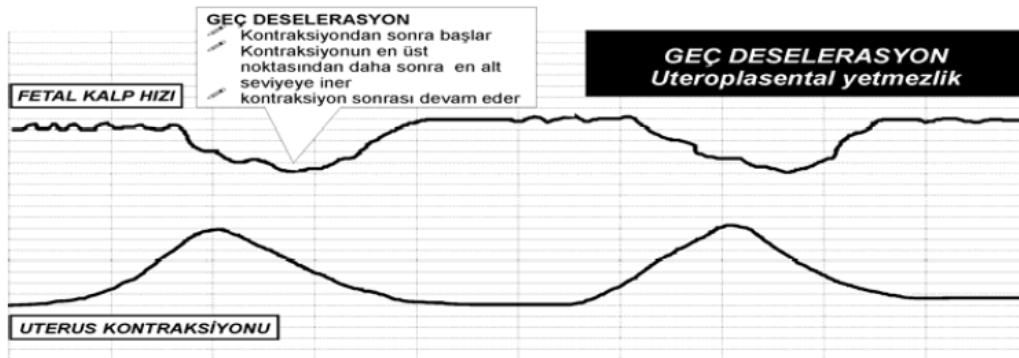


(a)

(b)

Şekil 2. Erken deselerasyon (a) özelliği (b) örnek

Geç deselerasyon: Şekil olarak erken deselerasyonlara benzemekle birlikte, uterin kontraksiyonun başlangıcından 30 sn ve daha sonra görülmektedir. Deselerasyonun en düşük noktası kontraksiyonun tepe noktasından sonradır. Bazale dönüş kontraksiyon bitiminden sonradır. Deselerasyonun öncesi ve sonrasında akselerasyon yoktur (Şekil 3). Geç deselerasyonlar kalıcı olurlarsa ve düzeltilmezse güven vermezler. Geç deselerasyonun ortaya çıkışı hipoksi, asidoz ve hipotansiyonla ilişkili olabileceği halde, esas neden fetal oksijen basıncının düşmesidir. Eğer geç deselerasyon, variabilite kaybı ve bazal fetal kalp atım hızı artışı ile birlikte ise daha ciddidir. En sık geç deselerasyon nedeni aşırı oksitosin uyarısına bağlı uterin hiperaktivite veya hipertonustur[33]. Kronik hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, postterm gebeliklerde plasental değişim azaldığında geç deselerasyonlar ortaya çıkabilir.



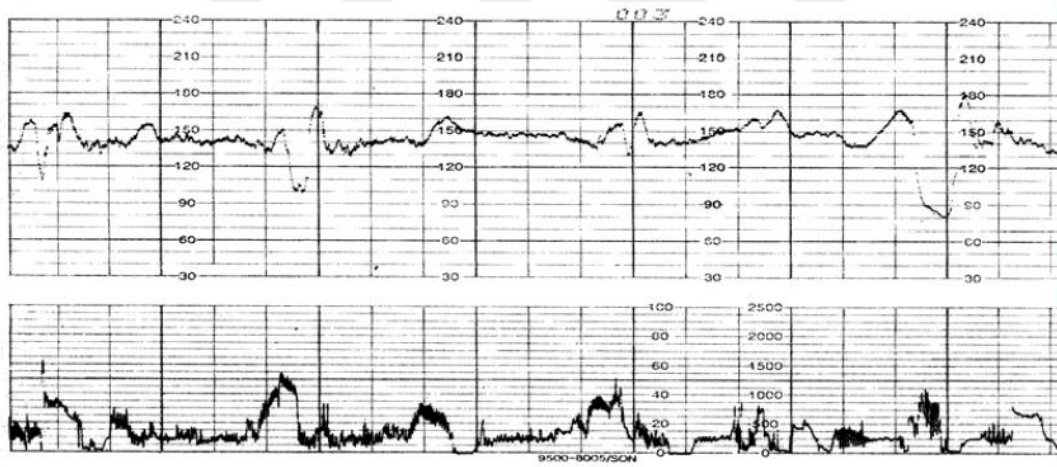
Şekil 3. Geç deselerasyon

Variabl deselerasyon: İntrapartum en sık görülen deselerasyon tipidir. Her açıdan şekli, süresi, kontraksiyonlarla ilişkisi ve şiddeti değişkendir. Sıklıkla umbilikal kord

kompresyonun bağlıdır. Genelde kalp atım hızında küçük ani akselerasyonları bu deselerasyona öncülük eder ve/veya sonrasında görülür[33](Şekil 4). Variabl deselerasyon sebepleri bunun intrapartum olaylarla olan ilişkisi Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Variabl deselerasyonlar ve intrapartum olaylarla ilişkileri

Fetal iniş
-Başlangıç 8-10 cm dilatasyonda iken, nukal kord ile ilişkili, giderek artar
Oligohidramnios
-Başlangıç aktif eylemin başında veya membranların rüptürü sonrasında
Kordon prolapsusu
-Membran rüptürü sonrasında veya anormal prezentasyon ile beraber
Kordon anomalileri
-Gerçek düğüm, kısa kordon, gizli prolapsus .
-Başlangıcı ve ilerlemesi travaya bağlı



Şekil 4. Variabl deselerasyon

Variabl deselerasyonların intrapartum yönetimi için, bunları güven veren ve vermeyen diye gruplandırmak yerinde olacaktır[33].

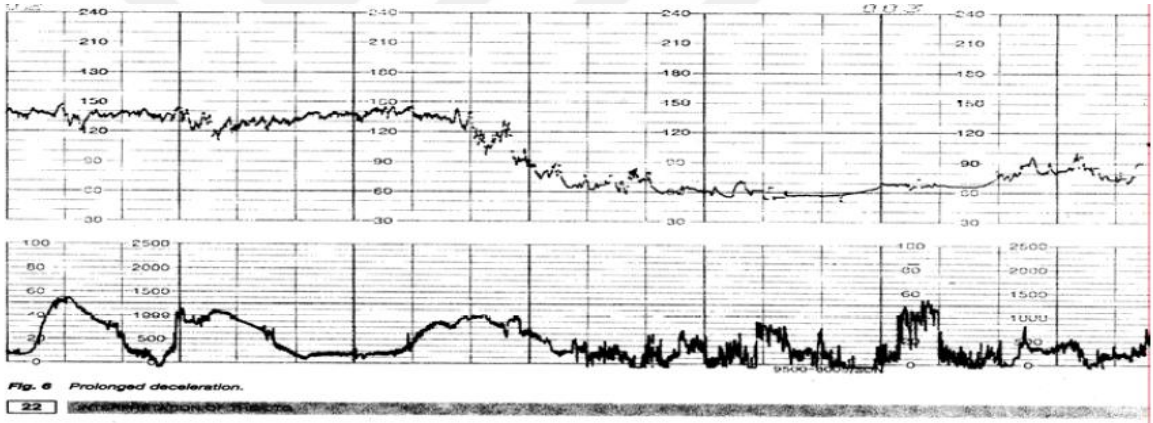
Güven veren variabl deselerasyonların özellikleri:

- Deselerasyonlar 30-45 saniyeden fazla sürmez
- Deselerasyonun en derin noktandan bazale hızlı bir dönüş olur

- Bazal fetal kalp hızının ortalama kısa dönem variabilitesi vardır
- Bazal hız artmaz.

Güven vermeyenler ise yukarıda sayılan özellikleri göstermeyen olgulardır.

Uzamış deselerasyonlar: 2 dakikadan daha fazla süren tek bir deselerasyondur. Ani gizli kordon sarkması, belirgin plasental yetersizlik sebep olabilir. Ayrıca hipertonic yada tetanik uterin kasılmalar uzamış deselerasyona neden olabilir[33]. Uzamış deselerasyona yaklaşımda öncelikle olgunun sebebine yönelilmelidir. Eğer ilk neden bir daha tekrarlamaz ve fetus önceden iyi oksijenlenmiş ise plasenta fetusu korumada çok etkilidir. Bu durumda plasental resusitasyona izin vermek acil cerrahi girişimden daha iyi bir seçenektir. Bir uzamış deselerasyon örneği Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Uzamış deselerasyon

Akselerasyonlar: Akselerasyonlar eylemde takip dilen hastalarda genelde güven verici bulgudur. Uterin kasılma ile hafif hipoksi ve fetal hareket sonrasında akselerasyon oluşur ve normal bir bulgudur. Ayrıca şunu belirtmek gerekir ki, intrapartum dönemde fetus genellikle inaktiftir ve akselerasyonların uzun süre olmaması güven vermeyen bir bulgu değildir.

Sinüzoidal patern: Genellikle ağır fetal anemi bulgusudur. Çok nadiren intrapartum yapılan analjezik veya amnionittede görülebilir[33].

Değişken bazal hız :Kısa dönem variabilitenin olmadığı ve nörolojik olarak yüksek olasılıkla anormal bir fetusun varlığını gösterir. Bu durum genel preterminal bir olayı gösterir[33].

Sonuç olarak EFM’da; bu olayın patofizyolojisinin iyi bilinmesi ve doğru kullanımı önemlidir. Yani deselerasyon gibi fetal kalp atım hızı değişikliklerinin tanınması, bunun nedeninin bilinmesi, variabilitenin nasıl olduğu, bazal hız değişimlerinin anlaşılması ve bunları fetusun ne kadar tolere edebileceğinin anlaşılması önemlidir. Bununla birlikte bir bulgunun şiddeti, tekrarı ve süresine bağlı olarak fetusa zarar vermeden ne kadar müdahalesiz durulacağına ortaya konulması gerekir. Bunların kantitatif ölçümü olmadığından bulgularla birlikte, maternofetal durumun iyi irdelenmesi çok önemlidir.

- Fetal Skalp pH

Fetal skalp pH’sının intrapartum olarak izlenmesi aslında pek kullanılmayan bir metottur. Çünkü bu yöntemin uygulanabilmesi için kullanılacak olan cihazların ve bunların transservikal olarak yerleştirilmesi oldukça zahmetlidir. Eğer bunu uygulayacak olan klinikte, 10-15 dakikada sonuç verecek şekilde kan analizi yapılabilecek bir sistem yoksa, fetal skalp kan örnekleme yapılmamalıdır[33].

- Fetal Nabız Oksimetre

Fetal Pulse Oksimetre intrapartum fetal iyiliğinin değerlendirilmesinde kullanılan invaziv olmayan yeni bir metottur. Genellikle nonreaktif intrapartum EFM bulguları saptandığında kullanılır[33]. Membranlar rüptüre olduktan sonra nabız oksimetre cihazı vaginal yoldan fetal başa, yanağa veya sırtta yerleştirilerek fetal oksihemoglobin saturasyonu ölçülebilir. Doğum eylemi süresince oksijen saturasyonu ortalama olarak %30-70 arasında değişmektedir. Bu sonuçlara ve hayvan deneylerine dayanarak normal oksijen saturasyonunun alt sınırı %30 olarak belirlenmiştir. %30’un altındaki saturasyon değerleri 2 dakika veya daha uzun sürüyorsa fetal bozuklukla ilişkili bulunmuştur.

2.5.4. Postpartum Değerlendirme

- Apgar skorlaması: Doğum sonrası yeni doğanın durumunu değerlendirmede sistematik ve kabul gören bir değerlendirme 50 yıl öncesine kadar yoktu. Virginia Apgar 1953 yılında, hızla tüm dünyada kabul gören ve kendi adıyla anılan yeni doğanı

değerlendirme sistemini ortaya koymuştur[4]. Apgar, infantların klinik durumunun daha bilimsel değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu yaklaşımla şiddetli asfiktik bebeklerin başlangıçta yanlış olarak değerlendirilmesini ve sağlıklı bebekte gereksiz müdahaleyi önleyebilmeyi amaçlamıştır[34]. Bu skora sisteminin başlangıçtaki amacı; yeni doğan için basit ve açık bir derecelendirmenin gerçekleştirilmesi, resüsitasyon metodları ve etkilerinin gözlenmesi, farklı hastanelerdeki erken perinatal uygulamaların sonuçlarının karşılaştırılması,sağ kalabilecek yeni doğanların önceden belirlenmesi ve yeni doğan için çok önemli olan hayatın ilk birkaç dakikasında yakın gözlem sağlanmasıydı[35]. Tablo-8’de apgar skora sistemi özetlenmiştir.

Tablo 8. Apgar skora sistemi

Komponent	0	1	2
Kalp atımı	Yok	<100 atım/dk	> 100 atım/dk
Solunum	Yok	Zayıf ağlama, hipoventilasyon	İyi, şiddetli ağlama
Kas tonusu	Gevşek	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Aktif hareket
Refleks iritabilite	Cevap yok	Yüz buruşturma	Öksürük, hapşırma
Renk	Mor veya soluk	Vücut pembe, ekstremiteler siyanoze	Tamamen pembe

0-3 puan; Çok düşük skor (ağır asfiksi)

4-6 puan; Düşük skor (orta derecede asfiksi)

7-10 puan; Normal olarak kabul edilmektedir.

Skor başlangıçta yalnızca doğumdan sonraki 60 saniyelik süre sonunda değerlendiriliyordu ve skor düşükse resüsitasyona karar veriliyordu. Ancak 1964 yılında Drage ve ark. resüsitasyon sonuçlarını gözlemlene açısından bir dakikalık skorun yeterli olmadığını ve 5. dk’da da skorun tespitinin yararlı olacağı görüşünü bildirdiler. Apgar skoru bundan sonra 1. ve 5.dk’larda değerlendirilmeye başlanmıştır.

Düşük Apgar skoru her zaman asfiksiyi göstermez. Prematürelde veya gestasyonel yaşa göre küçük infantlarda, infantların hipotonik olması, ekstremitelerinin siyanotik gözlenmesi, cevap verme reaksiyonlarının düşük olması nedeniyle Apgar skoru

düşük olarak tespit edilebilmektedir. Yine maternal analjezik veya anestezi nedeniyle depresyonda olan olgular, doğum travmaları, metabolik bozukluklar veya infeksiyöz durumlar, nörovasküler hastalıklar, SSS, kardiyak veya pulmoner anomalilerde Apgar skoru düşük olduğu halde bu vakalar asfiktik olarak değerlendirilmez[36]. Perinatal asfiksinin tek başına Apgar skorlaması ile değerlendirilmesinin yeterli olmayacağı, daha objektif değerlendirme için kan gazı analizinin de dikkate alınması önerilmektedir. Bununla birlikte perinatal durumun değerlendirilmesinde geleneksel yaklaşım Apgar skorlarının kullanılması yönündedir[37].

- Yeni doğanda kordon kanı çalışmaları

Fetal durumun tam olarak anlaşılabilmesi için fetal dokulardaki oksijen konsantrasyonunun ve asit baz değişkenlerinin ölçülmesi gerekmektedir. Fetüste tüm venöz dönüş umbilikal arter(UA) ile plasentaya iletilmektedir. Bundan dolayı UA'den alınan kanda yapılan ölçümler fetusun doku oksijenizasyonu hakkında en doğru bilgiyi vermektedir[20]. Oksijenin fetüse yetersiz transferi asit-baz dengesini bozup asidoz oluşturan en önemli faktördür. Annedeki siyanotik kalp hastalığı, ağır enfeksiyon, hiperkapni ile birlikte görülen hipoventilasyon, ağır anemi, hipotansiyon, hipertansiyon veya uterin tetani sonucu oluşan plasental hipoperfüzyon, dekolman plasenta ve umbilikal kord kompresyonu yetersiz oksijen transferine neden olabilmektedir[20]. Fetüs asit baz dengesindeki değişiklikleri fetüs için akciğer görevini üstlenen plasenta aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Oksijen ve CO₂ plasentada çok çabuk diffüzyona uğramakta ve fetüs bu gazları kullanarak asit baz değişikliklerini tampon etmektedir. Fetal böbreklerin fetal asit baz dengesinin sağlanmasında önemi olmadığı anlaşılmıştır.

Kordon kanında; pH, PCO₂, HCO₃, PO₂ ve baz eksis (BE) ölçülebilir. Normal şartlar altında fetal pH, maternal pH'dan yaklaşık olarak 0,1 ünite düşük ve fetal pCO₂'de anneye ait olan değerlerden 15 mmHg daha yüksektir. pH'ın yanında pCO₂'de mikroanalizörlerle kesin olarak ölçülebilmektedir. PCO₂'deki değişiklikler asidozdaki respiratuvar komponentin etkisinin veya metabolik asidozun respiratuvar kompanzasyonunun sonucudur. Fetal pO₂ değişiklikleri her zaman fetal oksijen rezervlerinde düşüşle beraber görülmeyebilir. Fetal pO₂, oksijen rezervlerinin ileri derecede azalmasına kadar değişmeyebilir. Bu nedenlerden dolayı pO₂ değerleri fetal durum değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem değildir[20].

Baz eksesi (BE); bir kan numunesinin veya plazmanın 37C° de, 40mmHg'lik bir pCO₂'de güçlü bir asit veya bazla pH'nın 7.40'a titrasyonu ile ölçülür ve litrede milimol olarak ifade edilen baz konsantrasyonu ve mevcut tampon baz ile normal tampon baz değerleri arasındaki farktır. Artı (+) değerler; nonkarbonik asitin rölatif eksikliğini gösterir ve metabolik alkoloza işaret eder (baz eksesi). Negatif (-) değerler; plazma veya kanda nonkarbonik asitleri rölatif artışına işaret eder ve metabolik asidozun bir göstegesidir (baz defisit). Respiratuvar asidoz veya alkalozda tampon asitlerin hidrojen iyonu bağlamaları nedeniyle bikarbonat artmasına karşın tampon baz değerleri genellikle değişmez[38].

Tablo 9. Umbilikal Kord Normal Değerleri

	Ortalama (+/- Standart Deviasyon)	Aralık
Arterial kan		
pH	7.27 (0.069)	7.2 – 7.34
PCO ₂ (mmHg)	50.3 (11.1)	39.2 – 61.4
HCO ₃ ⁻ (meq/L)	22.0 (3.6)	18.4 – 25.6
Baz eksesi (meq/L)	-2.7 (2.8)	-5.5 – 0.1
Venöz kan		
pH	7.34 (0.063)	7.28 – 7.40
PCO ₂ (mmHg)	40.7 (7.9)	32.8 – 48.6
HCO ₃ ⁻ (meq/L)	21.4 (2.5)	18.9 – 23.9
Baz eksesi (meq/L)	-2.4 (2)	-4.4 – 0.4

Bikarbonat (HCO₃); plazma anyonlarının ikinci büyük fraksiyonudur. Plazma bikarbonatı, karbonat ve plazma karbamino bileşiklerine bağlı CO₂'i içerir. Asit-baz dengesinin metabolik komponentidir ve metabolik asidozda azalır. UA kanı fetal durumun iyi bir göstergesi iken, umbilikal venöz kan maternal ve plasental fonksiyonların bir göstergesidir. Umbilikal kordon kan gazlarının hangi damardan bakılması sorusunun yanıtı, doğal olarak fetusun durumunu daha iyi yansıtması bakımından UA olmalıdır. Çünkü fetal asidemi ve hipoksi durumunda önce UA kan gazlarında değişimler olmaktadır. Ayrıca UV kan gazı değerleri normal düzeylerde iken UA'de asidemi olabilir. Her ikisini de örneklemek hem tanıyı doğrulamak hem de etiyolojinin belirlenmesi bakımından önem taşımaktadır(Tablo 9). Örneğin kordon kompresyonunda sadece arter değeri bozulurken, utero-plasental yetersizlikte arter ve ven değerlerinde anormallikler birlikte görülebilmektedir [39].

ACOG'un 2008'de önerdiği 3 basamaklı sınıflama önerisi [40];

Kategori I Fetal Kalp Atım traseleri: Normal. Gözlem anında normal fetal-asid baz statüsünü gösterir. Ek müdahaleye gerek yoktur. Rutin takip yapılır.

Kategori I içerisine giren traseler şunlardır:

- Baseline kalp atım hızı: 110-160 bpm.
- Baseline Fetal kalp atım variabilitesi: moderate
- Geç veya variable deselerasyonlar: yok
- Erken deselerasyonlar: Var veya yok
- Akselerasyonlar: var veya yok

Kategori II Fetal Kalp Atım traseleri: Karar verilemez. Fetal asid-baz statüsü için prediksyon yapılamaz. KAtategori I veya III içerisinde değerlendirmek için henüz yeterli bir kanıt yoktur. Devamlı sürvelians ve yeniden değerlendirme gerekmektedir..

Kategori II Fetal kalp atım traseleri KAtategori I ve Kategori III'e girmeyen tüm traseleri içerir.

. Kategori II Fetal kalp atım traseleri örnekleri şunları içerir;

Baseline atım

- Variabilite yokluğu eşlik etmeyen bradikardi.
- Taşikardi

Baseline FKA variabilitesi

- Minimal baseline variabilitesi
- Rekürren deselearsyonların eşlik etmediği variabilite kaybı
- Belirgin artmış baseline variabilitesi

Akselerasyonlar

- Fetal stimülasyon ile akselasyon olmaması

Periyodik veya episodik deselerasyonlar

- Minimal veya moderate variabilitenin eşlik ettiği rekürren variable deselerasyonlar
- Uzamış deselerasyon >2 dk fakat <10 dakika
- Moderate variabilitenin olduğu rekürren geç deselasyonlar
- Diğer özellikleri gösteren variable decelerations,örneğin normal baseline seviyesine yavaş dönene, "omuz bulgusu" veren

Kategori III Fetal kalp atım traseleri: Anormal. Gözlem sırasında anormal asid-baz statüsünü predikte eder. Müdahale gerektirir.

Kategori III FKA traseleri içerisine şunlar girer:

- Fetal variabilite yokluğu ile beraber şunların olması:
 - Rekürren geç deseasyonlar
 - Rekürren variable deselasyonlar
 - Bradikardi
- Sinusoidal pattern

2.6. Perinatal asfikside kardiyak etkilenme

Perinatal asfikside kardiyak tutulum mortalite ve prognozu belirlemektedir. Perinatal asfiksinin kardiyak etkilenme profilini belirlemede konvansiyonel yöntem olarak sadece telekardiyografi ve elektrokardiyografi belirleyici değildir [41]. Perinatal asfikside miyokard disfonksiyonu klinik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal kardiyak enzimler (kTnT, kTnI, KK, KKMB) kullanılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır [42]. Hipoksi ve iskeminin ağırlığına göre kardiyak etkiler değişmektedir. Miyokard en sık tutulan ve hasar gören organlardan birisidir. Asfiksi sırasında fetus ve yeni doğanın arteriyel parsiyel oksijen basıncı hızla düşer, kalp debisi

azalır ve miyokartta glikojenden anaerobik glikoliz yoluyla enerji sağlanır. Bu enerji yedeği yüksek doku laktat yoğunluğuna neden olur ve asfiksini multiorgan etkilerini daha da ağırlaştırır. Asfiksidede bozulmuş miyokardiyal kontraktilite, düşük kalp hızı ve hipotansiyonun mortalitenin artmasına ve uzun dönem nörolojik sekellerin ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmektedir [41]. Perinatal asfiksidede ilk 48 saat içinde ortaya çıkan miyokard fonksiyon bozukluğuna ait üç farklı klinik tablo vardır. Bunlar; şiddetli perinatal asfiksiye sekonder gelişen kardiyojenik şok, triküspid kapak yetersizliğine sekonder olarak gelişen ve erken dönemde ortaya çıkan sağ kalp yetersizliği ve tüm miyokardın iskemisi ile ilişkili olarak, 12-36 saat içinde gelişen kalp yetersizliğidir [43].

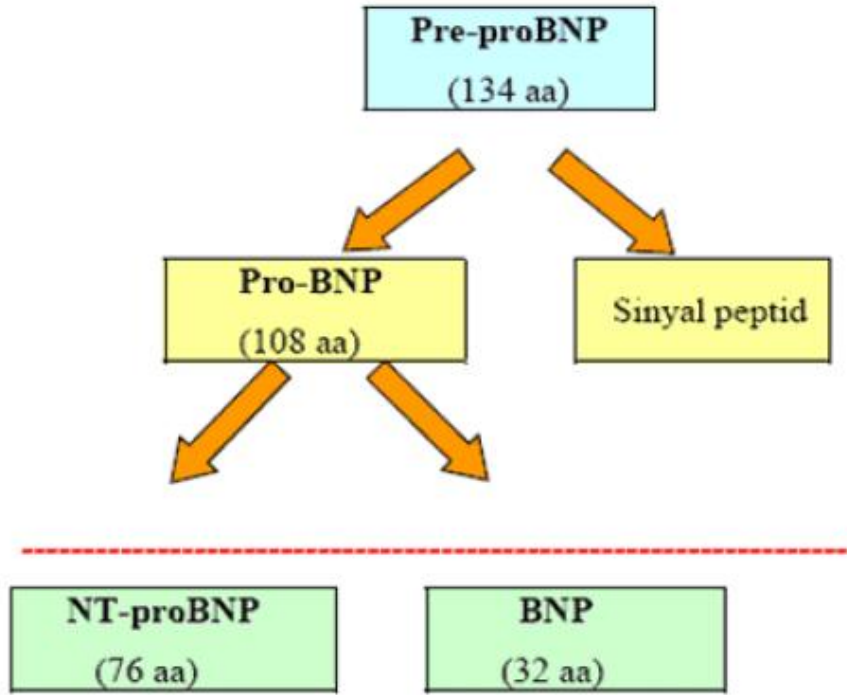
2.7. Biyokimyasal markerler

2.7.1. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler kan basıncının ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon sınıfıdır. Bu hormon ailesinin üyeleri; Atrial/ A tipi Natriüretik peptid, Brain/ B tipi Natriüretik peptid, C tipi Natriüretik peptid ve D tipi Natriüretik peptiddir. Natriüretik peptidler hemodinamik dengede önemli rol oynayan vazoaaktif peptid ailesindedir [44].

Brain natriüretik peptid, volüm ve basınç yükü sonucu artan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur.

Brain natriüretik peptid'i kodlayan gen 1. kromozomun distal kısmında yer alır ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP'yi kodlar. Miyositler içinde 134 aminoasitten oluşan pre-proBNP'den 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır ve 108 aminoasitlik bir proBNP oluşur. Özellikle ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla ProBNP aktif hormon olan 32 aminoasitlik BNP ve inaktif metaboliti olan 76 aminoasitlik NT-ProBNP'ye parçalanır [45]. Şekil 6'da BNP ve NT-ProBNP'nin sentezi ve aminoasit yapısı gösterilmiştir.



Şekil 6. BNP ve NT-ProBNP'nin sentezi ve aminoasit yapısı

Brain natriüretik peptid sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. Brain natriüretik peptid salınımını uyaran en önemli faktör atriyum ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir. İlk 60 dakika içinde atrial BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. Brain natriüretik peptidin ANP ye göre granüllerde depolanması daha azdır ve dolaşım düzeyinin dalgalanmalar göstermediği, sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir. Brain natriüretik peptid ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri paraleldir ancak NT-proBNP nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun, ölçümü daha kolaydır ve düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Ayrıca enzim inhibisyonu yapan ilaç kullanan hastalarda NT-proBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir.

Brain natriüretik peptid değişik biyolojik etkileri olan bir kardiyak peptittir ve natriürezis ve vazodilatasyon yaparak ekstrasellüler sıvı volümünü ve kan basıncını düzenler. Brain natriüretik peptid kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı ve diğer kritik durumlarda miyokardiyal stres belirteci olarak geniş bir klinik kullanım alanı bulmuştur [46]. Brain natriüretik peptid sentezi için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyozit gerilimidir [47]. Brain natriüretik peptid plasentadan geçmez ve

dolayısıyla annenin hastalıklarından etkilenmez [48]. Umbilikal kanda düşük düzeylerde BNP saptanabilir.[49-51] Doğumdan kısa bir süre sonra umbilikal kandaki düzeyinin >20 katına ulaşır ve erişkin düzeylerine 3 ay civarında ulaşır [48]. Yeni çalışmalar yeni doğanlarda bazı klinik durumlarla plazma BNP düzeyleri arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Plazma BNP düzeylerinin PDA'lı prematüre infantlarda, persistan pulmoner hipertansiyonu olan yeni doğanlarda ve konjenital kalp hastalıklı yeni doğanlarda yükseldiğine işaret etmektedir [52, 53].

Lin ve ark. [54] 39 hafif, 25 ağır asfiksili toplam 64 hasta üzerinde plazma NTPro BNP, serum kTnI, KKMB, KK düzeylerine bakmışlardır. 64 hastanın 30'unda miyokard hasarı mevcut olup plazma N-terminal Pro BNP seviyelerinin miyokard hasarı olan asfiksili grupta, miyokard hasarı olmayan asfiksili ve kontrol gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve serum KK, KKMB ile aralarında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Asfiksili yeni doğanların miyokard hasarını erken tanımda N-terminal Pro BNP düzeyinin önemli olduğu sonucuna varmışlardır.

2.7.2. Troponinler

Troponin tüm çizgili kaslarda aktin filamentinin üzerinde yerleşik bir inhibitör protein kompleksidir ve üç subüniti vardır; T, C ve I. Kardiyak Troponin T ve kTnI erişkinlerde miyokardiyal iskemik hasarın saptanmasında faydalı bir belirteç olarak kabul edilmektedir[55]. Normal bireylerde troponinlerin plazma konsantrasyonları hemen hemen sıfırdır ve minör miyokardiyal incinmeler de bile yükselme eğilimindedirler. İncinmeden sonraki 4 saat içinde plazmada ölçülebilirler [56].

2.7.2.1. Kardiyak Troponin T

Kardiyak troponin T tropomiyozin kompleksinin bir komponentidir ve kalp kası kontraktilesinin düzenlenmesinde rol alır. Yapılmış çalışmalar respiratuvar distresli bebeklerde miyokardiyal incinmenin tanımlanmasında kTnT'nin kullanılabileceğini ve gestasyon, doğum ağırlığı, cins, postnatal yaş ve doğum şeklinden etkilenmediğini göstermiştir. Kalbe spesifiktir ve miyokardiyal incinme durumunda KKMB'ye göre daha erken saptanabilir ve daha geç evrelerde de yüksek kalır. KTnT perinatal asfiksiye bağlı miyokardiyal iskemide yükselmektedir ve bu vakalarda kardiyak disfonksiyonun tanısında daha spesifik ve sensitiftir [57, 58].

Möller ve ark. [59] asfiktik hastaları yüksek pozitif fakat düşük negatif prediktif değer ile gösterebildiğini saptamışlar ve bu gözlemlerine dayanarak Apgar skoru ve umbilikal arter pH'sı kayıt altına alınmamış olan hastalarda ölçülmesinin önemli olabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca kTnT ciddi nörolojik sekeli olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapmada da faydalı bulunmamıştır. Buna karşın hemodinamik destek ihtiyacı olanlarda kTnT düzeyleri daha yüksek bulunmuştur .

2.7.2.2. Kardiyak Troponin I

Kardiyak Troponin T'nin miyokardiyal incinmenin hassas bir belirteci olduğu saptandıktan sonra bir diğer kardiyak troponin olan kTnI'nin perinatal asfiksideki tanısal değeri araştırılmaya başlanmıştır. Kardiyak Troponin I miyokardiyal hasarlanma sonrası 3-6. saatlerde yükselmeye başlar ve 4-10 günde normale dönmektedir.

Asfiksinin postnatal tanısında kTnT'nin değerli olduğu gösterilince Trevisanuto ve ark. [60] kTnI'nin bu hastalardaki değerini araştırmak üzere gestasyon yaşı >28 hafta olan 13 asfiktik (umbilikal arter pH'sı <7.18 ve 1. dakika Apgar skoru <4 veya 5. dakika Apgar skoru <7) ve 39 normal çocukta kTnI düzeylerini çalıştılar. Asfiksiye maruz kalan yeni doğanlarda kTnI konsantrasyonlarının sağlıklı bebeklerden daha yüksek olduğu ancak asfiksinin geleneksel belirteçleri ile (Apgar skoru, arteriyel umbilikal pH ve bikarbonat, serum AST ve ALT aktivitesi, serum kreatinin, QTc aralığı) korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca asfiktik hastaların tümünde serum kTnI konsantrasyonlarının saptanabilir düzeyin üzerinde olduğunu ve 13 hastanın 10'unda miyokardiyal hasar için sınır değer olarak verilen 0.15 mikrog/L'nin üzerinde bulduklarını bildirmektedirler. Bu çalışmada pressör verilen hastalarda serum kTnI düzeylerinin verilmeyenler ile benzer olduğu bulunmuştur. Yazarlar çalışma sonuçlarına dayanarak kTnI'nin asfiktik bebeklerde miyokardiyal hasarlanmanın saptanmasında bir parametre olarak kullanılabilceğini ve asfiktik bebeklerde iskelet kası kaynaklı TnI'dan miyokard kaynaklı kTnI'ya erken dönüşe neden olan hazırlayıcı faktörlerin var olabileceği sonucuna varmışlardır.

Kanık ve ark. [61] kTnI düzeylerinin ölen ve yaşayan bebekler arasında birinci günde anlamlı fark göstermemesine rağmen, 3. günde yapılmış olan analizde ölen hastalarda kTnI düzeyinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu bildirmektedir. Yazarlar

elde etikleri sonuçlara dayanarak asfiktik term yeni doğanlarda kTnI'nın HİE' ye bağlı mortaliteyi tahmin etmede kullanılabileceğini belirtmektedir.

Türker ve ark. [62] hipoksik 54 yeni doğanda ((i) arteriyel kord kan pH <7, veya (ii) hipoksiye ikincil nörolojik sekel (nöbet, koma hipotoni) ile birlikte arteriyel kord kan pH'sı <7.01-7.1 ve 5. dakika Apgar skoru <5 ve hematolojik, pulmoner, kardiyak veya renal fonksiyon bozukluklarının bir veya daha fazlası) yaptıkları çalışmada kTnI'nın intrauterin hipoksisi olan yeni doğanlarda mortalite ve beyin hasarının ciddiyetini erkenden belirleyebilecek bir belirteç olup olmadığını araştırdılar ve kTnI'nın asfiktik bebeklerde kontrollere göre, orta/ağır HİE'li hastalarda yok/hafif HİE'li hastalara göre (hafif, orta, ağır asfiksi tanımlaması klinik, laboratuvar ve elektroensefalografik bulgulara göre yapılmıştır) ve ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirlediler. Serum kTnI konsantrasyonunun 4.6 ng/ml'nin üzerinde olmasının mortaliteyi öngörme açısından en uygun sınır değeri olduğu sonucuna vardılar (sensitivite %77, spesifite %97).

Wei ve ark. [63] serum kTnI düzeylerini ağır asfiktik (birinci dakika Apgar skoru <4) term yeni doğanlarda kontrol grubundan yüksek bulurken hafif asfiktik (birinci dakika Apgar skoru >3) olanlarda anlamlı fark bulmadılar ve kTnI'nın asfiktik yeni doğanlarda kardiyak disfonksiyonu saptamada daha az sensitif olduğuna hükmettiler.

2.7.3. KKMB

Barberi ve ark. [64] serum KKMB düzeylerinin ciddi asfiksili hastalarda ve hafif semptomatik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeylerde saptadıklarını bildirmektedir. Dolayısıyla KKMB'nin hafif miyokardiyal tutulumların bile saptanmasında değerli olduğu sonucuna varılmıştır.

Rajakumar ve ark. [42] serum KKMB düzeylerinin asfiktik bebeklerde kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunduğunu ancak kardiyak etkilenmeyi tanımlamadaki sensitivite ve spesifitesinin düşük bulunduğunu bildirdiler.

Kanık ve ark. [61] serum KKMB düzeylerinin yaşayan ve ölen asfiktik yeni doğanlar arasında anlamlı derecede farklı olmadığını bildirmektedir.

2.7.4. S100-B

S100 molekülü kalsiyum bağlayan bir proteindir. Şimdiye kadar, S100 protein ailesinde 25 tane protein tanımlanmıştır. S100B ise çoğunlukla merkezi sinir sistemi hücrelerinden, özellikle astroglial hücrelerden salınır; bu yüzden santral sinir sistemi hasarlarında önemli bir tanı aracı olarak işlev görür[65]. S100 proteinleri kalsiyum sensör proteinleri olarak tanımlanabilir, biyolojik aktiviteyi kalsiyumu bağlayarak değiştirir[66]. S100B proteininin bir çok fonksiyonu tanımlanmıştır, nöron hücrelerini nekroza ve apoptoza sürükleyen süreçte de görev alır. Yeni çalışmalar hücrelerden aktif olarak salındığını göstermektedir. Fizyolojik konsantrasyonlarda otokrin, parakrin, endokrin trofik rolü bulunmaktadır. Beyindeki patolojik durumlarda ise fizyolojik konsantrasyonların çok üzerinde periferik kanda ve beyin omurilik sıvısı(BOS)n'da seviyesi artar [65]. Beyin hasarından hemen sonra proteinin seviyesi artar, genellikle böbreklerden atılır ve yarı ömrü yaklaşık 1 saattir[67].

Perinatal tıp alanında ise S100B kordon kanında,amniyotik sıvıda ve neonatal idrar örneklerinde saptanabilir. S100B nin bu alanda tanısal amaçlı kullanımı için yapılmış ilk çalışmalardan biri; gebeliğin orta döneminde amniyotik sıvıda S100B bakılması olmuştur. Bu çalışmada araştırmacılar, sonraki dönemde fetal ölüm yaşayan gebelerin amniyotik sıvılarında yüksek sensitivite, spesifite,pozitif ve negatif prediktif değerler (%100) ile S100B protein düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlardır [68]. Tablo 10'da Vücut sıvılarında S100B nin kontrol ve Asfiktik doğanlardaki değerleri verilmiştir [65].

Tablo 10. Asfiksi sonrası vücut sıvılarında S100B konsantrasyonları

Vücut Sıvıları	S100B konsantrasyonu (µg/L)		Referans
	Control	Asfiksi	
Beyin-Omurilik sıvısı	0.5 (0.4-0.8)	2.0 (0.25-66.3)	Blennow et al., 2001
Periferik sıvı	0.68 (±0.29)	1.26 (±0.78)	Gazzolo et al., 2002
	1.6 (1.4-2.5)	2.9 (1.8-4.7) HIE yok 17 (3.2-34.1) ağır HIE	Nadgyman et al., 2001
Kord sıvısı	0.8 (0.7-1.0)	1.5 (1.1-1.9) HIE yok 2.5 (1.5-3.7) ağır HIE	Nadgyman et al., 2001
	İdrar	0.1 (0.15-0.23)	0.23 (0.17-0.31) HIE orta 3.0 (2.94-3.63) HIE ağır

Data expressed in medians (ranges). ±Standard deviation (SD).
HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif olarak 19.03.2014-19.06.2015 tarihleri arasında yapılmak üzere planlandı. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Etik Kurulu 93045809/604.01/02.235905 sayısı kararıyla etik kurulu onayı alındı. Çalışma için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden 54017 proje numarasıyla destek alındı.

Çalışmaya doğumhaneye yatırılıp fetal distress nedeniyle doğum yaptırılan 60 olgu ve kontrol grubu olarak 55 olgu olmak üzere toplam 115 olgu alındı. Konjenital anomalisi olan, çoğul gebelik olguları, IVF tedavisi sonucu gebe kalanlar çalışma dışı bırakıldı. Anne ve bebeğin demografik ve klinik bilgileri çalışma için hazırlanan formlara doldurulduktan sonra bilgisayarda hazırlanan veri tabanına kayıt edildi. Çalışmaya alınan bütün olgulardan onam alındı.

Aşağıda sıralanan ACOG'un 2008'de önerdiği 3 basamaklı sınıflama önerisi ile fetal kalp hızı paterni bulguları değerlendirildi:

ACOG'un 2008'de önerdiği 3 basamaklı sınıflama önerisi [40];

Kategori I Fetal Kalp Atım traseleri: Normal. Gözlem anında normal fetal-asid baz statüsünü gösterir. Ek müdahaleye gerek yoktur. Rutin takip yapılır.

Kategori I içerisine giren traseler şunlardır:

- Baseline kalp atım hızı: 110-160 bpm.
- Baseline Fetal kalp atım variabilitesi: moderate
- Geç veya variable deselerasyonlar: yok
- Erken deselerasyonlar: Var veya yok
- Akselerasyonlar: var veya yok

Kategori II Fetal Kalp Atım traseleri: Karar verilemez. Fetal asid-baz statüsü için prediksyon yapılamaz. KAtategori I veya III içerisinde değerlendirmek için henüz yeterli bir kanıt yoktur. Devamlı sürvelians ve yeniden değerlendirme gerekmektedir..

Kategori II Fetal kalp atım traseleri KAtegori I ve Kategori III'e girmeyen tüm traseleri içerir.

. Kategori II Fetal kalp atım traseleri örnekleri şunları içerir;

Baseline atım

- Varyabilite yokluğu eşlik etmeyen bradikardi.

- Taşikardi

Baseline FKA variabilitesi

- Minimal baseline variabilitesi

- Rekürren deselearsyonların eşlik etmediği variabilite kaybı

- Belirgin artmış baseline variabilitesi

Akselerasyonlar

- Fetal stimülasyon ile akselasyon olmaması

Periyodik veya episodik deselerasyonlar

- Minimal veya moderate variabilitenin eşlik ettiği rekürren variable deselerasyonlar

- Uzamış deselerasyon >2 dk fakat <10 dakika

- Moderate variabilitenin olduğu rekürren geç deselasyonlar

- Diğer özellikleri gösteren variable decelerations,örneğin normal baseline seviyesine yavaş dönene, "omuz bulgusu" veren

Kategori III Fetal kalp atım traseleri: Anormal. Gözlem sırasında anormal asid-baz statüsünü predikte eder. Müdahale gerektirir.

Kategori III FKA traseleri içerisine şunlar girer:

- Fetal variabilite yokluğu ile beraber şunların olması:

- Rekürren geç deseleasyonlar
- Rekküren variable deselasyonlar
- Bradikardi
- Sinusoidal pattern

Fetal distress olarak Kategori 3 ve kategori 2 de olup gözlem anında, bebek iyilik halinden emin olunamayan olgular alındı

Fetal distress kabul edilen olgulara ultrasonografi ile RDUS değerlendirmeye geçildi. İncelemede, umbilikal artere ait akım paterni değerlendirilerek Doppler indeksleri ölçüldü. Bu damardan akımı değerlendirmek için ölçülen Doppler indeksleri ise şunlardı.

a)Rezistivite indeksi (RI)

b)Pulsalilite indeksi (PI)

Doppler ölçümleri gebeler supin ve hafif sola yatık pozisyonda iken gerçekleştirildi. Tüm Doppler indekslerinin ölçümü sırasında, fetal solunum ya da hareketin olmamasına dikkat edildi. Elde edilen dalga formlarının en az beş siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı. Umbilikal arterden yapılan ölçümlerde, öncelikle kordun yapısı ve yerleşimine bakıldı. Normal iki arter - bir ven kombinasyonunun varlığı araştırıldı. Tüm ölçümler iki arterden herhangi birisinden ve orta 1/3 kesimden gerçekleştirildi. Fetüse ve plasentaya yakın lokalizasyonlardan kaçınıldı. Bebeğin sağlık durumu, 1 ve 5. dakikadaki Apgar skorları çocuk hastalıkları kliniği hekimleri tarafından değerlendirildi. Apgar skoru 7'den küçük olduğunda fetal distress, 7 ve üzerinde olduğunda ise normal olarak kabul edildi. Bütün bebeklerin doğumunu takiben göbek kordonu kesildikten hemen sonra, plasenta çıkmadan önce umbilikal venden 5 ml kan örneği alınıp santrifüj edilerek elde edilen 4 ml serum -80°C'de saklandı. Doğum sonrası rutin olarak kliniğimizde uygulanan umbilikal kordon arter ve veninden kan gazı örnekleri alındı.

Ardından alınan kan örnekleri, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum örneklerinde ELISA yöntemi ile ProBNP II, S100-B,

CK-MB ve Troponin T Stat parametreleri ölçüldü. PROBNP II düzeyleri, ticari olarak elde edilen , EASTBIOPHARM CO., LTD., HANNGZHOU, CK-E10219 marka kit ile Thermo Scientific marka ELISA reader kullanılarak ölçüldü. S 100-B düzeyleri, ticari olarak elde edilen , EASTBIOPHARM CO., LTD., HANNGZHOU, CK-E90311 marka kit ile Thermo Scientific marka ELISA reader kullanılarak ölçüldü. CK-MB düzeyleri, ticari olarak elde edilen , EASTBIOPHARM CO., LTD., HANNGZHOU, CK-E11107 marka kit ile Thermo Scientific marka ELISA reader kullanılarak ölçüldü. TROPONIN T STAT düzeyleri, ticari olarak elde edilen , EASTBIOPHARM CO., LTD., HANNGZHOU, CK-E11155 marka kit ile Thermo Scientific marka ELISA reader kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar SPSS İstatistic 17 programına işlendi.

İstatistiksel çözümlenmelerde kullanılacak hipotez testlerine karar vermek için veri setinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ve test sonucunda her iki grupta yer alan deneklerin s100 B,CK-MB,Troponin T miktarlarının normal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Buna göre; çalışma ve kontrol gruplarında s100 B miktarlarının hipotez testlerinde parametrik hipotez testlerinden t testi kullanılmıştır.

Parametrik veriler ortalama \pm standart deviyasyon olarak, non-parametrik veriler ortanca, minimum ve maksimum olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında T testi ve ANOVA, non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Parametrik değişkenlerin arasında korelasyon analizi Pearson korelasyon testi, nonparametrik değişkenler arasında korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunda 60, kontrol grubunda 55 hasta olmak üzere toplam 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma grupların özellikleri (P<0,05: Anlamlı)

	Hasta Grubu N=60	Kontrol Grubu N=55	P Değeri
Yaş	30±6,3	27,4±5,5	0,323
Kilo	75,4±11	89±6,3	0,062
Boy	159,4±9,6	158,8±9,6	0,747
Hafta	35,4±4,3	37,4±2	0,321
Doğum Ağırlığı	2599±900	3216±417	0,105

Hasta ve kontrol grubu yaş, kilo, boy, gebelik haftası ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P>0,05). Dolayısı ile grupların karşılaştırılabilir olduğuna karar verildi.

Çalışma grubu ve kontrol grubu doğum sonrası Apgar skoru ve Kordon kan gazı değerlerine göre ortalama Apgar skorları ve kordon arter ve ven pH ortalamaları Tablo 12'de verilmiştir;

Tablo 12. Çalışma grubunun APGAR skorları ve Kordon Kan Gazı değerlerinin dağılımı (P<0,05: Anlamlı)

	Çalışma Grubu N=60	Kontrol Grubu N=55	P Değeri
APGAR 1. Dakika	4,9 ± 2,16	7,2 ± 0,98	P <0,001
APGAR 5. Dakika	6,9 ± 1,5	8,8 ± 0,5	P <0,001
UA pH	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,4	P <0,001
UV pH	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,3	P <0,001

Fetal Distress tanısı ile doğumu gerçekleştirilen bebekler ile kontrol grubu arasında Umbilikal Arter ve Ven pH'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P<0,001$). Doğum sonrası çocuk hekimleri tarafından değerlendirilen 1. ve 5. dakika Apgar skorlarında da Fetal distress olgularında anlamlı olarak düşük skor bulundu ($P<0,001$). Bu Fetal distress olgularının ön tanısının doğruluğunu gösterir nitelikteydi.

Tablo 13. Kardiyotokografi değerlendirmelerine göre gruplar arası dağılım

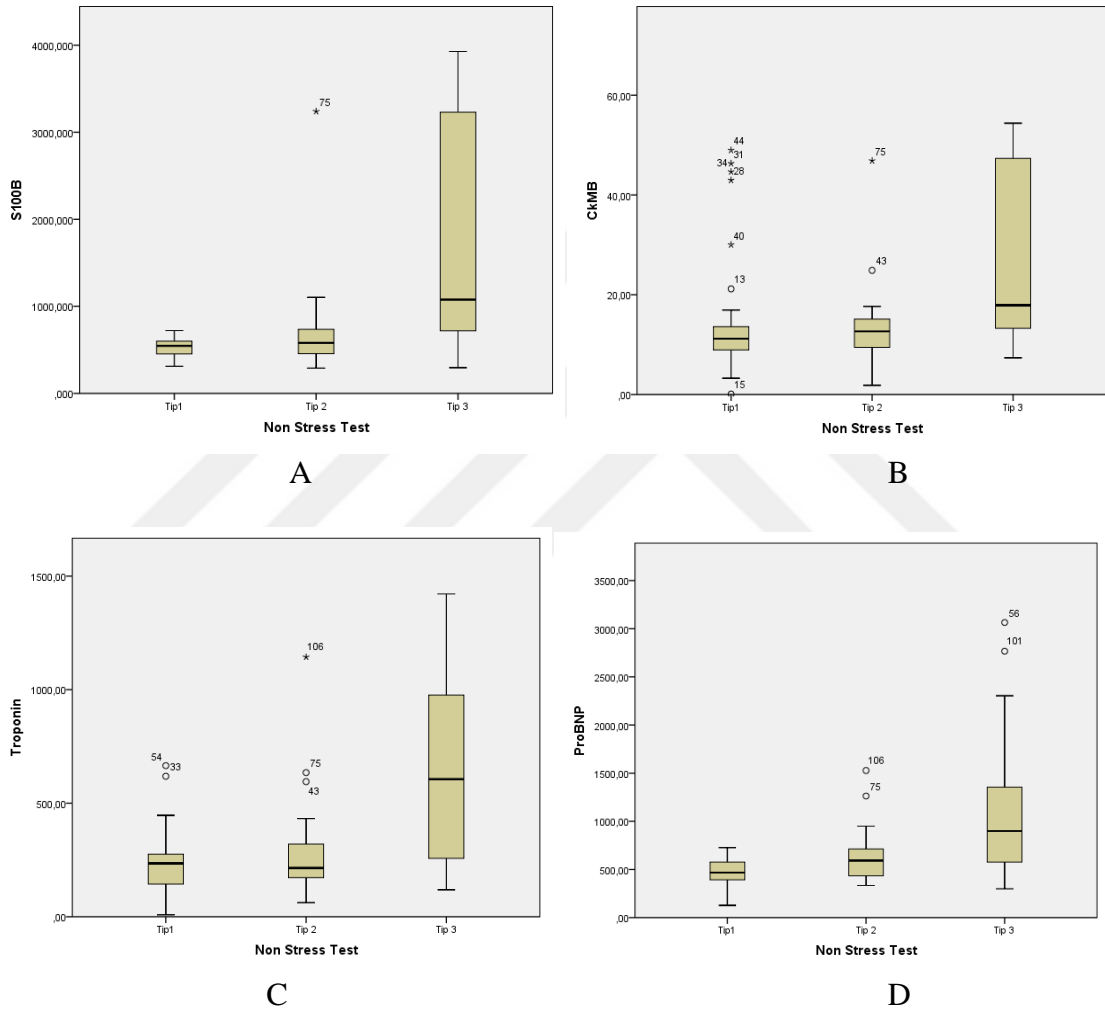
			Çalışma grubu		Total
			Kontrol	Fetal Distress	
Kardiyotokografi	Tip1	Sayı	43	0	43
		Grup içerisinde %	78,2%	,0%	37,4%
		Totalde %	37,4%	,0%	37,4%
	Tip 2	Sayı	11	9	20
		Grup içerisinde %	20,0%	15,0%	17,4%
		Totalde %	9,6%	7,8%	17,4%
	Tip 3	Sayı	1	51	52
		Grup içerisinde %	1,8%	85,0%	45,2%
		Totalde %	,9%	44,3%	45,2%
Total		Sayı	55	60	115
		Grup içerisinde %	100,0%	100,0%	100,0%
		Totalde %	47,8%	52,2%	100,0%

Tablo 13'de kardiyotokografi (KTG) sınıflandırılması yapılmıştır. Fetal Distress ön tanısı alan hastaların NST'leri incelendiğinde; 2008 ACOG KTG sınıflandırılmasına göre Tip 2 KTG çalışma grubu içerisindeki hastaların %15'i olduğu, Tip 3 KTG nin ise %85 i olduğu görülmektedir.

Tablo 14. Gruplar arası Biyokimyasal Belirteçlerin Dağılımları

	Kontrol N:55	Fetal Distress N:60	P
S100B	532,468±99,88	1616,676±119,38	$P<0.0001$
CkMB	13,499±10,37	27,462±19,93	$P<0.0001$
Troponin T	234,159±133,68	621,804±397,78	$P<0.0001$
ProBNP	494,828±133,03	1491,212±379,33	$P<0.0001$

Tablo 14'de de izlendiği üzere S100 B molekülünün kontrol grubunda ortalama seviyesi; $532,46 \pm 99,8$, çalışma grubunda ise ortalama $1616,67 \pm 119,3$ bulunmuştur. CK-MB değerleri ise kontrol grubunda $13,49 \pm 10,3$, çalışma grubunda $27,46 \pm 19,93$ bulunmuştur. Troponin T seviyeleri ise kontrol grubunda $234,15 \pm 133,6$ çalışma grubunda ise $621,80 \pm 397,7$ olarak bulunmuştur. NT-proBNP seviyeri ise kontrol grubunda $494,82 \pm 133$ çalışma grubunda ise $1491,21 \pm 379,3$ olarak bulunmuştur.



şekil 7: Fetal Umbilikal Kord Biyokimyasal Belirteçleri ile Kardiyotokografi sınıfları arasında korelasyonu gösteren grafikler A. S100B ile kardiyotokografi korelasyon grafiği B. CKMB ile Kardiyotokografi korelasyon grafiği C. Troponin ile Kardiyotokografi korelasyon grafiği D. ProBNP ile Kardiyotokografi korelasyon grafiği

Kontrol grubu korelasyonunda S100B, Troponin, NT ProBNP, CK-MB arasında herhangi bir korelasyona rastlanmadı. Aynı şekilde umbilikal arter-Ven pH ve Apgar skorları (1. ve 5. dk) ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Distress grubunda ise kardiyotokografi bulguları, umbilikal kordon arter-ven kan gazı pH değeri ve Apgar skoru ile S100B, Troponin seviyelerinin ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi.

Tablo 15. Fetal Distress ve kontrol olgularında Biyokimyasal belirteçlerin umbilikal kord kan gazı ve Apgar skoru ile ilişkisi

	grup	Apgar1		Apgar5		ApH		VpH	
S100B	Kontrol	R:-0,181	P >0,05	R:-0,169	P >0,05	R:0,064	P >0,05	R:-0,140	P >0,05
	Fetal Distress	R:-0,508	P <0,001	R:-0,468	P <0,001	R:-0,703	P <0,001	R:-0,68	P <0,001
CkMB	Kontrol	R:-0,100	P >0,05	R:-0,019	P >0,05	R:0,029	P >0,05	R:0,082	P >0,05
	Fetal Distress	R: -0,230	P >0,05	R:-0,141	P >0,05	R:-0,138	P <0,001	R:-0,506	P <0,001
Troponin	Kontrol	R:-0,161	P >0,05	R:-0,104	P >0,05	R:-0,010	P >0,05	R:-0,062	P >0,05
	Fetal Distress	R:-0,302	P <0,05	R:-0,267	P <0,001	R:-0,383	P <0,05	R:-0,313	P <0,05
ProBNP	Kontrol	R:-0,156	P >0,05	R:-0,188	P >0,05	R:0,046	P >0,05	R:0,020	P >0,05
	Fetal Distress	R:-0,238	P >0,05	R:-0,300	P <0,05	R:-0,206	P <0,05	R:-0,293	P <0,05

Tablo 15'de de görüldüğü üzere CK-MB seviyelerinin 1. ve 5. dakika Apgar skorları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (P >0,05). Umbilikal kord kan gazı analizlerinde ise anlamlı bir negatif korelasyon saptandı (P <0,001). NT-pro BNP değerlerine bakıldığında ise 1. dakika Apgar skoru'nun düşük olmasına rağmen pro BNP'de ki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (P >0,05). Pro BNP'nin 5. Dakika Apgar skoru ve umbilikal kord kan gazları analizleri ile aralarında anlamlı olarak negatif korelasyon gözlemlendi (P <0,05).

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda Fetal Distress ön tanısı alan hastaların NST'leri incelendiğinde; 2008 ACOG KTG sınıflandırılmasına göre Tip 2 KTG çalışma grubu içerisindeki hastaların %15'i olduğu, Tip 3 KTG nin ise %85 i olduğu görülmüştür ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır. Yeni doğan iyilik halini değerlendirmede kullanılan geleneksel yöntemler fetal distress grubunda kontrol grubuna göre; 1. Ve 5. Dakika Apgar'ları ve Umbilial arter-ven pH değerleri düşük bulunmuştur. Yeni doğan iyilik halini değerlendirmede bizim çalışmamızda güncel parametreler olarak S100B, CK-MB, Troponin T, NT-proBNP fetal distress grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yeni doğan iyilik halini değerlendirmede kullanılan geleneksel yöntemler (umbilikal kord kan gazı pH'ı ve 1. Ve 5. Dakika Apgar skorları) ile bizim çalışmamızdaki güncel yöntemler sadece fetal distress grubunda negatif korele bulunmuştur. Bu korelasyonda istatistiksel olarak en anlamlı ilişki, beyin hasarıyla bağlantılı olduğu düşünülen S100B de bulunmuştur.

Perinatal asfiksi, doku zedelenmesine yol açacak kadar dokuya oksijen verilmesinin bozulması sonucu oluşan hipoksi ve hiperkapninin beraberliği olup en ciddi etkisini santral sinir sisteminde yapmakta ve HİE' ye neden olmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati santral sinir istemi hücrelerinde kalıcı hasar, ölüm, mental geriliğe yol açabildiğinden yeni doğanlarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. [22] Yeni doğan döneminde karşılaştığımız ölümlerin % 15-20'si ensefalopati, mental gerilik gibi kalıcı nörogelişimsel anomalilerin de % 25-30'u perinatal asfiksi sonucunda oluşmaktadır [69]

Postpartum dönemde şimdiye kadar birçok yöntem, yeni doğan iyiliğini göstermesi açısından araştırılmıştır. Bu yöntemler daha önceden sistematik bir şekilde yapılmazken ilk defa Apgar skorlaması ile sistematik hale gelmiştir [4]. İlk zamanlarda sadece 1. dakikada yapılan skorlama daha sonra yapılan bir çok çalışmada eksikliği görüldüğünden ve ilk dakikalardaki yeni doğana yapılan eksternal müdahalelerden(nazal kateter..vb) dolayı düşük olabileceği görüldüğü için 5. dakika skorlamasının daha anlamlı olduğu görülmüştür. Apgar skoru değerlendirilmesi spesifik bir etiyojolojiyi ortaya çıkarmamaktadır. Çünkü Apgar skorlaması ile yeni doğanın global olarak değerlendirilmesi söz konusudur. Dolayısıyla düşük Apgar skoru olan bir yeni

doğan bebekte, etiyolojinin doğrudan intrapartum bir olaya bağlanması kesinlikle mümkün değildir. Bunun için intrapartum olayların spesifik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Yani düşük Apgar skoruna sahip olan yeni doğanlarda bunun nedeninin, intrapartum asfiksiye bağlı olup olmadığı belirlenmelidir. Bunun için yapılan en önemli araştırmalardan biri umbilikal kord pH değerlendirilmesidir. Eğer doğumdan hemen sonra alınan pH değerı 7.15'in altında ise yeni doğanda hipoksi-asidoz bulunmaktadır [5] Dolayısıyla yeni doğanda asfiksi asidoz değerlendirmesi yapılırken karşılaştırılacak test umbilikal arter pH değeridir.

S100B proteininin bir çok fonksiyonu tanımlanmıştır, nöron hücrelerini nekroza ve apoptoza sürükleyen süreçte de görev alır. Yeni alışmalar hücrelerden aktif olarak salındığını göstermektedir. Fizyolojik konsantrasyonlarda otokrin, parakrin, endokrin trofik rolü bulunmaktadır. Beyindeki patolojik durumlarda ise fizyolojik konsantrasyonların çok üzerinde periferik kanda ve beyin omurilik sıvısı(BOS)n'da seviyesi artar [65]

Nagdyman N ve ark. [70], S100B proteininin hipoksik iskemik ensefalopatide predikte etmedeki sensitivite ve spesifitesini araştırmışlar. alışmalarında %83 sensitivite ve % 95 spesifite elde etmişlerdir (s100B için cut-off değerı 8.5_g/L alınmıştır). Biz de alışmamızda S100B'nin pH değerı <7,1 olan yeni doğanlarda anlamlı olarak (p <0,001) yükseldiğini ve Apgar skoru ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. (Tablo 15)

Hastalarda santral sinir sistemi dışında başka organlar da asfikside etkilenmekte ve bu durum mortalite üzerine etkili olmaktadır. Sıklıkla etkilenen organlar arsında kalp de yer almaktadır.

Bu nedenle yeni doğanlarda asfiksiye ikincil miyokardiyal incinmeyi tanımlamada parametrelerin klinik değerı araştırılmıştır. Kardiyak troponinlerin özellikle kTnT'nin perinatal asfiksiye bağlı miyokardiyal iskemide yükseldiği ve CK-MB'ye göre daha spesifik olduğu gösterilmiştir. Brain natriüretik peptid kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı ve diğer kritik durumlarda miyokardiyal stres belirteci olarak geniş bir klinik kullanım alanı bulmuştur [55-59]

Lin ve ark. [54] 39 hafif, 25 ağır asfiksili toplam 64 hasta üzerinde plazma NTPro BNP, serum kTnI, KKMB, KK düzeylerine bakmışlardır. 64 hastanın 30'unda

miyokard hasarı mevcut olup plazma N-terminal Pro BNP seviyelerinin miyokard hasarı olan asfiksili grupta, miyokard hasarı olmayan asfiksili ve kontrol gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve serum KK, KKMB ile aralarında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Asfiksili yeni doğanların miyokard hasarını erken tanımda N-terminal Pro BNP düzeyinin önemli olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ortalama plazma BNP, kTnT, KKMB düzeyleri asfiksi gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 15).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda olgu sayısının az olması bulguların genelleştirilmesi açısından sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu çalışma temel alınarak yapılacak daha ileri ve geniş serilerde, bu eksikliğin giderileceğini ummaktayız. Bunun için daha ileri araştırmalar için bundan sonraki planlamalarda, çok merkezli çalışmaların planlanması ve daha uzun süre çalışmanın yürütülmesi isabetli olacaktır. Ayrıca olguların çeşitliliğinin az olması da, farklı etiyojilerdeki S100B, Troponin T, NT ProBNP, CK-MB seviyelerinin karşılaştırılmasına imkan vermemiştir.

Bunun için çalışmamızda esas olan grup komplike doğumlar olarak alınırken, diğerleri kontrol grubu olarak çalışılmıştır. İskeminin bir çok etiyojik nedenlerini ortaya konulması açısından bakıldığında S100B, Troponin, NT ProBNP, CK-MB yararlı değildir. Çünkü S100B, Troponin, NT ProBNP, CK-MB ancak iskeminin varlığını ortaya koymaktadır. Yani sonucu ortaya çıkaran bir tanı testi olarak kullanılabilir. Yoksa etiyojiiyi ortaya koymada daha başka çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Sonuçları toparlayacak olursak;

- Antepartum fetal iyilik hali değerlendirme testlerinde fetal distress olduğu öngörüsü yapılan hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma S100B, Troponin T, pro-BNP, serum CK MB anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Özellikle S100B'nin, nöron hasarının spesifik bir belirteci olarak, distress olgularında umbilikal kordon arter ve ven pH değeri negatif korelasyon gösterdiği, istatiki olarak ise anlamlı olduğu gözlemlendi.

S100B, Troponin, NT ProBNP, CK-MB esas olarak Umbilikal kord kan pH değerlerine ek olarak perinatal süreçte yeni doğanın iskemik-asfiktik bir duruma maruz kalıp kalmadığının tanısında faydalı olabileceğini görmekteyiz. Çünkü son yıllarda özellikle ilerleyen aylarda veya yıllarda ortaya çıkan serebral palsili çocuklarda, geriye dönük olarak perinatal sürecin seyri ve belki de olabilecek adli/tıbbi durumlarda yardımcı olması açısından umbilikal kord S100B, Troponin, NT ProBNP, CK-MB değerlerinin ölçülerek kayda alınması yararlı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Levene, M.I., et al., *Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia*. Lancet, 1986. **1**(8472): p. 67-9.
2. Ruth, V., et al., *Prediction of perinatal brain damage by cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthine values*. J Pediatr, 1988. **113**(5): p. 880-5.
3. Gilstrap, L.C., 3rd, et al., *Second-stage fetal heart rate abnormalities and type of neonatal acidemia*. Obstet Gynecol, 1987. **70**(2): p. 191-5.
4. Apgar, V., *The newborn (Apgar) scoring system. Reflections and advice*. Pediatr Clin North Am, 1966. **13**(3): p. 645-50.
5. Josten, B.E., T.R. Johnson, and J.P. Nelson, *Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **157**(4 Pt 1): p. 843-8.
6. Kubli, F., et al., *[Antepartum fetal heart rate. II. Baseline levels, baseline irregularity and decelerations with antepartum fetal death]*. Z Geburtshilfe Perinatol, 1972. **176**(4): p. 309-23.
7. Hon, E.H., *Fetal Heart Rate Monitoring*. Biomed Sci Instrum, 1963. **1**: p. 287-91.
8. Synder, E.Y. and J.P. Cloherty, *Perinatal asphyxia*. Manuel of Neonatal Care, 2008: p. 518-528.
9. Yurdakök, M., *Perinatal hipoksik iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1997. **40**: p. 571-577.
10. Çiçek, N.M. and M.T. Mungan, *Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji*. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji, ed. N.M. Çiçek and M.T. Mungan. 2007, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
11. Depp, R., *Perinatal asphyxia: assessing its causal role and timing*. Semin Pediatr Neurol, 1995. **2**(1): p. 3-36.
12. Nelson, K.B. and A. Leviton, *How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?* Am J Dis Child, 1991. **145**(11): p. 1325-31.
13. Vannucci, R.C., *Hypoxic-ischemic encephalopathy*. Am J Perinatol, 2000. **17**(3): p. 113-20.
14. Gücüyener, K., *Yenidoğan bebekte hipoksik iskemik ensefalopati*. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, Çocuk Nörolojisi, 2006: p. 399-410.
15. Volpe, J.J., *Neurology of the Newborn*, in *Hypoxic-İschemic Ensefalopati*, J.J. Volpe, Editor. 2008. p. 245.
16. McGuire, W., *Perinatal asphyxia*. Clin Evid, 2006(15): p. 511-9.
17. Harkness, R.A., *Is post-hypoxic-ischemic cell damage associated with excessive ATP consumption rather than a failure of ATP production?* Acta Paediatr, 1997. **86**(1): p. 1-5.
18. Vries, L.S., J.C. Larocche, and M.I. Levene, *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*, in *Cerebral ischaemic lesions*, M.I. Levene, M.J. Bennet, and J. Punt, Editors. 1988: Churchill Livingstone: Edinburgh. p. 326-338.

19. Kandel, E.R., J.H. Schwartz, and T.M. Jessel, *Principles of Neural sciences*. 3rd ed. 1991, New York: Elsevier.
20. Blechner, J.N., *Maternal-fetal acid-base physiology*. Clin Obstet Gynecol, 1993. **36**(1): p. 3-12.
21. Rivkin, M.J. and J. Wolpe, *Asphyxia and brain injury*. Intensive Care of the fetus and Neonate, 1996. **Mosby-Year Book: St. Louis**(Spitzer AR (ed)): p. 685-695.
22. Barbara, J.S. and M.K. Robert, *The fetus and the neonatal infant*, in *Nelson Pediatrics*, R.E. Behrman, R. Kliegman, and B.J. Hal, Editors. 2005, Saunders: Philadelphia. p. 561-569.
23. Shah, P., et al., *Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. **89**(2): p. F152-5.
24. Yurdakök, M., *Perinatal asfiksiden korunma*, in *Fetal tanı ve tedavi*, F. Saraçoğlu, Editor. 1998, Güneş Tıp Kitabevi: Ankara. p. 462-479.
25. Kennedy, E., *Observations on Obstetric Auscultation*. Hodges and Smith, 1833.
26. Goodlin, R., *History of fetal monitoring*. Am J Obstet Gynecol, 1979(133): p. 325.
27. Neldam, S., *Fetal movements as an indicator of fetal wellbeing*. Lancet, 1980. **1**(8180): p. 1222-4.
28. Moore, T.R. and K. Piacquadio, *A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(5 Pt 1): p. 1075-80.
29. Manning, F.A., L.D. Platt, and L. Sipos, *Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile*. Am J Obstet Gynecol, 1980. **136**(6): p. 787-95.
30. Clark, S.L., P. Sabey, and K. Jolley, *Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5973 tests without unexpected fetal death*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(3): p. 694-7.
31. Hon, E.H. and R. Wohlgemuth, *The electronic evaluation of fetal heart rate. IV. The effect of maternal exercise*. Am J Obstet Gynecol, 1961. **81**: p. 361-71.
32. Hendricks, C.H., *Amniotic fluid pressure recording*. Clin Obstet Gynecol, 1966. **9**(2): p. 535-53.
33. Freeman, R.K., T.J. Garite , and M. Nageotte, *Fetal Heart Rate Monitoring*. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
34. Boehm, F.H., et al., *Correlation of the one-minute Apgar score and umbilical cord acid-base status*. South Med J, 1986. **79**(4): p. 429-31.
35. Page, F.O., et al., *Correlation of neonatal acid-base status with Apgar scores and fetal heart rate tracings*. Am J Obstet Gynecol, 1986. **154**(6): p. 1306-11.
36. Wisvvel, T.E., *Examination of the critically ill neonate.*, in *Intensive Care of the Fetus and Neonate*, A.R. Spitzer, Editor. 1996: St. Louis. p. 337-334.
37. Truog, W.E., *Resuscitation*, in *Current Therapy in neonatal-perinatal medicine*, N.M. Nelson, Editor. 1990, BC Decker Inc: Toronto. p. 472.

38. Pruden, E.L., O.S. Anderson, and N.W. Tietz, *Blood gases and pH*, in *Textbook of Clinical Chemistry*, N.W. Treetz and N.M. Logar, Editors. 1986, WB Saunders Company: Philadelphia. p. 1221.
39. Strickland, D.M., et al., *Umbilical cord pH and PCO₂: effect of interval from delivery to determination*. Am J Obstet Gynecol, 1984. **148**(2): p. 191-4.
40. Macones, G.A., et al., *The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines*. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2008. **37**(5): p. 510-5.
41. Doğan, M., T. M., and C. Dizdärer, *Perinatal asfiksidede kardiyak etkilenme (myoglobilin, kreatinin kinaz myokard bandı, troponin I ve myokard performans indexi)*. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2004. **13**(4): p. 207-212.
42. Rajakumar, P.S., et al., *Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia*. Indian J Pediatr, 2008. **75**(12): p. 1223-5.
43. Gomella, T.L., M.D. Cunningham, and F.D. Eyal, *Perinatal asphyxia*, in *A longe clinical manual neonatology*, T.L. Gomella, Editor. 1992, Prentice-Hall International Company: London. p. 391-399.
44. Thoresen, M. and A. Whitelaw, *Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant*. Curr Opin Neurol, 2005. **18**(2): p. 111-6.
45. Duygu, H., et al., *Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi*. Anadolu Kardiyol Dergisi, 2005. **5**: p. 305.
46. Kanbe, T., et al., *Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress*. Acta Paediatr, 2009. **98**(9): p. 1421-5.
47. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 161-7.
48. Reynolds, E.W., et al., *Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. Pediatrics, 2004. **114**(5): p. 1297-304.
49. Bar-Oz, B., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns*. Clin Chem, 2005. **51**(5): p. 926-7.
50. Mir, T.S., et al., *Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth*. Pediatrics, 2003. **112**(4): p. 896-9.
51. Yoshiyoshi, M., et al., *Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth*. Eur J Endocrinol, 1995. **133**(2): p. 207-9.
52. Holmstrom, H., C. Hall, and E. Thaulow, *Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants*. Acta Paediatr, 2001. **90**(2): p. 184-91.
53. Puddy, V.F., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants*. Clin Sci (Lond), 2002. **103**(1): p. 75-7.

54. Lin, L.X., et al., [*Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and glycogen phosphorylase isoenzyme BB in neonates with asphyxia complicated by myocardial injury*]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2010. **12**(4): p. 252-5.
55. Bhayana, V. and A.R. Henderson, *Biochemical markers of myocardial damage*. *Clin Biochem*, 1995. **28**(1): p. 1-29.
56. Adamcova, M., *Troponins in children and neonates*. *Acta Paediatr*, 2003. **92**(12): p. 1373-5.
57. Clark, S.J., et al., *Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004. **89**(4): p. F348-52.
58. Trevisanuto, D., et al., *High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome*. *Acta Paediatr*, 2000. **89**(9): p. 1134-6.
59. Moller, J.C., et al., *Value of myocardial hypoxia markers (creatinine kinase and its MB-fraction, troponin-T, QT-intervals) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia*. *Biol Neonate*, 1998. **73**(6): p. 367-74.
60. Trevisanuto, D., et al., *Cardiac troponin I in asphyxiated neonates*. *Biol Neonate*, 2006. **89**(3): p. 190-3.
61. Kanik, E., et al., *Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality?* *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009. **22**(3): p. 239-42.
62. Turker, G., et al., *Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia*. *Biol Neonate*, 2004. **86**(2): p. 131-7.
63. Wei, Y., et al., *Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging*. *Pediatr Cardiol*, 2009. **30**(6): p. 741-6.
64. Barberi, I., et al., *Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations*. *Eur J Pediatr*, 1999. **158**(9): p. 742-7.
65. Beharier, O., et al., *S100B - a potential biomarker for early detection of neonatal brain damage following asphyxia*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012. **25**(9): p. 1523-8.
66. Ikura, M., *Calcium binding and conformational response in EF-hand proteins*. *Trends Biochem Sci*, 1996. **21**(1): p. 14-7.
67. Michetti, F. and D. Gazzolo, *S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine*. *Clin Chem*, 2002. **48**(12): p. 2097-104.
68. Florio, P., et al., *Amniotic fluid S100B protein in mid-gestation and intrauterine fetal death*. *Lancet*, 2004. **364**(9430): p. 270-2.
69. Moster, D., R.T. Lie, and T. Markestad, *Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002. **86**(1): p. F16-21.
70. Kocylowski, R.D., et al., *Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood*. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. **200**(3): p. 273 e1-273 e25.