



**T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE
HASTALIKLARI EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**FETAL DİSTRESİN ÖNGÖRÜLMESİNDE
İNFLAMASYON MARKERLARININ VE
OSTEOPONTİNİN ROLÜNÜN ARAşTIRILMASI**

**Dr. Betöl TOKGÖZ ÇAKIR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2018**



**T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE
HASTALIKLARI EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
Klinik İdari ve Eğitim Sorumlusu:
Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN**

**FETAL DİSTRESİN ÖNGÖRÜLMESİNDE
İNFLAMASYON MARKERLARININ VE
OSTEOPONTİNİN ROLÜNÜN ARAşTIRILMASI**

**Dr. Betül TOKGÖZ ÇAKIR
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN**

**ANKARA
2018**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan eğitim görevlimiz; aynı zamanda tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. TUNCAY KÜÇÜKÖZKAN'a destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemediği için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle sabırla paylaşan Op Dr. Elif Yılmaz'a, çalışmamda bana destek olan değerli abim Op Dr Mert Turğal'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her konuda bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen hastanemiz tüm değerli uzmanlarına;

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tüm zorlukları beraber paylaştığımız, gelecekte aynı yolda birlikte ilerleyeceğimizi umut ettiğim meslektaşlarım Dr Hande Esra Koca, Dr Özlem Gündüz ve Dr İrem Duman'a;

Son olarak yoğun çalışma sürecim içerisinde sonsuz sevgi ve ilgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

Dr Betül Tokgöz Çakır

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA LİSTESİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. FETAL DİSTRES	4
2.1.1. Fetal Distres Tanımı	4
2.1.2. Elektronik Fetal Monitorizasyon.....	4
2.2. OSTEOPONTİN	14
2.2.1. Osteopontin Yapısı.....	14
2.2.2. Osteopontinin Gebelikteki Yeri	15
2.3. AKUT FAZ REAKTANLARI.....	16
2.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)	17
2.3.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	18
2.3.3. Gebelikte C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızının Karşılaştırılması.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	20
3.2. ARAŞTIRMANIN KAPSAMI VE AMACI.....	20
3.3. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ	21
3.3.1. Bağımlı Değişken.....	21
3.3.2. Bağımsız değişkenler	21
3.4. ARAŞTIRMADA KULLANILAN TERİMLER.....	21
3.5. ARAŞTIRMADA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇ	22
3.6. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	23

3.7. ARAŞTIRMANIN KISITLILIĞI	23
3.8. İZİNLER-ETİK KONULAR	23
4. BULGULAR.....	25
4.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLEN GEBELERİN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ	25
4.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLEN GEBELERİN OBSTETRİK ÖZELLİKLERİ YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
4.3. ÇALIŞMA SIRASINDAKİ GEBELİĞE AİT FETAL ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	27
4.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLEN GEBELERDEN ALINAN KANDA SEDİMENTASYON, CRP, LÖKOSİTOZ VE OSTEOPONTİNİN DEĞERLERİNE GÖRE İKİ GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI	28
5. TARTIŞMA	29
KAYNAKLAR	34
EKLER.....	41
Ek-1: Etik Kurul Onam Raporu.....	41
ÖZGEÇMİŞ	45

KISALTMA LİSTESİ

ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynecologists
CRP	: C Reaktif Protein
CTG	: Kardiyotogogram
EKG	: Elektrokardiyogram
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FHR	: Fetal Kalp Hızı
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GE	: Glandüler Epitel
IL-6	: İnterlökin 6
LE	: Luminal Epitel
NICHD	: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü
NST	: Non Stres Test
OPN	: Osteopontin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Küre)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Fetal Kalp Hızı Traseleri ve Tanımları	11
Tablo 4.2. Araştırmaya katılanların yaş ortalaması	25
Tablo 4.3. Araştırmaya dahil edilen gebelerin tanımlayıcı özellikleri	26
Tablo 4.4. Araştırmaya dahil edilen gebelerin obstetrik öyküleri ve incelenen gebelikteki fetal özellikler	27
Tablo 4.5. Gebeliğe ait fetal özelliklerin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.6. Maternal venöz kandan alınan değerlerin sezaryen durumuna göre incelenmesi.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Osteopontinin Yapısı	14
Şekil 2.2. Pentamerik yapıda C-Reaktif protein	17



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Internal Fetal Monitorizasyon	5
Resim 2.2. Eksternal Fetal Monitorizasyon.....	6
Resim 2.3. NST de akselerasyon	8
Resim 2.4. Erken Deselerasyon	8
Resim 2.5. Geç Deselerasyon	9
Resim 2.6. Variable Deselerasyon.....	9
Resim 2.7. Sinüzoidal Patern.....	10



ÖZET

Fetal Distresin Öngörülmesinde İnflamasyon Markerları ve Osteopontinin Rolü

Amaç: Bu çalışmanın amacı, fetal distres sırasında olası plasental inflamasyona bağlı olarak maternal serumda artabileceğini düşündüğümüz osteopontin ile sık kullanılan inflamasyon markerları olan sedim, c reaktif protein ve beyaz küre değerleri ile fetal distres arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, S.B Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğum Salonuna aktif eylem nedeni ile Eylül 2017- Kasım 2017 tarihleri arasında yatırılmış ve eyleme girdikten sonra sezeryan ile doğum yapmış olan 20-40 yaş arasında miad gebeler (37 hafta ve üzeri) alınmıştır. Fetal distres nedeni ile sezeryana alınan 30 miadında gebe ve fetal distres dışı endikasyon ile (geçirilmiş uterin cerrahi, baş-pelvis uyumsuzluğu, iri bebek, ilerlemeyen eylem) sezeryana alınan 30 miadında gebe olmak üzere toplamda 60 gebenin venöz kanındaki osteopontin ve diğer inflamasyon markerları (lökosit,sedimentasyon, crp) değerleri karşılaştırılmış, fetal distres ile bu markerlar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Fetal distres tanısı; fetusun mekonyum ile boyalı olması, 5. dk APGAR skorunun 6 ve altında olması; fetal korddan alınan kan ph'sının asidotik olması ya da entübasyon ihtiyacının mevcut olması ile doğrulanmıştır.

Bulgular: Fetal distres nedeniyle sezeryana alınan gebeler ile diğer endikasyonlarla sezeryana alınan gebeler arasında, maternal yaş, maternal vücut kitle indeksi, ortalama aylık gelir ($z=0.185$, $p=0.853$); eğitim durumu ($\chi^2=5.743$, $p=0.332$), eş eğitim durumu($\chi^2=1.026$, $p=0.599$) çalışma durumu ($\chi^2 = 0.167$, $p=0.683$), eş çalışma durumu ve vücut kitle indeksi ($t=0.967$, $p=0.338$), ortalama fetüs doğum ağırlıkları ($Z=-2,036$; $p=0,051$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Kontrol grubundaki sezaryan endikasyonlarının, 2'sinin (%6) baş pelvis uyumsuzluğu, 4'ünün (%14) ilerlemeyen eylem, 3'ünün (%10)makat geliş, 3'ünün (%10) iri bebek ve 18'inin (%60) eylemde geçirilmiş eski sezaryan nedeniyle yapıldığı belirlenmiştir. Her iki grup arasında beyaz küre, sedimentasyon ve CRP değerleri açısından istatistiksel

olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.005$). Fetal distres grubunda osteopontin değerleri, kontrol grubundan yüksek bulunmuş olup, farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($Z=-2,647;p=0,008$).

SONUÇ: Etiyolojisinde plasental inflamasyonun rol oynadığını düşündüğümüz fetal distrese bağlı olarak salınan osteopontinin, maternal kanda artmasının travay esnasında fetal distres durumunun öngörülmesinde önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Hem osteopontinin hangi mekanizmalarla fetal distresde arttığının henüz net olarak bilinmemesi nedeniyle hem de bu artışın fetal distresi öngörmedeki yerinin klinik kullanımda yer bulabilmesi amacıyla bu konuda yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: CRP, ESR, Fetal distres, Lökosit, Sezeryan, Osteopontin

ABSTRACT

The role of inflammation markers and osteopontin in the prediction of fetal distress

Purpose: The purpose of this study is to investigate whether there is a significant relationship between fetal distress and osteopontin which, we think, may increase in maternal serum due to placental inflammation during fetal distress, and inflammation markers of sedimentation, c-reactive protein, and white blood cells, that are commonly used.

Materials and Method : This study was conducted in the Gynecology and Obstetrics Clinic in Dr. Sami Ulus Women's and Children's Training Research Hospital. The participants of this study consisted of women with term pregnancy (37 weeks and more) who were admitted between September 2017 and November 2017, and had c-section, and were between 20 and 40 years old. There were 30 term pregnancies that were taken into c-section due to fetal distress and non-fetal distress indication (having had uterine surgery, cephalopelvic disproportion, macrosomia, abnormal labor progress) and 30 term pregnancies taken into c-section. The levels of osteopontine and other inflammation markers (leukocytes, sedimentation, CRP) in venous blood of 60 pregnant women were compared, and examined whether there is a significant relationship between fetal distress and these markers. Fetal distress diagnosis was confirmed by meconium stained fetus, the APGAR score at minute 5 being 6 and below, acidotic ph of blood taken from fetal cord, or the need for entubation.

Findings:

There were no statistically significant differences between pregnant women who had c-section due to fetal distress, and who had c-section due to other indications in terms of maternal age, maternal body-mass index, average monthly income ($z=0.185$, $p=0.853$); level of education ($\chi^2=5.743$, $p=0.332$), education level of spouse ($\chi^2=1.026$, $p=0.599$), employment status ($\chi^2 = 0.167$, $p=0.683$), spouse's employment status and body mass index ($t=0.967$, $p=0.338$), and average fetal birth weight ($Z=-2.036$; $p=0.051$). Out of the cesarean indications in the control group, 2 were done (6%) due to cephalopelvic disproportion, 4 (14%) due to anomaly of labor in progress, 3 (10%)

due to breech arrival, 3 (10%) due to macrosomia, and 18 (60%) due to previous c-section. There was no statistically significant difference in white blood cells, sedimentation, and CRP levels between the two groups ($p>0.005$). The osteopontin levels in the fetal distress group was higher than the control group and the difference was statistically significant ($Z=-2,647;p=0,008$).

CONCLUSION: We believe that placental inflammation plays a role in the etiology of fetal distress and osteopontin is released due to fetal distress. We suggest that the increase of osteopontin in maternal blood during labor can be an important marker to predict fetal distress. Further research is needed in this subject as the mechanisms that contribute to the increase of osteopontin in fetal distress are not clearly known yet, and so that this increase in prediction of fetal distress can utilized in the clinical setting.

Keywords: CRP, C-section, ESR, Fetal distress, Leukocyte, , Osteopontin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal distres, yeterli miktarda olması gereken oksijenin fetusta bulunamadığı patofizyolojik bir durumdur (1). Düzeltilmez veya atlanırsa, fizyolojik cevapların dekompanseasyonu ile sonuçlanabilir ve hatta birden fazla organ hasarına neden olabilir (2-3). Durumun uygun bir tedavisi için çok önemli olan ante ve intrapartum tahmini yapmak kolay değildir. Düşük pozitif prediktif değer nedeniyle, ACOG Obstetrik Uygulaması Komitesi, ante ve intrapartum teşhisi olarak fetal distres teriminin "güvenilir olmayan fetal durum" ile değiştirilmesi gerektiğini önermektedir (4).

Fetal hipoksi, tersine çevrilmez veya doğumun gereksiz yere ertelendiği takdirde kalıcı fetal hasar veya ölümle sonuçlanabilir. Fetal distres sezaryene alınır çünkü fetusun hayatı için acil bir tehlike vardır (5). Görüntüleme ve durum tanı metotlarının sınırlamaları vardır (6). Bu nedenle, klinik olarak "fetal distres" olarak teşhis konduğunda, klinisyenler hipoksinin ciddiyetini net bir şekilde anlamamaları nedeniyle hızlı bir doğum hedeflemektedirler (7-8)

Anormal fetal kalp atım hızı (tekrarlayan geç deselerasyonlar, dalgalı baseline bradikardi), fetal kandaki pO₂'nin azalması, amniotik sıvının mekonyumla boyanması, fetal kafa derisinde laktat artışı ve düşük pH değeri gibi fetal distresin ante ve intrapartum belirteçleri mevcuttur (9-10-11). Postpartum fetal distres tanısı, kordon kanın düşük pH değerine, Apgar skorunda bozulmaya (12-13) ve diğer parametrelere dayanır. (14-15). Son yıllarda dünya çapında sezaryenle doğumda ciddi bir artış gözlenmektedir. Sezaryen doğumların artış nedenleri arasında; anne adaylarının kariyer kaygısı, ekonomik nedenlerle ilk gebelik yaşlarını ileri yaşlara kaydırmaları, anne adayının doğum korkusu, paritenin azalması, ultrasonografi ve fetal izlemin yaygın olarak kullanılmasına bağlı fetal distres tanısının daha sık konulması, yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanılması sonucu oluşan çoğul ve preterm gebeliklerin artması, sosyoekonomik seviyenin yükselmesi, hastanın kişisel istemi, sezaryen dışında ağrısız doğum olanaklarının yok denecek kadar az olması ve vajinal doğum sırasında oluşacak doğal komplikasyonlarda bile doğum hekiminin medikolegal sorunlarla karşılaşması gibi nedenler yer almaktadır (16) Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen sezaryen oranı % 10-15 olmasına rağmen 2010 yılında bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde % 32.3, Türkiye'de ise % 37.7 bulunmuştur (17).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sezaryen hızlarının son yıllarda artarak %40-50'ye kadar yükseldiği görülmektedir (18-19). Tekrarlayan sezaryen operasyonları sezaryen endikasyonları arasında ilk sırada olup %30 düzeylerindedir (20-21). Yapılan birçok çalışmada fetal distres nedeniyle yapılan sezaryen operasyonları genelde 2. ve 3. sırada yer almaktadır (22-23).

Antepartum değerlendirmede kullanılan testlerin (fetal hareketler, fetal kalp atımı, fetal solunum ve amnion sıvısı) negatif prediktivite değeri; %99.8 iken pozitif prediktivite değeri %10-40 arasındadır (24). Bu da testin pozitif (kötü) olması durumunda her zaman bebeğin stres altında olmadığını ifade eder.

Osteopontin (OPN), fosforile ve glikosile edilmiş bir protein olup çeşitli biyolojik sıvılarda bulunur (25). Safra kesesi, pankreas, akciğer, ter kanalları, plasenta, gastrointestinal, idrar, meme ve üreme yollarının epitel hücrelerinde bulunur (26-27). Uterustaki glandüler epitelin bir salgı ürününü olan OPN embriyo ve uterus arasındaki temas bölgelerine kesin olarak lokalize edildiği için OPN'in fetal - plasental gelişim ve büyümeyi potansiyel olarak etkileyebileceği ve plasental ve uterus dokuları arasında gebeliği desteklemek için iletişim kurabileceği düşünülmektedir (28).

Vücudun immünolojik strese karşı ilk tepkisi, spesifik bağışıklık tepkimelerinden önce doğuştan gelen, spesifik olmayan yanıttır. Akut faz cevabı organizmanın, enfeksiyon, doku hasarı, travma veya cerrahi, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklar nedeniyle homeostazisindeki lokal veya sistemik bozukluklara karşı belirgin bir sistemik reaksiyonudur (29).

Bir mikroorganizma tarafından istila edildiği yerde ve doku hasarının yapıldığı yerde, dokunun kendisinden birtakım yanıtlar başlatılır. Pro-inflamatuvar sitokinler salınır ve vasküler sistem ve inflamatuvar hücreler aktive edilir. Bu yanıtlar sırayla hücre dışı sıvı bölmesine dağılmış ve kan dolaşımını sağlayan daha fazla sitokin ve diğer enflamatuvar mediyatörlerin üretilmesiyle ilişkilidir. (30) Bu akut faz reaktanlarının en önemlileri eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve ferritindir. En sık kullanılanlar ESR ve CRP iken, fibrinojen ve ferritin nadiren kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmada fetal distresin öngörülmesinde maternal serumdan ölçülebilecek belirteçler bulmak amacıyla; fetal distres sırasında olası plasental

inflamasyona bağlı olarak maternal serumda artabileceğini dūşündüğümüz osteopontin ile sık kullanılan inflamasyon markerları olan ESH, CRP ve beyaz küre değerlerini ölçerek bunların fetal distressi öngörmedeki yararını araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL DİSTRES

2.1.1. Fetal Distres Tanımı

Fetal distres, genel olarak hipokside olan fetusu tanımlar. ACOG (American Congress of Obstetricians & Gynecologists) fetal distres tanımının net olmaması ve fetal distres tanısı konmuş hastalarda doğum sonrası distres bulgusu rastlanmaması nedeniyle bu tanımı değiştirmiş, yerine ‘güven vermeyen fetal durum’ tanımını önermiştir. Fakat pratikte hala fetal distres tanımı kullanılmaktadır. (4)

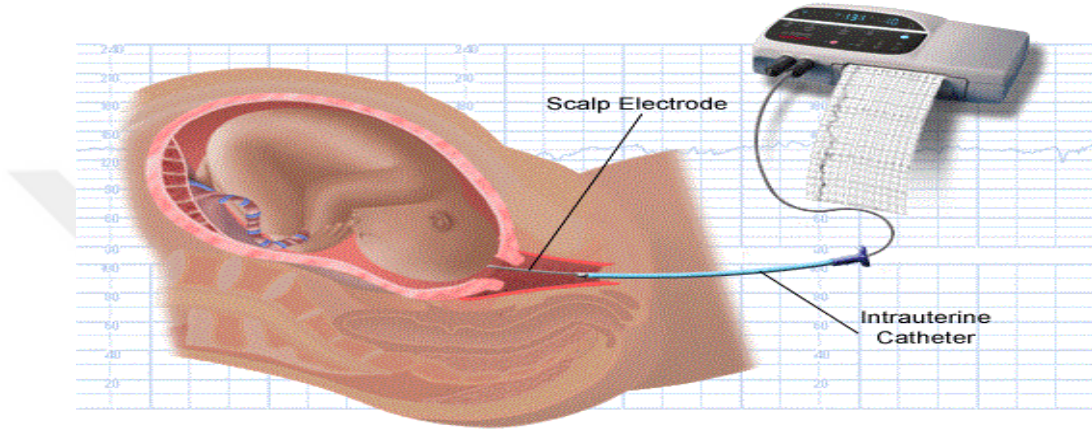
Oksijen ve besin ögeleri plasentadan fetüse umbilikal ven ile ulaştırılır. Umbilikal ven akımı normal şartlar altında tüm gebelik boyunca sorunsuz devam eder. Fakat intrapartum dönemde; uterin kontraksiyonlar başladıktan sonra artan basınç etkisi ile uterin arter akım hızı %60 a kadar azalabilmekte, bu durum plasental perfüzyonda azalmaya neden olmakta ve buna bağlı olarak umbilikal ven akımındaki akış kısmen azalabilmektedir. (31) Doğum eylemi sırasındaki bu kontraksiyonlar gebelik süresince fetoplasental ünitenin en yüksek düzeyde zorlandığı ve bir anlamda sınıandığı evredir. Çoğu sağlıklı fetus bu perfüzyon azalmasını tolere edebilmekte iken, tolere edemeyen fetuslarda ise kardiyotokogramda (CTG) kontraksiyonu takiben hipoksiye bağlı fetal bradikardi olarak kendini gösteren fetal distres söz konusu olabilmektedir.

2.1.2. Elektronik Fetal Monitorizasyon

Fetal beyin, sempatik ve parasempatik aktiviteleri sayesinde fetal kalp hızını belirlemektedir. Bu nedenle FKH monitorizasyonu fetal beyin yapılarının iyi oksijenize olup olmadığını anlamada yardımcıdır (32).

Fetal kalp hızı monitorizasyonu eksternal ya da internal yapılabilir. Eksternal FKH izlemi, çoğu durumda internal FKH izlemi kadar güvenilirdir (33). Bazı durumlarda eksternal FKH izleminin kalitesi düşmektedir. Bu nedenler arasında, prematürite, maternal obezite, sık maternal veya fetal hareket, uterin miyom, polihidramnios veya çoğul gebelik yer alır.

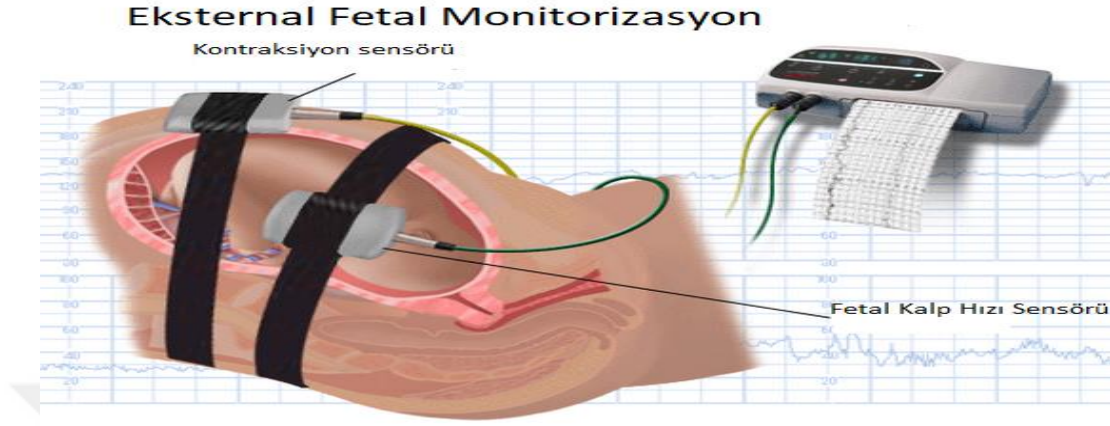
İnvaziv (dahili) elektronik izleme, bir fetal EKG fetal kafa derisine transservikal olarak bir bipolar spiral elektrot yerleştirilerek elde edilebilir. Maternal kalp aktivitesinden gelen elektriksel paraziti ortadan kaldırmak için ikinci bir referans elektrot maternal kalçanın üzerine yerleştirilir. Bir bilgisayar, RR aralığı (dalga formu 1) temel alınarak FKH'nı hesaplar. Artefakt azdır, bu nedenle sinyal nettir ve otokorelasyona gerek kalmaksızın ardışık kalp atışı arasındaki değişkenliğin doğru ölçümünü sağlar. (Resim-2.1)



Resim 2.1. Internal Fetal Monitörizasyon

Noninvaziv (eksternal) FKH monitörasyonu; annenin karnında bir doppler ultrason cihazı ile kesintisiz veya aralıklı olarak gerçekleştirilebilir. Bu cihaz fetus kalbinin hareketini algılar ve bu bilgiyi karmaşık bir dalga formu oluşturmak için kullanır. Ardından, ard arda gelen dalgaların tepeleri, mekanik bir R dalga-R dalgası (RR) aralığı hesaplar. Doppler ultrason sinyalindeki değişmeden kaynaklanan artefaktın en aza indirgenmesi için, bilgisayar birkaç ardışık RR aralığını ortalaması olarak FKH 'nı hesaplar. Otokorelasyon adı verilen bu teknoloji, sinyal değişimini azaltır ve işlenmiş bir ses üretir; bu gerçek fetustaki kalp atışı değildir. Her ne kadar bazal değişkenlik doppler tekniği ile birlikte daha belirgin olabilse de doppler ultrasonundan elde edilen FKH izlemesi, fetal elektrokardiyogramdan (EKG) elde edilenle çok benzerdir. Alternatif bir teknoloji, elektriksel fetal RR aralığını tespit etmek için maternal karın üzerine yerleştirilen birkaç elektrot kullanır. Kadınlara ambulasyon yapılarak kablosuz monitörler FKH'nın izlenmesini sağlar (34) FKH hakkında görsel ve işitsel verilerle birlikte uterin kontraksiyonlar hakkında da bilgi veren, bu bilgileri otokorelasyon işleminden geçirerek artefaktlardan arındırdıktan

sonra kağıda döken alete kardiyotokograf, uterin kontraksiyonların fetal kalp hızı ile ilişkisinin görüntülendiği traselere kardiyotokogram adı verilir (Resim-2.2).



Resim 2.2. Eksternal Fetal Monitorizasyon

İntrapartum değerlendirmede devamlı FKH izlemi yapılmalı mıdır? Bazı kanıtlar, intrapartum fetal monitörizasyonun intrapartum ölümünde bir azalmayla ilişkili olduğunu düşündürse de [35], uzun süreli nörolojik bozukluklarda bir azalma kanıtlanmamıştır. Hem düşük hem de yüksek riskli gebeliklerde, sürekli elektronik FKH izlemesi, ölümün veya uzun süreli kötü nörolojik sonuçların önlenmesinde aralıklı kalp hızı oskültasyondan belirgin olarak daha üstün değildir ve yüksek yalancı pozitifliğe sahiptir (36-37). Yapılan çalışmaların meta analizinde; devamlı FKH monitorizasyonu, neonatal nöbet geçiren fetus sayısını azaltsa da uzun dönem fetal morbidite ve mortalite oranlarında hiçbir iyileşme sağlamamıştır. Ayrıca yüksek yanlış pozitiflik nedeniyle klinisyenleri gereksiz panikleterek vakum ve sezaryen gibi operatif doğum oranının artmasına neden olmuştur (38-39). Üstelik FKH paternlerinin tanınmasında intra ve interobserver farklılıklar çok fazladır. (40-41)

1997'de Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü (NICHD) tarafından fetal kalp hızı baseline, varyabilite, akselerasyon, deselerasyon ve sinüzoidal paterninin standart tanımları önerildi ve 2008'de tekrar teyit edildi (42-43).

Bu tanımlamalara göre;

1.Baseline (bazal hız): Ortalama FKH'nın 10 dk'lık süre boyunca dakikada 5 atımlık artışların yuvarlanmasıdır. (Periyodik veya epizodik değişiklikler- belirgin

FKH varyabilitesi periyodları^[1]_{SEP}- dakikada 25 atımdan daha fazla değişen bazal segmentler hariç tutulur).

Bazal hız herhangi 10 dk'lık kısımda en az 2 dakika için sürmelidir. Eğer böyle bir 2 dakika saptanamamışsa bazal hız hesabı için bir önceki 10 dakikaya bakılır. Normal FKH bazal hızı dakikada 110-160 atım aralığındadır.

Taşikardi: FKH bazal hızının 160 atım/ dk üzerinde olmasıdır.

Bradikardi: FKH bazal hızının 110 atım/ dk altında olmasıdır.

2. Bazal Varyabilite:

Bazal FKH'nda düzensiz amplitüd ve sıklıkta dalgalanmalardır. Varyabilite görsel olarak, dakikalık atımlarda zirveden tabana yükseklik olarak nitelendirilir

-YOK (Absent) = Yükseklik değişkenliği belirlenemeyen

-MİNİMAL = Yükseklik değişkenliği var ama dakikalık 5 atım veya daha az

-ORTA (Normal-Moderate) = Yükseklik değişkenliği 6-25 atım/dk

-BELİRGİN (Marked) = >25 atım /dk

3. Akselerasyon: FKH'nın en son hesaplanan bazalden belirgin artış (başlangıçtan zirveye 30 saniyeden az).

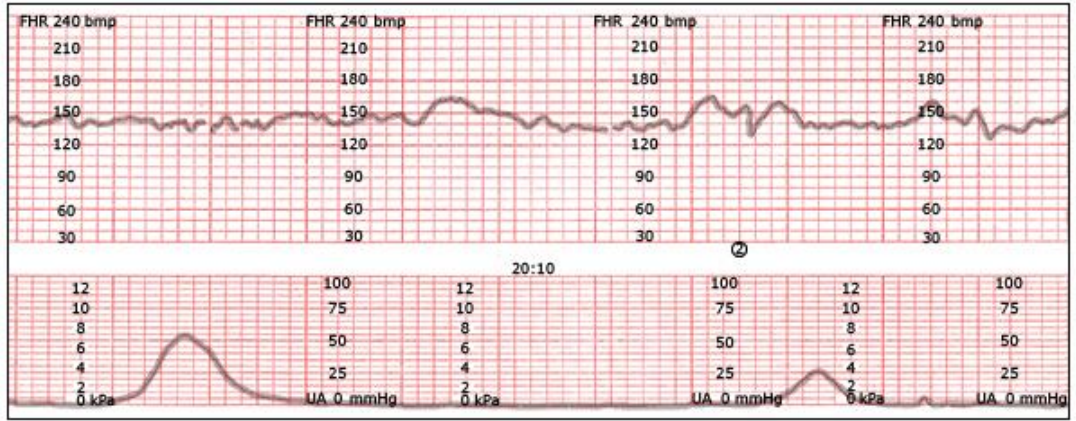
Akselerasyon süresi, FKH'nın bazalden başlangıç değişim zamanından bazale dönüş zamanı olarak tanımlanır.

- >32 haftada, akselerasyon dakikada bazalden 15 atım veya daha fazla artış, 15 saniye veya daha fazla, ama 2 dakikadan kısa sürmelidir.

- <32 haftada, bazalden dakikada 10 atım veya daha fazla artış, 10 saniye veya daha fazla, ama 2 dakikadan kısa sürmelidir.

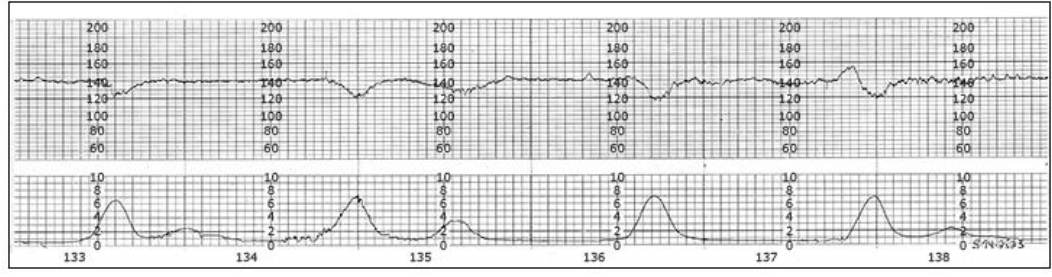
Uzamış akselerasyon: 2 dakika veya daha fazla ama 10 dakikadan kısa sürer.

Eğer bir akselerasyon 10 dk veya fazla sürüyor ise bu bazal hız değişimidir. (Resim-2.3)



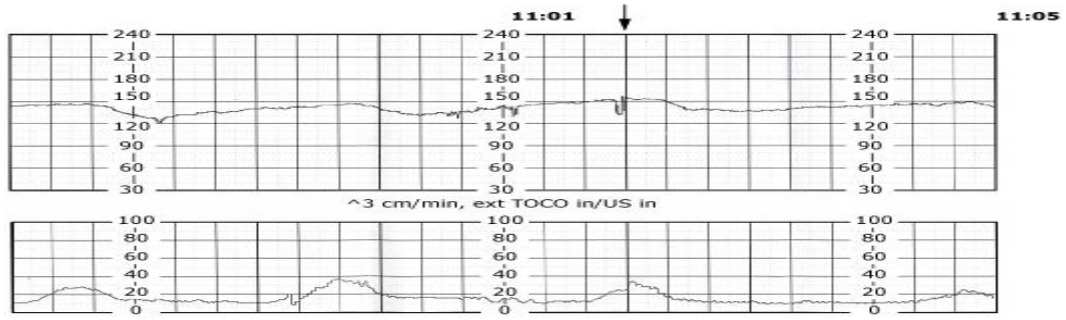
Resim 2.3. NST de akselerasyon

4. Erken Deselerasyon: Uterus kontraksiyonu ile birlikte FKH'nın belirgin olarak (başlangıçtan en dip noktaya 30 sn veya daha fazla sürede ulaşır) azalır bazale dönmesidir. Deselerasyonun en dip noktası kontraksiyonun zirvesi ile aynı andadır. (Resim-2.4)



Resim 2.4. Erken Deselerasyon

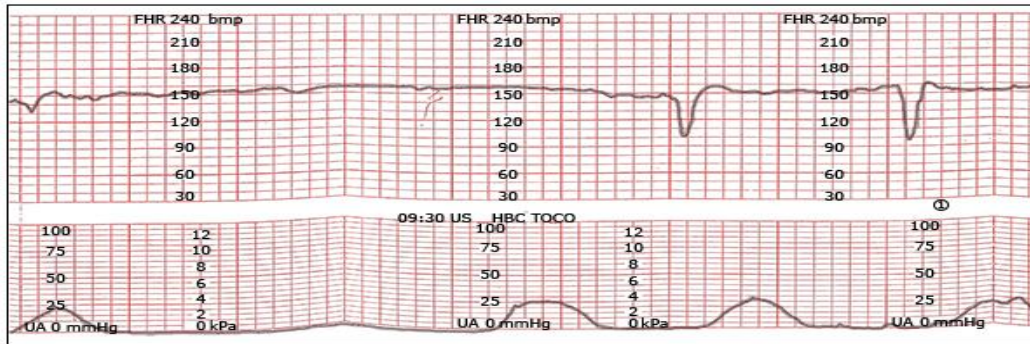
5. Geç Deselerasyon: Uterus kontraksiyonu ile birlikte FKH'nın görsel belirgin olarak (başlangıçtan en dip noktaya 30 sn veya daha fazla sürede ulaşır) azalır bazale dönmesidir. Sırasıyla, deselerasyonun başlangıç, dip nokta ve düzelmesi, kontraksiyonun başlangıç, zirve ve sonundan sonra gerçekleşir (Resim-2.5).



Resim 2.5. Geç Deselerasyon

6. Variable Deselerasyon: FKH'nın belirgin olarak (başlangıçtan en dip noktaya 30 saniyeden kısa sürede ulaşım) azalıp bazale dönmesidir.

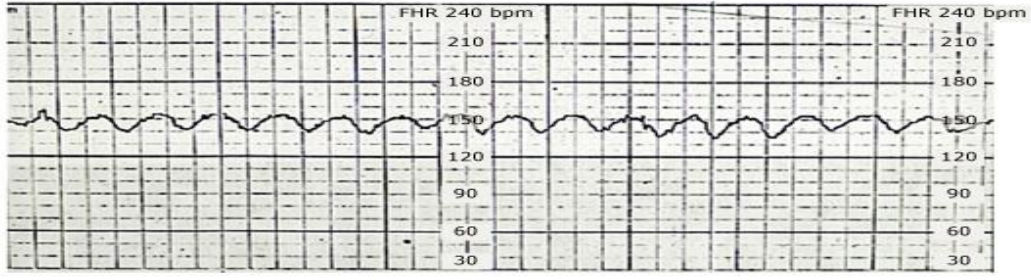
Azalma dakikada 15 atım veya daha fazla, 15 saniye veya daha fazla fakat 2 dakikadan az sürer. (Resim-2.6)



Resim 2.6. Variable Deselerasyon

7. Uzamış Deselerasyon: FKH'da bazalin altına görsel olarak belirgin azalmaz. Deselerasyon, dakikada 15 atım veya daha fazla azalma, başlangıçtan bazale dönüşü 2 dakika veya daha fazla ama 10 dakikadan az sürer.

8. Sinüzoidal Patern: Atım sayısı dakikada 3 ila 5 arasında değişen ondulasyonlarla seyreden sinüs dalgası şeklinde düzenli dalga formlarıdır (Resim-2.7).



Resim 2.7. Sinüzoidal Patern

2008 yılında NICHD (National Institute Child Health and Human Development) üç katmanlı FKH sınıflandırma sistemini de tanıtmıştır (tablo 2.1) (42).

Kategori 1; normal traseyi temsil eder (gözlem anında normal asit-baz durumunu öngürür). Rutin izlenebilir traselerdir.

Kategori 2; ara form (intermediate) trasedir.

Kategori 3 ise anormal traseyi temsil eder (gözlem sırasında anormal fetal asit-baz durumunu artmış riski ile ilişkilidir) acil girişim gereken traselerdir. Bu girişimler maternal oksijen, maternal repozisyon, doğum indüksiyonu durdurulması, maternal hipotansiyon kontrolü ya da taşisistol kontrolü olabilir. Eğer bu gibi girişimlerle sonuç alınamaz ise acil doğum düşünülmelidir.

Tablo 2.1. Fetal Kalp Hızı Traseleri ve Tanımları

Kategori-1	Aşağıdakilerin tümünü içerir -FKH 110-160 arasındadır -Bazal FKH varyabilitesi: orta, geç veya variable deselerasyon yok -Erken deselerasyon: var ya da yok -Akselerasyon: var ya da yok
Kategori -2	Kategori 1 ya da 3 olarak sınıflandırılmayan tüm paternleri içerir: -Bazal hız: Varyabilite kaybı olmadan bradikardi Taşikardi -Bazal FKH varyabilite: Minimal bazal varyabilite Rekürren deselerasyon eşlik etmeyen bazal varyabilite kaybı -Belirgin varyabilite -Akselerasyon: Yok veya fetal stimülasyonla ortaya çıkan akselerasyon mevcut -Periyodik veya epizodik deselerasyonlar: Minimal ya da orta bazal varyabilitenin eşlik ettiği tekrarlayan varyabl deselerasyonlar 2 dakikadan uzun 10 dakikadan kısa süren deselerasyonlar Orta bazal varyabiliteye eşlik eden tekrarlayıcı geç deselerasyonlar Bazal hıza geç dönme ya da omuz belirtisi gibi karakteristik bulgulara eşlik eden varyabl deselerasyonlar
Kategori -3	Aşağıdakilerden birini içerir: -Bazal varyabilite yokluğuna ek olarak; Tekrarlayıcı geç deselerasyonlar veya Tekrarlayıcı variable deselerasyonlar veya Bradikardi -Sinüzoidal patern

Kategori 1 Paterni:

Kategori 1 paterni normaldir. Önemli metabolik asidemi olasılığını ve devam eden hipoksik hasarın o esnada en az olduğunu göstermektedir. Fetal durum ve FKH paterni zamanla sabit kalabilir veya fetal durum değişebilir, bu da bir kategori 2 veya kategori 3 modeliyle sonuçlanabilir.

Kategori 1 deseni aşağıdaki bileşenlerin hepsine sahiptir (42):

- Baseline fetal kalp atış hızı 110 ila 160 bpm

- Orta (moderate) varyabilite (6 ila 25 bpm)
- Geç veya varyabil deselerasyonların olmaması
- Erken deselerasyonlar mevcut olabilir veya olmayabilir
- Akselerasyonlar olabilir veya olmayabilir.

Kategori 3 Paterni:

Kategori 3 paterni anormaldir. O sırada ciddi hipoksi ve metabolik asidemi olasılığının artması ile ilişkilidir.

Kategori 3 trasesi aşağıdaki bileşenlerden en az birine sahiptir (42)

- Varyabilite yokluğu + rekürren geç deselerasyon
- Varyabilite yokluğu + rekürren varyabil deselerasyon
- Varyabilite yokluğu +bradikardi
- Sinüzoidal patern varlığı

Geç ve varyabil deselerasyonlar 20 dk lık bir zamanda uterus kontraksiyonlarının en az yüzde ellisinde ortaya çıkarlarsa “rekürren” olarak değerlendirilirler.

Normal fetüse sahip 48.000'den fazla hastanın intrapartum FKH özelliklerine ilişkin olarak aynı anda 10 hastaneyi içeren bir çalışmada, doğum sırasında bir noktada kategori 1 paternleri izlenmiştir. Aynı çalışmada izlemin sadece yüzde 0.1'inde bir noktada kategori 3 paternleri izlenmiştir. (44)

Fetal oksijenasyonu artırmak için hızlı değerlendirme, konservatif önlemlerin hızla kullanımı ve / veya hızlandırılmış doğum, bir kategori 3 paterni izlendiğinde endikedir çünkü kalıp devam ederse fetal /neonatal morbidite ve mortalite ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, kategori 3 paterni aynı zamanda hipoksemiye bağlı olmayan durumlardan da kaynaklanabilir.

Kategori 2 Paterni:

Kategori 2 paterni, kategori 1 (normal) veya kategori 3 (anormal) olarak sınıflandırılmamış olan tüm paternleri içerir. Kanada Obstetrik Derneği ve Jinekologlar bu paterni " atipik " olarak sınıflandırmaktadır (45). Fetal asidozun ve

asideminin gelişme potansiyeli, kategori 2 paterninin farklı türleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Kategori 2 paterni uzun sürelidir, kararlı kalabilir, belirsiz bir prognoza sahiptir ve yaygındır. İzlemin yüzde 84'ünde bir noktada kategori 2 gözlemlenir. Bu kalıba sahip gebelikler, değerlendirmek ve yönetmek için en zor olanlardır (44).

Kategori 2 ve kategori 3 kalıpları, hipoksi dışındaki bir takım koşullarla ilişkili olabilir.

- Fetal uyku siklusu: Fetal uyku, varyabilitenin azalması ve akselerasyon sıklığının azalmasıyla ilişkilidir. Uyku döngüleri 40 dakikaya kadar sürebilir (46) .

- Teknik faktörler: Teknik faktörler arızalı bir bacak plakası, elektrot veya monitörü içerir; standart 3 cm / dk yerine kayıt hızını 1 cm / dk olarak ayarlama; ve monitör tarafından kullanılan bilgisayar algoritması, çok yavaş fetal kalp atış hızını ikiye katlayabilir ve hızlı oranları (> 240 bpm) yarı yarıya azaltabilir.

- Anne kalp hızı artefaktı: Fetal kalp hızından ziyade maternal kalp hızı gösteren bir elektronik fetal monitör kayıtına işaret eder (47) . Birkaç senaryoda ortaya çıkabilir.

Eksternal doppler cihazı maternal kalp atış hızını kaydedebilir (fetus canlı olsa bile). Anne kalp atış hızı paterni, annenin taşikardiyal olduğu durumlarda normal görünen başlangıç hızı ve değişkenliği de dahil olmak üzere, normal bir FKH paternine benzer şekilde yanıltıcı olarak görünebilir.

Uterin kasılmalar sırasında annenin kalp hızındaki akselerasyonlar FKH akselerasyonları ile karıştırılabilir (48-49). Uterus kasılmaları ile çakışan kalp hızındaki akselerasyonlar, özellikle ikinci evrede maternal itme sırasında bu fenomeni dışlamak için daha ileri değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir.

- Eksternal doppler cihazı fetus ve anne kalp hızı arasında değişebilir. Birinden diğerine geçiş yaparken izlemenin görsel süreksizlik göstermesi gerekmez; bu nedenle, görsel süreklilik bu fenomeni güvenilir bir şekilde dışarıda bırakmaz.

Ani kalp atış hızı bilgilendirici olmadığından, şüpheli sinyal tesadüfleri veya belirsiz kalp atış hızı sinyalinin kaynağını doğrulamak için daha fazla değerlendirmeye yönlendirilmelidir. Herhangi bir sorun varsa, fetal kalpten ultrason, maternal nabızın

palpasyonu, fetal kafa derisi elektrodu veya maternal nabız oksimetre dahil olmak üzere diğer yöntemler kullanılmalıdır. Maternal artefakt için değerlendirme maternal kalp frekansını (radyal nabız, nabız oksimetre monitörü vb.) ve fetal kalp frekansını (fetal kalp, internal scalp elektrodunun ultrasonu vb.) belgelemek için daha güvenilir yöntemler kullanmayı içerir.

- İlaç etkileri, anne ilacının transplental geçişi FKH'yi etkileyebilir. Örneğin, opioidler ve magnezyum sülfat varyabilitiyi azaltabilir, butorfanol bir sinüzoidal patern oluşturabilir ve beta-blokerler ve atropin FKH'yi artırabilir.

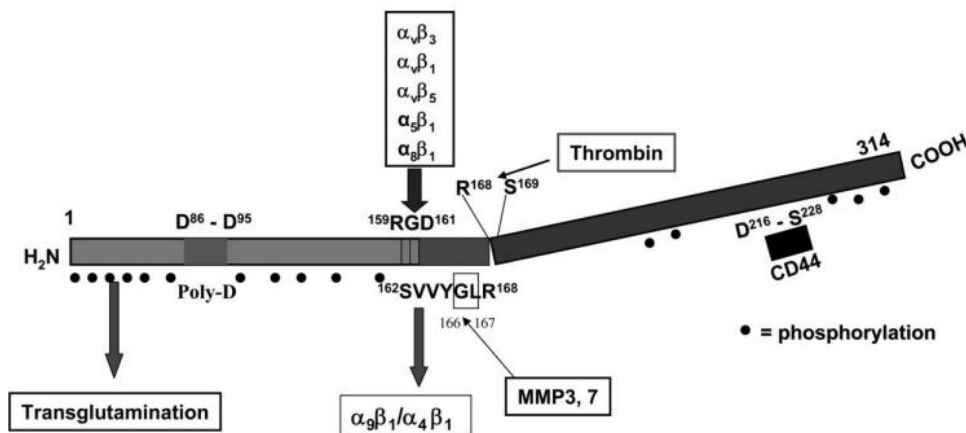
- Maternal ateş, baseline fetal kalp hızının artması ve varyabilitenin azalması ile ilişkilidir.

- Fetal kardiyak aritmiler, elektronik FKH izleme kalıpları, iyi huylu olabilen veya kardiyak fonksiyonu ciddi şekilde etkileyebilecek bir fetal aritmi varlığına işaret edebilir. Kesin bir tanı ve tedavi planı yapmak için diğer sonografik ve non-sonografik yöntemlere ihtiyaç vardır.

2.2. OSTEOPONTİN

2.2.1. Osteopontin Yapısı

İlk defa 1985 yılında Ahnders Franzen ve Dick Heinegard tarafından kemik dokusundan elde edilmiş olup kemik dokusunun yapısal proteinlerinden biridir (50) . Yaklaşık 300 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir (51) (Şekil-2.1)



Şekil 2.1. Osteopontinin Yapısı

Osteopontin (OPN) ilk olarak kemik dokuda tanımlanmış bir ekstrasellüler matriks proteinidir fakat daha sonra yapılan çalışmalar osteopontinin kemik matriks, ürogenital ve gastrointestinal sistem epitel hücreleri, safra kesesi, pankreas, akciğer, meme, tükürük bezleri, ter bezleri, böbrek, beyin, plasenta gibi çok sayıda organın yapısında ve süt, idrar gibi vücut sıvılarında da bulunduğunu göstermiştir (52-53).

OPN 4. kromozomda yer alan multialelik bir gen tarafından kodlanır ve fosfoglikoprotein yapıdadır. Yüksek oranda fosforillenir, yapısında heparin bağlama, trombin bağlama, kalsiyum bağlama bölgeleri olmakla birlikte matriks metalloproteazların bağlandığı bölgeler ve CD44 varyantlarının bağlandığı bölgeler de vardır, ayrıca osteopontinin integrinlere bağlanma özelliği de bulunmaktadır (54).

OPN çeşitli hücreler tarafından sentezlenir ve reseptör etkileşimleriyle hücrede çeşitli düzenlemeleri sağlar (55).

2.2.2. Osteopontinin Gebelikteki Yeri

Memelilerde, embriyo implantasyonu, uterus luminal epitelyum (LE) ile konseptus trofoblast arasındaki adezyon, tutunma ve yapışmayla başlar. Çeşitli çalışmalar uterin endometriyuma blastosist yapışmasının ve invazyonunun fibronektin ve OPN dahil ekstra hücresel matrisin (ECM) varlığını gerektirdiğini tespit etmiştir [56-57].

Osteopontin, çeşitli epitel hücrelerinde ve biyolojik sıvılarda bulunan, fosforile edilmiş ve glikosile edilmiş, salgılanan bir proteindir. Donma ve çözülme veya proteazlar ile işleme tabi tutulduğunda, yerli 70-kDa protein; 45- ve 24-kDa fragmanlarına ayrılır. Salgılanan OPN, hücre yüzeyi reseptörlerinde; hücre-hücre yapışmasına, hücre-ECM iletişimine ve hücre göçüne bağlayan bir hücre dışı matris (ECM) proteini olarak işlev görür. Koyun ve insanlarda, OPN'nin uterin lüminal epitelyum (LE) ve embriyo trofektoderme bağlanan uterin glandüler epitelinin (GE) sekresyon ürünü olduğu ve peri-implantasyon dönemi boyunca gebeliğin devam etmesi için şart olan fetal bağlanmaya aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Koyun ve insanlarda, OPN'nin uterin lüminal epitelyum (LE) ve embriyo trofektodermine bağlanan uterin glandüler epitelinin (GE) sekresyon ürünü olduğu ve peri-implantasyon dönemi boyunca gebeliğin devam etmesi için şart olan fetal bağlanmaya

aracılık ettiği ileri sürölmüştür. Hücre hücreyi yapışması, iletişim ve göç muhtemelen gebelik boyunca uterus ve plasenta arasındaki ara yüzde önemlidir, peri-implantasyon periyodunun ötesinde OPN'nin endometriyal ve / veya plasental ekspresyonları koyunlarda dökümanite edilmemiştir. İn situ hibridizasyon ve immüno Floresans analizleri, gebelik boyunca OPN mRNA ve proteininin baskın kaynağının uterin GE olduğunu ortaya koymuştur., OPN'nin 45 kDa'lık formu, kavrama trofektoderm üzerinde LE'nin apikal yüzeyi boyunca ve gebeliğin 120. günü boyunca interplazental ve plasental bölgelerin uterus-plasental arayüzü boyunca sadece, sürekli ve bol miktarda tespit edilmiştir. 45 kDa OPN, 70 kDa OPN'nin bir proteolitik bölünme fragmanıdır ve gebelik erken döneminde uterus yıkamalarında en bol formdur. 45 kDa OPN, 70-kDa proteinine kıyasla hücre bağlanması ve hücre göçü için daha uyarıcıdır. Toplu halde, mevcut sonuçlar, gebelik boyunca maternal-fetal etkileşimleri etkilemek için uterin-plasental ara yüzde biriken uterus GE'den salgılanan OPN'nin bir histotrof bileşeni olduğu desteklemektedir(58).

Tüm memeli uterusları, "histotrof" salgılayan endometriyal bezleri içerir. Histotrof, embriyodaki beslenme, bağlanma, implantasyon / plasantasyon ve bağışıklık korunmasında rol oynayan çeşitli enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler, lenfokinler, hormonlar, taşıma proteinleri ve diğer maddelerin kompleks bir karışımıdır (59-60).

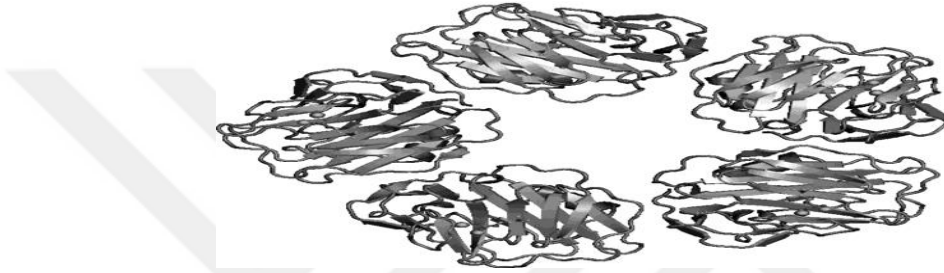
OPN'nin diğer süreçlerdeki rolünün yanı sıra, özellikle inflamasyonda oynadığı rol üzerine çok fazla çalışma yürütölmüştür. Makrofaj başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücrelerden salındığı bilinen OPN'nin miktarı inflamasyonda belirgin bir artış göstermektedir (61).

2.3. AKUT FAZ REAKTANLARI

Akut faz cevabı; organizmanın, enfeksiyon, doku hasarı, travma veya cerrahi, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklar nedeniyle homeostazisindeki lokal veya sistemik bozukluklara karşı belirgin bir sistemik reaksiyonudur (62).

2.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP infeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, kalsiyum iyonlarının varlığında streptococcus pneumoniae'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir(63). CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraksin ailesine üye bir proteindir (64). (Şekil-2.2)



Şekil 2.2. Pentamerik yapıda C-Reaktif protein

Karaciğerde TNF ve IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normalde serumda çok düşük seviyelerde bulunur. CRP, nötrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelial hücrelere adezyonunu önleyerek inflamatuvar bölgede lökosit birikmesini azaltmaktadır (65). CRP'nin major fonksiyonu, patojen mikroorganizmadaki fosfokoline veya hasarlı ve nekrotik konak hücrelerindeki fosfolipid yapılarına bağlanmaktır. Kompleman aktive edici ve opsonik etkileri bu sayede oluşur. Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır ve ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir göstergesidir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur (66). Yüksek seviyeleri büyük olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu gösterir. CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya lökosit sayısına göre akut inflamatuvar olayların daha duyarlı ve güvenilir bir göstergesidir. Serum/plazma CRP düzeyleri ESH'ndan daha hızlı yükselir ve hastalık sonrasında ESH normale dönmeden günler önce CRP değerleri hızla düşerek referans aralığına ulaşır (65). CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Bu süre, sağlık ve hastalıkta sabittir. Bu nedenle dolaşımdaki CRP

düzeyinin tek belirleyicisi sentez hızıdır. Sentez hızı da CRP üretimini uyaran patolojik durumların şiddetini gösterir. Artmış üretimi yapan uyarı tümüyle bittiğinde dolaşımdaki CRP düzeyi hızla düşer, neredeyse plazmadaki CRP klirens değerine ulaşır (67). CRP'nin sentez hızına, duyarlılığına ve normal aralığına bakıldığında, genel toplumdaki her bir birey, travma, inflamasyon, küçük veya subklinik inflamasyonda olabilecek nadir yükselmeler dışında sabit bir CRP düzeyine sahiptir. Serum CRP düzeylerinde mevsimsel bir değişim gözlenmemektedir. Ayrıca diüurnal değişimi yoktur ve diyetten etkilenmez (68). CRP düzeylerinin, etnik grup ve cinsiyet farkı göstermediği bildirilmiştir. CRP değerleri hastaların yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişir, serum ve plazma düzeyleri enfeksiyöz olmayan; romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi inflamatuvar olaylarda nonspesifik olarak yükselir (69).

2.3.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH; fibrinojen, immünglobulinler ve benzeri akut faz proteinleri aracılı eritrosit agregasyon derecesini ölçen, zaman bağımlı, yaygın kullanılan basit ve ucuz ancak duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bir kan testidir.

ESH'nin 3 ayrı fazı vardır:

1.Rulo formasyonu: Oldukça yavaş olan bu dönemde rulo meydana gelir ve bir saatlik sürenin ilk on dakikasını oluşturur.

2.Hızlı düşme safhası: Sabit ve hızlıdır. ESH'nı tayin eden safhadır.

3.Paketlenme safhası: Son on dakikalık dönemde tüpün dibinde hücre paketleri oluşur, hızı yavaşlar. Bu dönem bazen saatler sürebilir, bu nedenle iki saatlik sedimentasyon tayininin pratik bir anlamı yoktur.

ESH'nı Etkileyen Faktörler: Cinsiyet, ilaçlar, gebelik, tokluk, kriyoglobulinler, anemi, hiperkolesterolemi ve eritrositlerin yapısal özellikleri gibi birçok etmenin ESH yi etkilediği bilinmektedir. Özellikle bakteriyel olmak üzere bazı invazyon yapma yeteneğindeki viral enfeksiyonlarda (adeno, influenza virüsleri gibi) bir hayli yüksek ESH değerleri saptanırken, genelde viral enfeksiyonlar bakteriyellere göre daha düşük ESH değerleri ile seyrederler.

2.3.3. Gebelikte C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızının Karşılaştırılması

CRP'nin sentez hızına, duyarlılığına ve normal aralığına bakıldığında, genel toplumdaki her bir birey, travma, inflamasyon, küçük veya subklinik inflamasyonda olabilecek nadir yükselmeler dışında sabit bir CRP düzeyine sahiptir. Serum CRP düzeylerinde mevsimsel bir değişim gözlenmemektedir. Ayrıca diüurnal değişimi yoktur (68) . CRP değeri gebelerde gebe olmayanlara göre daha yüksektir ve doğum sürecinde giderek artar (70).

Gebelik boyunca artan plazma proteinleri ve globülinler nedeniyle ESH artmaktadır. Gebelik, maternal lökositlerin aktivasyonunda belirgin bir doğal inflamatuvar durum ve akut faz reaktanlarının ve sitokinlerinin artmış sistemik konsantrasyonu olarak düşünülür (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışma, Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğum salonunda, fetal distress nedeni ile sezaryene alınan gebeler ile fetal distress endikasyonu dışındaki nedenlerle sezeryana alınan gebelerin dahil edildiği prospektif kesitsel tipte bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN KAPSAMI VE AMACI

Çalışmaya, Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğum salonuna aktif eylem nedeni ile Eylül 2017- Kasım 2017 tarihleri arasında yatırılmış ve eyleme girdikten sonra sezaryen ile doğum yapmış olan miad gebeler (37 hafta ve üzeri) alınmıştır. Fetal distress nedeni ile sezaryene alınan 30 miadında gebe ve fetal distress dışı endikasyon ile (geçirilmiş uterin cerrahi, baş-pelvis uyumsuzluğu, iri bebek, makat geliş) sezaryene alınan 30 miadında gebe olmak üzere toplamda 60 gebenin venöz kanındaki osteopontin ve diğer inflamasyon markerları (lökosit, sedimentasyon, crp) değerleri karşılaştırılmış, fetal distress ile bu markerlar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Fetal distress tanısı; fetusun mekonyum ile boyalı olması, 5. dk APGAR skorunun 6 ve altında olması; fetal korddan alınan kan ph sınırın asidotik olması ya da entübasyon ihtiyacının mevcut olması ile doğrulanmıştır.

Çalışmaya alınan gebelerden EDTA'lı tüplere 5 mL iki adet ve sedimantasyon tüpü için 5mL bir adet olmak üzere 3 adet venöz kan örneği alınmış; alınan plazma örnekleri tetkik edilinceye kadar derin dondurucuda -80 derecede çalışma gününe kadar saklanmıştır. Plazma osteopontin ve CRP değerleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA çalışmasının sonunda konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin optik dansite (OD) değerlerinden yararlanılarak, her bir serum örneğindeki CRP ve osteopontin düzeyi hesaplanmıştır.

Araştırmaya 20-40 yaşları arasındaki, 37 hafta ve üzerindeki, tek canlı gebeler dahil edilmiş, obstetrik komplikasyonları (gestasyonel diyabet, preeklampsi/eklampsi), kronik sistemik hastalığı (tiroid fonksiyon bozukluğu, diabet, hipertansiyon, kronik böbrek/kalp hastalığı) olan gebeler ve 20 yaş altındaki adölesan gebeler ve 40 yaş üzerindeki gebeler çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

3.3.1. Bağımlı Değişken

- Fetal distres

3.3.2. Bağımsız değişkenler

- Maternal Yaş
- Gravida
- Parite
- Abortus
- Doğum haftası
- Osteopontin
- Sedimentasyon
- Lökosit
- CRP

3.4. ARAŞTIRMADA KULLANILAN TERİMLER

Miad: 37 hafta ve üzeri gebelik

Makrozomi: Populasyondan bağımsız bir eşik değerin üzerindeki doğum ağırlığıdır.

Baş pelvis uyumsuzluğu: Fetusun başı ile maternal pelvis boyutları arasındaki uyumsuzluğun neden olduğu engellenmiş doğum eylemdir.

Abort: 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanmasıdır.

Parite: 20. Gebelik haftasından sonra olan doğumlardır.

Eylem: Düzenli uterin kontraksiyonlar ile birlikte; servikal dilatasyonun ilerlemesi.

3.5. ARAŞTIRMADA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇ

Araştırmaya dahil edilen gebelerin sosyo-demografik bilgileri ve obstetrik öyküleri araştırmacı tarafından hazırlanmış olan anket formu kullanılarak yüz-yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur. Anket formunda gebenin yaşı, öğrenim ve çalışma durumu, eşin öğrenim ve çalışma durumu, gelir seviyesi, sağlık güvencesi varlığı, obstetrik öyküsü (gravida, parite, abort, yaşayan çocuk sayısı), boyu, kilosuna ile ilgili sorular yer almıştır. Gebelerin doğum ile bilgileri (sezaryen endikasyonu, doğum haftası, fetüsün ağırlığı) doğum salonu kayıtlarından çıkartılmış, sonuçlar (osteopontin, CRP, lökosit, sedimentasyon) ile birlikte yine araştırmacı tarafından oluşturulmuş olan Çalışma Takip Formu'na kaydedilmiştir.

Araştırmada maternal venöz kan örnekleri kullanılmıştır.

Osteopontin Ölçümü: Katılımcılara ait numunelerde serum OPN düzeyleri Atlas Bioteknoloji Laboratuvarında Elabsiciens® Human Osteopontin (OPN) ELİSA Kiti ile çalışılmıştır.

96 kuyucuklu plate istenilen proteine özgü kaplı olarak gelmiştir. Tüm numuneler çalışmaya başlanmadan önce oda ısısında bekletilmiştir. Örnek ve standartlardan 100 ul her kuyucuğa eklenmiştir. Böylece platede bulunan antikor ile bağlanmış olup daha sonra üzerine 100 ul biotinylated detection antikor eklenmiştir. Tüm sıvı dökülüp peçeteye sert bir şekilde vurulduktan sonra yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama 3-5dk yapıp yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 100 ul horseradish peroksidaz konjugat eklenerek üzerine 50 ul stop solüsyonu ilave edilmiştir ve içeriğindeki sülfirik asit ile rengin sarıya döndüğü görülmüştür. Tüm kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldıktan sonra ölçüm yapılmıştır. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir.

Beyaz Küre Ölçümü: Hastanemizde formül lökosit ayrıştırması, lazer ve total lökosit elektriksel impedance yöntemi ile Beckman coulter LH 780 otomatik kan sayım cihazı kullanılarak yapılmaktadır.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı Ölçümü: Katılımcılara ait numuneler siyah sedimentasyon tüpüne konulmuştur. Manuel olarak hematube tüpleri kullanılarak Westernblot metodu ile çalışılmıştır.

C -reaktif protein ölçümü: Katılımcılara ait numuneler sarı biyokimya tüpüne konulmuştur. CRP değerleri Beckman AU 680 otoantikor cihazında turbidimetrik yöntem ile ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin OD (optik dansite) değerlerinden yararlanılarak, her bir serum örneğindeki crp düzeyi hesaplanmıştır.

3.6. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 20) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında “Independent Sample t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde χ^2 -çapraz tabloları kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3.7. ARAŞTIRMANIN KISITLILIĞI

Hasta sayısının 60 kişi ile sınırlı olması ve sadece belli bir hastanede doğum yapmış olan kadınlar üzerinde yürütüldüğü için sonuçları tüm topluma genellemek mümkün değildir.

3.8. İZİNLER-ETİK KONULAR

Araştırma için, Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefinden yazılı izin alınmıştır. Etik Kurul

Onayı, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınmıştır (EK 1). Prospektif olarak yapılan çalışmada Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyulmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onamları alınmıştır.



4. BULGULAR

Bu bölüm; araştırmaya katılan gebelerde,

1.Tanımlayıcı özellikler

2.Obstetrik özellikleri yönünden iki grubun karşılaştırılması

3.Çalışma sırasındaki gebeliğe ait fetal özelliklerin karşılaştırılması

4.Maternal kanda sedim, CRP, lökositöz ve osteopontin değerlerine göre iki grubun karşılaştırılması olmak üzere aşağıda 4 başlık altında sunulmuştur.

4.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLEN GEBELERİN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ

Araştırmaya katılan gebelerin yaşları 20-38 yaş arasında değişmekte olup, hasta grubunun yaş ortalaması $27,73 \pm 4,66$; kontrol grubunun ise yaş ortalaması ise $28,53 \pm 4,83$ olarak tespit edilmiştir. (tablo 4.2) Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($t=0.653$, $p=0.517$).

Tablo 4.2. Araştırmaya katılanların yaş ortalaması

Değişken (N=60)	Sezaryen Durumu		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	Fetal Distres (n=30)	Kontrol (n=30)	
Yaş (yıl)	$27,73 \pm 4,66$	$28,53 \pm 4,83$	$t=-0,653$ $p=0,517$

Araştırmaya fetal distres endikasyonu ile sezaryene alınan 30 gebe ve fetal distres endikasyonu dışında sezaryene alınan 30 gebe olmak üzere toplamda 60 gebe dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki sezaryen endikasyonlarında, 2 (%6) baş pelvis uyumsuzluğu, 4 (%14) ilerlemeyen eylem, 3 (%10) makat geliş, 3 (%10) iri bebek ve 18 (%60) tane eylemde geçirilmiş eski sezaryen olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.3 de araştırmaya dahil edilen gebelerin bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (ortalama aylık gelir, eğitim ve çalışma durumu, eş eğitim ve çalışma durumu,

VKİ) sunulmuştur. Her iki gruptaki gebelerin eşlerinin tamamının çalışması sebebiyle istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo 4.3. Araştırmaya dahil edilen gebelerin tanımlayıcı özellikleri

Değişken (N=60)	Sezaryen Durumu		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	Fetal Distres (n=30)	Kontrol (n=30)	
Ortalama aylık gelir	3050,0 [1300,0-5000,0]	2300,0 [1500,0-5500,0]	Z=-0,185 p=0,853
Eğitim durumu			
İlkokul	1 (%3,2)	3 (%10,0)	$\chi^2=5,743$ p=0,332
Ortaokul	8 (%26,7)	7 (%23,4)	
Lise	5 (%16,7)	9 (%30,0)	
Önlisans	2 (%6,7)	3 (%10,0)	
Lisans	14 (%46,7)	7 (%23,3)	
Yüksek lisans	-	1 (%3,3)	
Çalışma durumu			
Evet	14 (%46,7)	12 (%41,4)	$\chi^2=0,167$ p=0,683
Hayır	16 (%53,3)	17 (%58,6)	
Eş eğitim durumu			
Ortaokul	-	1 (%3,4)	$\chi^2=1,026$ p=0,599
Lisen	10 (%33,3)	10 (%33,3)	
Lisans	20 (%66,7)	19 (%63,3)	
VKİ	29,26±3,85	28,34±3,48	t=0,967 p=0,338

*Normal dağılıma sahip olan iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında “IndependentSample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde “ χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Sezaryen endikasyonuna göre, fetal distres ile diğer endikasyonlar arasında ortalama aylık geliri (z=0.185, p=0.853); eğitim durumu($\chi^2=5.743$,p=0.332), eş eğitim durumu($\chi^2=1.026$, p=0.599) çalışma durumu($\chi^2 = 0.167$, p=0.683), vücut kitle indeksi (t=0.967, p=0.338) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

4.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLEN GEBELERİN OBSTETRİK ÖZELLİKLERİ YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Gebelerin doğum haftaları ortalaması, gravida, parite, abort, yaşayan çocuk sayısı tablo 4.4 de belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Araştırmaya dahil edilen gebelerin obstetrik öyküleri ve incelenen gebelikteki fetal özellikler

Değişken (N=60)	Sezaryen Durumu		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	Fetal Distres (n=30)	Kontrol (n=30)	
Gravida	1,0 [1,0-5,0]	2,0 [1,0-5,0]	Z=-3,244 p=0,001
Parite	0,0 [0,0-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	Z=-3,922 p=0,000
Abort	0,0 [0,0-2,0]	0,0 [0,0-3,0]	Z=-0,351 p=0,725
Yaşayan	0,0 [0,0-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	Z=-4,119 p=0,000

*Normal dağılıma sahip olan iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde “ χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Sezaryen endikasyonuna göre, fetal distres ile diğer endikasyonlar arasında gravida, parite ve yaşayan çocuk sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,244,p=0,001; Z=-3,922,p=0,000; Z=-4,119;p=0,000). Fetal distres ile sezaryen olanların gravida ve pariteleri ve yaşayan çocuk sayıları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

4.3. ÇALIŞMA SIRASINDAKİ GEBELİĞE AİT FETAL ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Araştırmaya katılan gebelerin doğum haftaları, 37-41 hafta arasında olup; fetal distres grubunun gebelik haftası ortalaması 39.5 (min 37-max 41), kontrol grubundaki 38.5 (min 37-max 41) olarak bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Z=-2,036; p=0,051). Her iki grup arasında fetal doğum ağırlığı ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.441.) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gebeliğe ait fetal özelliklerin karşılaştırılması

Değişken (N=60)	Sezaryen Durumu		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	Fetal Distres (n=30)	Kontrol (n=30)	
Doğum haftası	39,5 [37,0-41,0]	38,5 [37,0-41,0]	Z=-2,036 p=0,051
Doğum kilosu (gr)	3348,33±453,21	3261,00±418,00	p=0.441 t = 0.766

4.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLEN GEBELERDEN ALINAN KANDA SEDİMENTASYON, CRP, LÖKOSİTOZ VE OSTEOPONTİNİN DEĞERLERİNE GÖRE İKİ GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4.6 de maternal kanda lökosit, sedimantasyon, CRP ve osteopontin düzeylerinin iki grup arasındaki karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 4.6. Maternal venöz kandan alınan değerlerin sezaryen durumuna göre incelenmesi

Değişken (N=60)	Sezaryen Durumu		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	Fetal Distres (n=30)	Kontrol (n=30)	
Sedim	28,0 [10,0-50,0]	30,0 [19,0-65,0]	Z=-1,913 p=0,056
CRP	8,6 [2,2-241,0]	8,4 [2,1-62,0]	Z=-0,015 p=0,988
Wbc	14,5 [6,6-24,2]	12,1 [5,6-23,4]	Z=-1,819 p=0,069
Osteopontin	22,0 [13,3-26,2]	20,6 [12,0-25,1]	Z=-2,647 p=0,008

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Sezaryen endikasyonuna göre fetal distres ile diğer endikasyonlar arasında beyaz küre ($z=1.819$; $p=0.069$); sedimantasyon ($z=1.913$; $p=0.056$) ve CRP ($z=0.015$; $p=0.983$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.005$).

Sezaryen endikasyonuna göre fetal distres ile diğer endikasyonlar arasında osteopontin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,647$; $p=0,008$).

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda fetal distres endikasyonu ile sezeryan ile doğurtulan gebeler ile fetal distres endikasyonu dışındaki sezeryan ile doğurtulan gebelerin; doğum öncesi venöz kanlarında inflamasyon markerları (lökosit, sedimantasyon, CRP) ve osteopontin düzeylerini inceledik. Bildiğimiz kadarıyla daha önce fetal distres ve bu parametrelerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu anlamda literatürde ilk olacaktır.

Fetal distres, yeterli miktarda olması gereken oksijenin fetusta bulunamadığı patofizyolojik bir durumdur (1). Antepartum değerlendirmede kullanılan testlerin (fetal hareketler, fetal kalp atımı, fetal solunum ve amnion sıvısı), negatif prediktivite değeri %99.8 iken pozitif pediktivite değeri %10-40 arasındadır (24). Gerek hekimin medikolegal endişeleri; gerekse fetal iyilik hali testlerinin sübjektif değerlendirilmesi; istenmeyen şekilde sezeryan oranlarında artışa yol açmaktadır. Her ameliyatta olduğu gibi sezeryanın da birçok komplikasyonu bulunmaktadır. Bu riskler gebelik bakımı veren sağlık hizmetlerine erişimi kısıtlı olan kadınlar için daha da fazladır. Bu da fetal distresin öngörülebilmesi için yeni ve objektif belirteçlere ihtiyacın varlığını göstermektedir.

Fetal iyilik halini değerlendirilmesinde NST yanında ultrason ile fetal hareketler, fetal kalp atımı, fetal solunum, amnion sıvısı ve çeşitli doppler ölçüm parametreleri (umbilikal arter; fetal serebral arter, ductus venosus) kullanılmaktadır. Literatürde bu testlerin güvenilirliğini sorgulayan birçok çalışma yapılmıştır. Non-reaktif NST sonuçları olan gebelerin fetal komplikasyonlarının daha fazla olduğunu, dolayısıyla doğum öncesi dönemde NST'nin rutin olarak değerli bir tanı testi olarak uygulanması gerektiğini savunan çalışmalar olmakla birlikte (72); rutin uygulamanın intrapartum ve neonatal sonuçlarda fayda sağlamadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (73). NST'nin yüksek yanlış pozitiflik prevalansını azaltmak için birçok araştırma yapılmış olmakla birlikte halen bu konuda net bir fikir birliği yoktur (74-76).

Biyofizik profil; fetal iyilik halinin belirlenmesinde kullanılan 5 farklı parametreden oluşan (fetal solunum, hareket, tonus, amnios mayi ve NST) bir

skorlama sistemidir. Test genellikle 30-60 dakika sürer. Son dönemde NST ile amniyon sıvısının ölçümüne dayalı modifiye biyofizik skorlama sistemi uygulanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar modifiye biyofiziğin de klasik biyofizik profil kadar sensitif ve spesifik olduğunu göstermiştir. Ayrıca ultrasonda umbilikal arter doppler ölçümü de obstetrisyene fetal iyilik halini tespit etmek için fikir vermektedir. Literatürde fikir birliği modifiye biyofiziksel profilin; güvensiz fetal durum ve perinatal sonuçları tahmin etmede doppler analizinden daha önemli olduğu ancak her iki test kombine edildiği zaman duyarlılığın arttığı yönündedir (77-78).

Ayrıca fetal distresin değerlendirilmesinde erken hafta gebeliklerdeki prenatal testler de araştırılmıştır. Öztürk ve arkadaşları kötü obstetrik sonuçları öngörme amacıyla; 679 kadında 2. trimesterde serum alfa fetoprotein (AFP) ve human chorionic gonadotropin (hCG) düzeylerini ölçmüş ve bu parametreleri yükselmiş değerlerinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili bulmuştur ancak artmış risk altındaki hastalar için kesin bir takip ve tedavi protokolü henüz oluşturulamamıştır (79).

Biz bu çalışmada, fetal distresin öngörülmesinde şu an için kullanılan tarama metodlarına yardımcı olabilecek yeni bir marker saptayabilmek amacıyla, fetal distres sırasında olası plasental inflamasyona bağlı olarak maternal serumda artabileceğini düşündüğümüz osteopontin ile sık kullanılan inflamasyon markerları olan eritrosit sedimentasyon hızı, c reaktif protein ve beyaz kürenin maternal serum değerlerini ölçerek bunların fetal distresi öngörmedeki yararını araştırdık.

Çalışmamızda gruplar arasında WBC, ESR ve CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik.

Literatürde fetal distres ile eritrosit sedimentasyon hızı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, normal gebelik süresince eritrosit sedimentasyon hızının yüksek bulunabildiği bildirilmektedir. Gebelik döneminde, ESH'daki artışın nedeninin, fibrinojen konsantrasyonundaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Van Den Broek ve arkadaşlarının 1019 gebede yaptığı bir çalışmada sağlıklı gebelerde eritrosit sedimentasyon hızı değer aralığını gebe olmayanlara göre anlamlı yüksek bulmuş, sonucun gestasyon yaşından ve hemoglobin konsantrasyonundan etkilendiği bildirmiştir (80). Bununla birlikte biz çalışmamızda

fetal distres grubu ile kontrol grubu arasında ESR açısından anlamlı bir farklılık tespit etmedik.

Literatürde fetal distres ile CRP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, normal gebelik süresince CRP'nin yüksek bulunabildiği bildirilmektedir. Hwang ve arkadaşlarının 202 sağlıklı gebede yaptığı bir çalışmada serum C-reaktif proteininin değer aralığının gebe olmayanlara göre anlamlı yüksek bulmuştur (81). Amirabi ve ark., CRP, ESR ve WBC'in erken membran rüptürü olan gebelerde korioamniyonitte tanı değerlerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarında, 71 gebeyi incelemiş ve bu üç marker içerisinde ancak ESR'nın tanısal değerinin minimal olduğunu vurgulamışlardır (82). Bu çalışmaların aksine, Bergrund ve ark. 2016 yılında yaptıkları 80 gebeyi kapsayan çalışmalarında; CRP'nin, histolojik koryoamniyonitin en güvenilir göstergesi olduğunu ve intrauterin enfeksiyon tanısını WBC veya ESH'dan daha erken koyabileceğini savunmuşlardır (83). Ancak biz çalışmamızda CRP ile fetal distres arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Fetal distresi öngörmeye literatürde farklı biomarkerlar kullanılarak yapılan birçok araştırma mevcuttur. Bligh ve ark. 438 gebe üzerinde yaptıkları çalışmalarında, düşük Plasental Growth faktörün (PIGF) düşük doğum ağırlığı, fetal risk nedeni ile sezaryene alınma ve kötü neonatal sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (84). Knight ve ark., 24-32. gebelik haftaları arasında, gebelerden aldıkları venöz kan örneklerinde SLC9B1 metilasyonuna bakarak; fetal distres tahmini yapılabileceğini belirtmişlerdir (85). Stencher ve ark., yaygın endotel hasarı olan preeklampitik hastalarda plazma OPN konsantrasyonlarının artabileceğini göstermişlerdir (86). Koh ve ark., fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında nötrofillerin inflamasyonu başlatması için osteopontinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir (87). Ancak literatürde fetal distresi öngörmek amacıyla beyaz küre, ESR ve CRP ölçümü kullanılmış olan bir çalışmaya rastlayamadık, bu yönüyle çalışmamız ilk olacağını düşünmekteyiz.

Osteopontin; biyo-mineralizasyon, inflamasyon, distrofik kalsifikasyon, yara iyileşmesi, granülomatöz oluşumlar, fibrozis, nitrik oksitin düzenlenmesi, tümöral metastaz ve hücre canlılığını korumada rol almaktadır (88-89). Gabinskaya ve ark., insan ve fare plasentaları üzerinde yaptıkları çalışmalarda; osteopontin ve fibronektinin fonksiyon gören plaseenta bölmelerinde eksprese edildiğini

ispatlamışlardır (90). Pei ve ark., OPN, IL-6 ve Lösemi inhibiting faktörün (LIF)'ün, erken gebelik takibinde kritik rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (91). Liu ve ark., yaptıkları fare deneyi ile; OPN ve $\beta 3$ integrin'in birlikte sentezlenmesinin implantasyon için biyolojik bir belirteç olduğunu ve her iki proteinin de blastokist implantasyonunda çok önemli bir rol oynadığını ispatlamışlardır (92). Ayrıca Qu ve ark., fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında; osteopontinin desidual natürel killer (dNK) hücrelerinde eksprese edildiğini; tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda dNK ve osteopontin ekspresyonunun anlamlı derecede düşük olduğunu ve başarılı bir gebelik için OPN'nin önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamışlardır (93). Joung ve ark., 261 kord kanı ile yaptıkları çalışmada; OPN'nin fetal büyüme ve gelişmede fizyolojik bir role sahip olduğunu ve PDA için yararlı bir biyolojik belirteç olabileceğini tespit etmişlerdir. (94). Ywonne ve ark. ise, osteopontinin, progesteron, östrojen, karaciğer enzimleri (aspartate aminotransferaz [AST] ve alanin aminotransferaz [ALT]) ve CRP konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterdiğini kanıtlamışlardır. (95). Ayrıca Winhofer ve ark., osteopontinin gebelerde iltihaplı belirteçler ve karaciğer enzimlerinin artışı ile ilişkili olduğunu ancak GDM'li gebelerde insülin direnciyle ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir. (96). Aynı şekilde Saucedo ve ark, 60 sağlıklı ve 60 GDM'li gebe üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada OPN'in GDM ve insülin direnci ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (97).

Biz ise çalışmamızda fetal distress gelişen gebelerin venöz kanında OPN'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Bu çalışma ile OPN'nin fetal distressi öngörmeye yararlı bir biomarker olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde bu konuda yapılmış herhangi bir çalışma olmamakla birlikte, osteopontinin bazı durumlarda düşük eksprese edilebileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Li ve ark., diskordan ikiz gebelikte yaptıkları bir çalışmada; küçük olan fetusta plasental OPN ekspresyonunun azaldığını tespit edilmişlerdir (98). Benzer şekilde Xia ve ark., preeklampsi tanısı alan gebelerin plasental dokularında OPN ekspresyonunu anlamlı olarak düşük bulmuştur (99). Bunun aksine Stenczer ve ark., 88 gebe üzerinde yaptıkları araştırmalarında, yaygın endotel hasarı bulunan preeklampsili gebelerin plazmasında hem OPN hem de CRP konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ederek; OPN ve endotel hasarı arasındaki ilişkinin araştırılması için ileri çalışmalara gereksinim olduğunu vurgulamışlardır (100).

Sonuç olarak, etiolojisinde plasental inflamasyonun rol oynadığını düşündüğümüz fetal distrese bağlı olarak salınan OPN'nin, maternal kanda artmasının travay esnasında fetal distres durumunun öngörülmesinde önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Hem OPN'nin hangi mekanizmalarla fetal distresde arttığının henüz net olarak bilinmemesi nedeniyle hem de bu artışın fetal distresi öngörmedeki yerinin klinik kullanımda yer bulabilmesi amacıyla bu konuda yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Harris AP. Sudden fetal distress. In: Datta S, editor. Common Problems in Obstetric Anesthesia. St. Louis, MO: Mosby; 1995. 263–277.
2. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? Am J Obstet Gynecol. 1990; 162: 1421–1425.
3. Low JA, Panagiotopolous C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170: 1081–1087.
4. ACOG Committee on Obstetric Practice, author. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. Obstet Gynecol. 2005; 106: 1469–4470.
5. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162(6): 1421–1425.
6. Thaker SB, Stroup DF. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (1): CD000063.
7. MacKenzie IZ, Cooke I. Prospective 12 month study of 30 minute decision to delivery intervals for “emergency” caesarean section. BMJ. 2001; 322: 1334–1335.
8. Dunphy BC, Robinson JN, Sheil OM, Nicholls JSD, Gillmer MDG. Caesarean section for fetal distress, the interval from decision to delivery, and the relative risk of poor neonatal condition. J Obstet Gynaecol. 1991; 11: 241–244.
9. Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomized controlled multicentre trial. Br Med J. 2008; 336: 1284–1287.
10. Steer PJ. Fetal distress. Curr Obstet Gynaecol. 2002; 12: 15–21.
11. Tharmaratnam S. Fetal distress. Baillière's Clin Obstet Gynaecol. 2000; 14: 155–172
12. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, Molloy PM, Gu W, Stirrat GM, et al. Do Apgar scores indicate asphyxia? Lancet. 1982; 1: 494–496.
13. Abessolo FO, Ngou JP, Meye JF, Yangou JM, Lemamy GJ, Ngou-Milama EJ. Fetal distress: Information provided by lactate levels and antioxidant status, compared with the Apgar score. Sante. 2009; 19: 15–19.
14. Harris AP, Witter FR. Fetal distress. In: Datta S, editor. Anesthetic and Obstetric Management of High-Risk Pregnancy. New York: Springer-Verlag Inc; 2004. 491–503.
15. Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomized controlled multicentre trial. Br Med J. 2008; 336: 1284–1287.
16. Dölen İ, Gökçü M. Sezaryen ve etik. Kadın Doğum Dergisi 2002; 1: 86-9.
17. Boyle A, Reddy UM. Epidemiology of cesarean delivery: the scope of the problem. Semin Perinatol 2012; 36: 308-14.
18. Mayda AS, Acehan T, Altın S, ve ark. Bir üniversite hastanesinde yaptırılan doğumların incelenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2006; 5: 408-15.

19. Mutlu İ, Mutlu MF, Demir A, ve ark. Kliniğimiz 2009-2012 Yılları Arasında Saptanan Sezaryen Oranları: Sezaryen Oranlarındaki Artış Kaçınılmaz mı? Gazi Medical Journal 2013; 24: 40-3.
20. Yumru E, Davas İ, Baksu B, ve ark. 1995- 1999 yılları arasında sezaryen operasyonu endikasyonları ve oranları. Perinatoloji Dergisi 2000; 8: 94-8.
21. Bayhan G, Yalınkaya A, Yayla M, ve ark. Kliniğimizde 1995-1999 Yılları arasında yapılan sezaryenlerin ve sezaryen esnasında yapılan diğer Operasyonların değerlendirilmesi. Medikal Network Klinik Bilimler ve Doktor Dergisi 2000; 6:249-51.
22. Özkaya O. Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki 5 Yıllık Doğum Oranları ve Sezaryen Endikasyonları. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2005; 12: 36-9.
23. Coşkun A, Köstü B, Ercan Ö, ve ark. Kahramanmaraş İl Merkezinde 2004 ve 2006 yıllarındaki doğumların karşılaştırılması. TJOD Dergisi 2007; 4:168-72.
24. Antepartum fetal surveillance. Practise Bulletin no: 145 American College of Gynecologic Obstetrisions and Gynecologists. Obstet Gynecol 2014; 124: 182-92.
25. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993; 7: 1475–1483.
26. Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, Fisher LW. cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin (OPN). *Genomics* 1990; 7: 491–502.
27. Luedtke CC, McKee MD, Cyr DG, Gregory M, Kaartinen MT, Mui J, Hermo L. Osteopontin expression and regulation in the testis, efferent ducts, and epididymis of rats during postnatal development through to adulthood. *Biol Reprod* 2002; 66: 1437–1448
28. Greg A. Johnson Robert C. Burghardt Margaret M. Joyce Thomas E. Spencer Fuller W. Bazer C. Allison GrayChristiane Pfarrer. Osteopontin Is Synthesized by Uterine Glands and a 45-kDa Cleavage Fragment Is Localized at the Uterine-Placental Interface Throughout Ovine Pregnancy *Biology of Reproduction*, Volume 69, Issue 1, 1 July 2003, Pages 92–98,
29. Gordon and Koy, 1985; Gruys et al., 1999).
30. E. Gruys,^{†,1} M.J.M. Toussaint,¹ T.A. Niewold,² and S.J. Koopmans² Acute phase reaction and acute phase proteins* *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005 Nov; 6(11): 1045–1056.
31. Janbu T, Nesheim BI. Uterine artery blood velocities during contractions in pregnancy and labour related to intrauterine pressure. *Br J Ob-stet Gynaecol* 1987; 94: 1150-5.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 192. Reaffirmed 2017.
33. Bakker JJ, Janssen PF, van Halem K, et al. Internal versus external tocodynamometry during induced or augmented labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD006947.
34. Boatın AA, Wylie B, Goldfarb I, et al. Wireless fetal heart rate monitoring in inpatient full-term pregnant women: testing functionality and acceptability. *PLoS One* 2015; 10: e0117043.
35. Vintzileos AM, Nochimson DJ, Guzman ER, et al. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 149.

36. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996; 334: 613.
37. Alfirovic Z, Devane D, Gyte GM, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD006066.
38. Thacker SB, Stroup D, Chang M. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor [Cochrane review]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
39. Vintzileos AM, Nochimson DJ, Guzman ER, Knuppel RA, Lake M, Schiffrin BS. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta- analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1): 149–55.
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Use of Electronic Fetal Monitoring: The Use And Interpretation of Cardiotocography in Intrapartum Fetal Surveillance. Evidence-based Clinical Guideline No. 8. London (UK): RCOG; 2001.
41. Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 26.e1–26.e6. (Level III)
42. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, 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. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 661.
43. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1385.
44. Jackson M, Holmgren CM, Esplin MS, et al. Frequency of fetal heart rate categories and short-term neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 803.
45. Liston R, Sawchuck D, Young D, et al. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: S3.
46. Pillai M, James D. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 812.
47. Paquette S, Moretti F, O'Reilly K, et al. The incidence of maternal artefact during intrapartum fetal heart rate monitoring. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 962.
48. Sherman DJ, Frenkel E, Kurzweil Y, et al. Characteristics of maternal heart rate patterns during labor and delivery. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 542.
49. Van Veen TR, Belfort MA, Kofford S *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 May; 91 (5) 598-604 E-pub 2012 Mar 29.
50. Yasui T, Sato M, Fujita K, Tozawa K, Nomura S, Kohri K. Effects of citrate on renal stone formation and osteopontin in a rat urolithiasis model. *Urol Res* 2001; 29: 50-55.
51. Ulrich O, Manns K, Haase W, Brandt K. Biosynthesis and Secretion of an Osteopontin-related 20-kDa Polypeptide in the Madin-Darby Canine Kidney Cell Line. *The J Biol Chem* 1991; 266: 3518-3525.
52. Xie Y, Sakatsume M, Nishi s et al. Expression, roles, reseptors and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney international*. 2001; 60: 1645-57.

53. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V et al. Osteopontin critical reviews in oral biology and medicine. 2000, 11: 279-303.
54. Wang KX and Denhart DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. Cytokine & growth factor reviews. 2008; 19: 333-45.
55. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. Crit Rev Oral Biol Med 2000, 11: 279–303.
56. Ramathal, C.; Wang, W.; Hunt, E.; Bagchi, I.C.; Bagchi, M.K. Transcription factor CCAAT enhancer- binding protein beta (C/EBPbeta) regulates the formation of a unique extracellular matrix that controls uterine stromal differentiation and embryo implantation. *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 19860–19871.
57. Klaffky, E.J.; Gonzales, I.M.; Sutherland, A.E. Trophoblast cells exhibit differential responses to laminin isoforms. *Dev. Biol.* 2006, 292, 277–289.
58. Martal J, Chene N, Camous S, Huynh L, Lantier F, Hermier P, L'Haridon R, Charpigny G, Charlier M, Chaouat G. Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: the role of IFN-tau and other cytokines in early pregnancy. *Reprod Fertil Dev* 1997; 9: 355–380.
59. Roberts RM, Bazer FW. The functions of uterine secretions. *J Reprod Fertil* 1988; 82: 875–892.
60. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, Skepper JN, Jauniaux E. Uterine glands provide histotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2954–2959.
61. Lund SA, Wilson CL, Raines EW, Tang J, Giachelli CM, Scatena M. Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via alpha4 and alpha9 integrins and survival via the alpha4 integrin. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2013; 114: 1194-202.
62. Gordon AH, Koy A. The Acute Phase Response to Injury and Infection. The Roles of Interleukin 1 and Other Mediators. Amsterdam: Elsevier; 1985. ISBN: 0444-80648-2.
63. Jaye DL, Waites KB, Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr. Infect Dis J*; 16: 735-47, 1997.
64. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J*; 15: 13-6, 2002.
65. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*; 111(12): 1805-12, 2003.
66. Kılıçturgay K. İnflamasyonda akut faz cevabı. *İmmunoloji, Nobel Tıp Kitapevleri*, 300, 2000.
67. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem*; 46: 934-938, 2000.
68. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP, Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun*; 3: 14-19, 2002.
69. Shiesh SC, Chou TC, Lin XZ, Kao PC, Determination of C-reactive protein with an ultra-sensitivity immunochemiluminometric assay. *J Immunol Methods*; 311: 87- 95, 2006.

70. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2): 176–80.
71. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod*. 2004; 19: 1025–1030.
72. Raouf S, Sheikhan F¹, Hassanpour S, Bani S, Torabi R, Shamsalizadeh N. *Glob J Health Sci*. 2014 Oct 28; 7(2): 177-82. doi: 10.5539/gjhs.v7n2p177. Diagnostic value of non stress test in latent phase of labor and maternal and fetal outcomes.
73. Kiettisanpipop P¹, Phupong V. ; Intrapartum and neonatal outcome of screening non-stress test (NST) compared with no screening NST in healthy women at 40-40 (+6) weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Jan; 41(1): 50-4. doi: 10.1111/jog.12497. Epub 2014 Aug 27.
74. Li G¹, Zhang S¹, Yang L¹, Li S², Wang Y², Hao D¹, Yang Y¹, Li X¹, Zhang L³, Xu M⁴.; Influence of gestational age and time of day in baseline and heart rate variation of fetuses. *Technol Health Care*. 2016 Apr 29; 24 Suppl 2: S471-6. doi: 10.3233/THC-161170.
75. Hasanpour S¹, Raouf S, Shamsalizadeh N, Bani S, Ghojazadeh M, Sheikhan F.; *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Jun;287(6):1105-10. Evaluation of the effects of acoustic stimulation and feeding mother stimulation on non-reactive non-stress test: a randomized clinical trial. doi: 10.1007/s00404-012-2695-6. Epub 2013 Jan 18.
76. Park YS¹, Hoh JK, Park MI. Fetal heart rate regresses toward the mean in the third trimester. *J Korean Med Sci*. 2012 Jul;27(7):794-8. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.794. Epub 2012 Jun 29.
77. Yelikar KA¹, Prabhu A¹, Thakre GG¹ Role of fetal Doppler and non-stress test in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol India*. 2013 Jun;63(3):168-72. doi: 10.1007/s13224-012-0322-x. Epub 2013 Apr 11.
78. Bardakci M¹, Balci O, Acar A, Colakoglu MC. Comparison of modified biophysical profile and doppler ultrasound in predicting the perinatal outcome at or over 36 weeks of gestation. *Gynecol Obstet Invest*. 2010; 69(4): 245-50.
79. Öztürk H¹, Erkaya S², Altınbaş S³, Karadağ B⁴, Vanlı Tonyalı N⁵, Özkan D⁵. The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes. *Turk J Obstet Gynecol*. 2014 Sep; 11(3): 142-147.
80. Van Den Broek NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG*. 2001 Nov; 108(11): 1164-7
81. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, Park YW, Kim YH. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Aug; 98(2): 105-9
82. Amirabi A¹, Naji S, Yekta Z, Sadeghi Y. Chorioamnionitis and diagnostic value of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in its diagnosis among pregnant women with premature rupture of membranes. *Pak J Biol Sci*. 2012 May 1; 15(9): 454-8.
83. Nowak M¹, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciołek-Blewniewska G. Intrauterine infections. I. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes. *Ginekol Pol*. 1998 Aug; 69(8): 615-22.

84. Bligh LN, Alsolai AA, Greer RM, Kumar S. Pre-labour screening for intrapartum fetal compromise in low risk pregnancies at term: cerebroplacental ratio and placental growth factor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec 11
85. Knight AK¹, Conneely KN², Kilaru V et all. SLC9B1 methylation predicts fetal intolerance of labor., *Epigenetics.* 2017 Dec 13; 1-22
86. Stenczer B, Rigó J Jr, Prohászka Z Plasma osteopontin concentrations in preeclampsia - is there an association with endothelial injury? *Clin et all Chem Lab Med.* 2010 Feb; 48(2): 181-7
87. Koh A, da Silva AP, Bansal AK et all. Role of osteopontin in neutrophil function. *Immunology.* 2007 Dec; 122(4): 466
88. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J. Cell Biochem Suppl* 1998; 30-31: 92-102.
89. Yamate T, Tsuji H, Amasaki N, Iguchi, Kurita T, Kohri K. Analysis of osteopontin DNA in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2000; 28: 159-66.
90. Gabinskaya T¹, Salafia CM, Gulle VE, Holzman IR, Weintraub AS. Gestational age-dependent extravillouscytotrophoblast osteopontin immunolocalization differentiates between normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Reprod Immunol.* 1998 Nov; 40(5): 339-46.
91. Pei K¹, Yu C, Shi X, Jia M. The effects of mifepristone on the expressions of osteopontin, interleukin-6 and leukemia inhibitory factor in the villi of early pregnant women. *Contraception.* 2010 Oct; 82(4): 379-84.
92. Liu N¹, Zhou C, Chen Y, Zhao J. The involvement of osteopontin and $\beta 3$ integrin in implantation and endometrial receptivity in an early mouse pregnancy model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep; 170(1): 171-6.
93. Qu X¹, Yang M, Zhang W, Liang L, Yang Y, Zhang Y, Deng B, Gao W, Liu J, Yang Q, Kong B, Gong F. Osteopontin expression in human decidua is associated with decidual natural killer cells recruitment and regulated by progesterone. *In Vivo.* 2008 Jan-Feb; 22(1): 55-61.
94. Joung KE¹, Christou H, Park KH, Mantzoros CS. Cord blood levels of osteopontin as a phenotype marker of gestational age and neonatal morbidities. *Obesity (Silver Spring).* 2014 May; 22(5): 1317-24.
95. Yvonne Winhofer, Florian W. Kiefer, Ammon Handisurya, Andrea Tura, Katharina Klein, Barbara Schneider, Rodrig Marculescu, Oswald F. Wagner, Giovanni Pacini, Anton Luger, Thomas M. Stulnig, Alexandra Kautzky-Willer. CTX (Crosslaps) Rather than Osteopontin Is Associated with Disturbed Glucose Metabolism in Gestational Diabetes Published: July 23, 2012.
96. Winhofer Y¹, Kiefer FW, Handisurya A, Tura A, Klein K, Schneider B, Marculescu R, Wagner OF, Pacini G, Luger A, Stulnig TM, Kautzky-Willer A. CTX (crosslaps) rather than osteopontin is associated with disturbed glucose metabolism in gestational diabetes. *PLoS One.* 2012; 7(7): e40947.
97. Saucedo R¹, Rico G², Vega G², Basurto L³, Cordova L³, Galvan R⁴, Hernandez M³, Puella E⁵, Zarate A³. Osteocalcin, under-carboxylated osteocalcin and osteopontin are not associated with gestational diabetes mellitus but are inversely associated with leptin in non-diabetic women. *J Endocrinol Invest.* 2015 May; 38(5): 519-26.
98. Li MC¹, Fang Q, He ZM, Gao Y, Zhou Y. Placental expression of osteopontin(OPN) in monozygotic twins with discordant growth. *Placenta.* 2013 Mar; 34(3): 288-90.

99. Xia J¹, Qiao F, Su F, Liu H. Implication of expression of osteopontin and its receptor integrin α 5 β 3 in the placenta in the development of preeclampsia. 2009 Dec; 29(6): 755-60.
100. Stenczer B¹, Rigó J Jr, Prohászka Z, Derzsy Z, Lázár L, Makó V, Cervenak L, Balogh K, Mézes M, Karádi I, Molvarec A. Plasma osteopontin concentrations in preeclampsia - is there an association with endothelial injury? Clin Chem Lab Med. 2010 Feb; 48(2): 181-7.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onam Raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

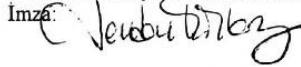
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fetal Stresin Öngörülmesinde İnflamasyon Markerlerinin ve Osteopontinin Rolünün Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastanesi E.A.H Klinik Uygulamalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	YENİ ETLİK CADDESİ NO:55 KEÇİÖREN/ANKARA 06010
	TELEFON	0.312.5674000/4725
	FAKS	0312.3220184
	E-POSTA	etikkurul.ezh@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Yardımcı Araştırmacı Dr. Betül TOKGÖZ ÇAKIR Tez Öğrencisi			
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz Tanımlayıcı Prospektif			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof Dr. Serdar DİLBAZ

İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fetal Stresin Öngörülmesinde İnflamasyon Markerlarının ve Osteopontinin Rolünün Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR. SERDAR DİLBAZ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Serdar DİLBAZ (Başkan)	Kadın Hast.ve Doğum	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Nihal DEMİREL	Neonatoloji	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Ömer Lütfi TAPISIZ	Kadın Hast.ve Doğum	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. İnci KAHYAĞLU	Kadın Hast.ve Doğum	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Özlem UZUNLAR	Kadın Hast.ve Doğum	Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Melike DOĞANAY	Kadın Hast.ve Doğum	Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Nüket P.ERBAYDAR	Halk Sağlığı	Hacettepe Üniv.Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Esin İLERİ GÜREL	Fizyoloji	Hacettepe Üniv.Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Muhittin ASTARLI	Hukuk	Gazi Üniv.Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Gökçe ÖZTÜRK FİNCAN	Farmakoloji	Gazi Üniv.Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Ali DALBAY	Yönetim Kurulu Başkanı	Büyükşehir Belediyesi Anket A.Ş. Yönetim Kurulu Başkanı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Serdar DİLBAZ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fetal Stresin Öngörülmesinde İnflamasyon Markerlarının ve Osteopontinin Rolünün Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/7	Tarih: 13.09.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ilgili belgeler ilgili belgelerin incelenmesi sonucu, Çalışmada numunelerin yapılacağı adı geçen laboratuvarın verilecek hizmet karşılığı ücret talep edilmeyeceği dair belgenin temin edilmesi sonucu, kaydı ile söz konusunu tez çalışmasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof Dr. Serdar DİLBAZ

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASALIKLARI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

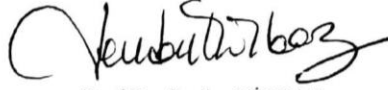
Karar Tarihi: 13.09.2017

Karar No: 2017/7

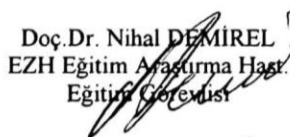
13.09.2017 tarihinde Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Prof. Dr. Serdar DİLBAZ başkanlığında toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN ve Yardımcı Araştırmacı Dr. Betül TOKGÖZ ÇAKIR tarafından başvurusu yapılan tez çalışması "Fetal Stresin Öngörülmesinde İnflamasyon Markerlerinin ve Osteopontinin Rolünün Araştırılması" adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucu,

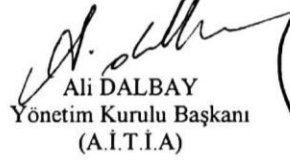
Çalışmada numunelerin yapılacağı adı geçen laboratuvarın verilecek hizmet karşılığı ücret talep edilmeyeceği dair belgenin temin edilmesi sonucu, kaydı ile söz konusunu tez çalışmasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.



Prof. Dr. Serdar DİLBAZ
EZH Kadın Hast. E.A.H
Etik Kurul Başkanı

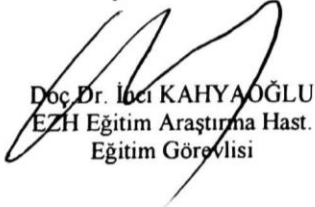


Doç. Dr. Nihal DEMİREL
EZH Eğitim Araştırma Hast.
Eğitim Görevlisi

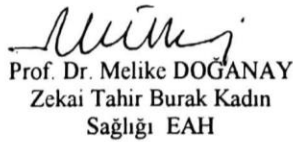


Ali DALBAY
Yönetim Kurulu Başkanı
(A.İ.T.İ.A)

Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ
EZH Eğitim Araştırma Hast.
Eğitim Görevlisi
(Katılmadı)



Doç. Dr. İnci KAHYAOĞLU
EZH Eğitim Araştırma Hast.
Eğitim Görevlisi



Prof. Dr. Melike DOĞANAY
Zekai Tahir Burak Kadın
Sağlığı EAH

Doç. Dr. Özlem UZUNLAR
Zekai Tahir Burak Kadın
Sağlığı EAH
(Katılmadı)

Doç. Dr. Nükhet
P. ERBAYDAR
Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Halk
Sağ. ABD Öğretim Üyesi
(Katılmadı)



Dr. Gökçe ÖZTÜRK FİNCAN
GÜTF Tıbbi Farmakoloji
ABD



Doç. Dr. Esin İLERİ GÜREL
HÜTF Fizyoloji ABD

Doç. Dr. Muhittin ASTARLI
Gazi Üniv. Hukuk Fak.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Betül Tokgöz Çakır

Doğum yeri ve tarihi: Konya- 1988 Uyuğu: T.C

Medeni durumu:Evli

İletişim adresi ve telefonu: 48. Sok 5/11 Bahçelievler /ANKARA 05553556709

Yabancı dili mİngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru) : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru): doktor

IV- Bilimsel Etkinlikleri

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi laparoskopi kursu (2017) ; Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği ultrasonografi kursu (2017)