



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DOĞUM SİRASINDA FETAL DİSTRESS GELİşEN
TERM GEBELİKLERDE FETÜSLERİN UMBİLİKAL
ARTER N-TERMİNAL-PRO BRAİN NATRİÜRETİK
PEPTİT DÜZEYLERİ

Dr. Derya ERTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİĞİ

DOğUM SİRASINDA FETAL DİSTRESS GELİşEN
TERM GEBELİKLERDE FETÜSLERİN UMBİLİKAL
ARTER N-TERMİNAL-PRO BRAİN NATRİÜRETİK
PEPTİT DÜZEYLERİ

Dr. Derya ERTÜRK

Tez Danışmanı:

Dr. Öğretim yesi Metin KABA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen, tez konumun belirlenmesinde ve sonrasında bana sonuna kadar destek olan, sabır ve özveriyle her türlü sorunumda yardımcı olan, cerrahide birçok yenilik ve tekniği kendisinden öğrendiğim, bize yeni bakış açıları kazandırmak için her zaman büyük bir istekle çabalayan çok değerli hocam Öğretim Üyesi Dr. Metin KABA'ya,

Klinik eğitimime ve cerrahi açıdan yeterliliğime büyük katkıları olan, bilgi birikimimizin artması ve ufkumuzun genişlemesi için büyük çabalar sarf eden, laparoskopinin temellerini bana ilk anlatan, her konuda deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Burak KARADAĞ'a,

Uzmanlık eğitimimin son 1,5 yılını beraber geçirmemize rağmen akademik kariyerimiz için hep elinden gelenin fazlasını yapan, yaşadığımız zorlukların farkında olup yükümüzü her zaman hafifletmeye çalışan, engin bilgisinden sonuna kadar faydalandığımız, bizi asla geri çevirmeyen ve bize emek veren çok değerli hocam Doç. Dr. Hasan Ali İNAL'a,

Her vizitinde, her ameliyatında ayrı bir bilgi öğrendiğim, şu anki bilgi birikimim ve cerrahi yeterliliğimden en çok emeği geçenlerden biri olan, beraber çok fazla çalışma imkanı bulduğum, bununla gurur ve mutluluk duyduğum kıymetli hocam ve abim Op. Dr. Özgür ÖZDEMİR'e,

Cerrah olmanın öncelikle bilgi ve cesaret gerektirdiğini bize gösteren, kendimize güven duymamızı sağlayan ve kendisinden çok şey öğrendiğim Op. Dr. Bekir Sıtkı İSENLİK'e,

Özellikle vajinal operasyonlar konusunda yeteneği ve bilgisi sayesinde kendimi geliştirmeme imkan sağlayan Doç. Dr. Işıl KÖLELİ'ye,

Uzmanlık eğitimimde yeri ayrı olan gerek poliklinikte gerek servis ve ameliyathanede çok fazla çalışma olanağı bulabildiğim, cerrah olmanın özellikle de kadın cerrah olmanın o güzel yanını ve idealistliği kendisinde gördüğüm, yaptıklarını ve bilgi birikimini her zaman örnek aldığım, hastanemizden ayrılmış olsa bile varlığını asla üstümüzden çekemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aysel UYSAL'a,

İyi hekim olmanın ilk koşulu iyi insan olmaktır cümlesini bana hissettiren, hastalarına yaklaşımını ve takibini hep örnek aldığım, bilgi ve tecrübesini aktarmaktan hiç çekinmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Onur EROL'a,

Perinatolojiyi bize sevdiren, hiçbir zaman bilgisini esirgemeyen, bizim için ekstra çaba sarf eden, birlikte çalışmaktan hep çok keyif aldığım, değerli abilerim Doç. Dr. And YAVUZ ve Op. Dr. Hasan Berkan SAYAL'a,

Engin bilgi ve cerrahi yeteneklerine hayran olduğum, çok kıymetli hocalarım Doç Dr. Işın ÜREYEN ve Doç. Dr. Tayfun TOPTAŞ'a, herkesten öte olan, her hastamıza koşan hepimiz için yeri ayrı olan çok şey öğrendiğimiz Op. Dr. Selim KANDEMİR'e, ve birlikte çok ameliyat yaptığımız bilgisinden faydalandığımız Op. Dr. Mehmet GÖKSU'ya,

4 yıl boyunca birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum uzman abi ve ablalarım, beraber çalıştığım için kendimi hep şanslı hissettiğim hastanede bir aile ortamı yaşatan hemşire ve ebelerimize, elimiz kolumuz olan hepsiyle çok güzel zamanlar geçirdiğim sekreterlerimiz ve personel ekibine,

Hastaneden mutlu ayrılmamın sebebi olan gerek tez çalışmamda gerek iş hayatında hep yanımda hissettiğim hepsiyle çalışmaktan ayrı ayrı mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, çok şey öğrendiğim kıdemlilerime, ama en çok da ilk geldiğim günden beri hep yanımda olan çoğu zorluğu beraber aşım beraber çözdüğümüz Meryem Büşra BİRSEN olmak üzere hepsini ayrı sevdiğim bütün eşkıdemlerime ve her anımda yanımda olan desteklerini asla esirgemeyen Ecem PAKKAN ve Arda TAŞ'a,

Ve en özelini en sona sakladığım canım aileme, hep yanımda oldukları için, desteklerini asla esirgemedikleri, bugün olduğum kişiye dönüşmemde çok büyük emek sarf ettikleri için canımdan öte annem ve babama; haklarını asla ödeyemeyeceğim, eğitimimde ve hayatımın her alanında çok büyük destekleri olan canım ablalarım; bana sonradan kazandırdıkları her koşulda yanımda olan, hep sevip saygı duyduğum canım abilerime; bana olan güvenleri ve sevgileriyle tarifsiz hisler yaşattıran yeğenlerime; ailemin bir parçası olan on yıldır desteğini, sevgisini hep hissettiğim kız kardeşim Gizem AKÇİN'a sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ixx
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Fetal Oksijenlenme	4
2.1.1. Fizyoloji	4
2.1.2. Hipoksi.....	6
2.1.3. Hipokside Asit Baz Dengesi.....	8
2.1.4. Hipoksinin Hemodinamik Sonuçları	9
2.2. Fetal Distres Durumun Klinik Tanısı	9
2.2.1. Antepartum Testler	11
2.2.2. İntrapartum Değerlendirme	18
2.2.3. Postpartum Değerlendirme.....	23
2.3. Beyin Natriüretik Peptit	27
3. MATERYAL ve METOT.....	32
3.1. Dahil etme kriterleri:	32
3.2. Hariç tutma kriterleri:	32
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme	33
3.4. Örneklem Büyüklüğü.....	33
4. BULGULAR.....	35

5. TARTIŞMA	42
5.1. Kısıtlılıklar	45
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	46
7.KAYNAKLAR	47



KISALTMALAR

2,3-DPG: 2,3-difosfogliserat

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANP: Atrial Natriüretik Peptit

AST: Aspartat Aminotransferaz

BNP: Brain Natriüretik Peptit

C/S: Sezaryen

c-GMP: Siklik Guanozin Monofosfat

CM: Santimetre

CNP: C tipi Natriüretik Peptit

CPD: Sefalo-Pelvik Uyumsuzluk

CRP: C-Reaktif Protein

CST: Kontraksiyon Stress Test

DH: Doğumhane

Dk: Dakika

DM: Diabetes Mellitus

E C/S: Eski Sezaryen

EMR: Erken Membran Rüptürü

FGR: Fetal Gelişme Geriliği

FHR: Fetal Kalp Hızı

Hb: Hemoglobin

HbF: Fetal Hemoglobin

Hct: Hematokrit

Kg/m²: kilogram/metrekare

KHH: Konjestif Kalp Hastalığı

LE: Lökosit Esteraz

M C/S: Mükerrer Sezaryen

MCA: Orta Serebral Arter

mEq/L: Miliekivalan/litre

MSG: Miadında Sancılı Gebe

NP: Natriüretik Peptit

NPR-A: Natriüretik Peptit Reseptör-A

NPR-B: Natriüretik Peptit Reseptör-B

NPR-C: Natriüretik Peptit Reseptör-C

NST: Nonstress test

NT-proBNP: N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptit

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

pCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

Plt: Platelet

pO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

ProBNP: Pro Brain Natriüretik Peptit

Sat: Saturasyon

SGA: Düşük Doğum Ağırlığı

TİT: Tam İdrar Tetkiki

USG: Ultrasonografi

VKI: Vücut Kitle İndeksi

VM: Vajinal Muayene

WBC: White Blood Cell

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Reaktif non-stress test (20).....	12
Şekil 2. Normal bir umbilikal arterin doppler USG değerlendirmesi (25)	15
Şekil 3. Uterin arter direnç indeksi (15).....	16
Şekil 4. Uterin arter pulsatilite indeksi (26)	17
Şekil 5. Orta serebral arter pulsatilite indeksi (26)	18
Şekil 6. Normal kalp hızı, normal variabilite (28).....	20
Şekil 7. Erken deselerasyon (28)	21
Şekil 8. Geç deselerasyon (28)	21
Şekil 9. BNP promotor şematik gösterimi (59)	29
Şekil 10. BNP molekülü yapısal gösterimi (63)	30
Şekil 11. Çalışma akış şeması	35
Şekil-12: Umbilikal arter NT-proBNP ROC Eğrisi.....	41

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hipoksiyi meydana getiren durumlar	7
Tablo 2. Ultrasonografik incelemede FGR'nin tanısal tutarlılığı.....	10
Tablo 3. Fetal distress tanısında kullanılan testler	11
Tablo 4. Fetal Kalp Hızı Kategorileri	22
Tablo 5. Apgar Skorlaması	25
Tablo 6. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 7. Katılımcıların Obstetrik Özelliklerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 8. Perinatal Sonuçlar ve Fetal Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 9. Maternal Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo-10: İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Umbilikal arter NT-proBNP Düzeyinin ROC Eğrisi Analizi Sonucu Belirlenen Sensitivite ve Spesifiteleri.....	41

ÖZ

Giriş: Fetal distress oksijen yetmezliğinin ortaya çıkardığı asidoz ve buna bağlı olarak fetal gelişimin meydana getirdiği tepkiler olarak izlenmektedir. Prenatal dönemde fetal distress tanısında çeşitli testler kullanılmakta olup, erken tanınması ve doğru yönetilmesi ile fetal ve maternal morbidite ve mortalitenin önüne geçilmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışmada; doğum eylemi sırasında fetal distress nedeniyle sezaryen ile doğumu gerçekleştirilen fetüslerin umbilikal arter N-Terminal proBrain Natriüretik Peptit (NT-proBNP) seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, 37-41. gebelik haftaları arasında elektif olarak sezaryen yapılan (grup 1, n=70) ve doğum eylemi sırasında fetal distress nedeniyle sezaryen yapılan (grup 2, n=70) toplam 140 gebe dahil edildi. Çalışmaya katılanların sosyodemografik ve obstetrik verileri, fetal umbilikal kan NT-proBNP düzeyleri veri tabanına kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, maternal kan grubu, gebelik haftası, ikili ve üçlü tarama testleri, normal fetal anatomik tarama, bebek cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken ($p>0,05$), gravide ve parite sayıları, bebek boy ve kilosu, Apgar skorları (1. Ve 5. Dk), umbilikal kan NT-proBNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışma NT-proBNP'nin fetal distress tanısında önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Sonuçlarımızın doğruluğunun teyiti için daha fazla katılımcı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Fetal distress, gebelik, hipoksi, non-strest test, NT-proBNP,

ABSTRACT

Introduction: Fetal distress is observed as acidosis caused by oxygen deficiency and the resulting reactions of fetal development. Various tests are used to diagnose fetal distress in the prenatal period, and efforts are made to prevent fetal and maternal morbidity and mortality through early recognition and correct management.

In this study; It was aimed to evaluate the umbilical artery N Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT- proBNP) levels of fetuses delivered by cesarean section due to fetal distress during labor .

Material and Methods: This prospective study was conducted at the Gynecology and Obstetrics Clinic of Health Sciences University (HSU) Antalya Training and Research Hospital, 37-41. A total of 140 pregnant women who underwent elective cesarean section between weeks of gestation (group 1, n=70) and cesarean section due to fetal distress during labor (group 2, n=70) were included. Sociodemographic and obstetric data and fetal umbilical blood NT- proBNP levels of the study participants were recorded in the database.

Results: While there was no statistically significant difference between the groups in age, body mass index, maternal blood group, gestational week, double and triple screening tests, normal fetal anatomical screening, baby gender ratios ($p>0.05$), gravidity and parity Numbers, labor duration, baby height and weight, Apgar scores (1st and 5th minutes), umbilical blood NT- proBNP levels were statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: This study showed that NT- proBNP can be used as an important marker in the diagnosis of fetal distress. Prospective studies with more participants are needed to confirm the accuracy of our results.

Keywords: Fetal distress, pregnancy, hypoxia, non-stress test, NT- proBNP ,

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fetal distress oksijen yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan asidoz belirtileri içindeki fetüsün gösterdiği tepkilerin tümü olarak tanımlanmaktadır. Bu durum fetal kayıpla sonuçlanabilmektedir. Prenatal dönemde fetal distress tanısı konulduğunda erken aşamada, fetüste hayati tehlike gelişmeden önce önlem alınması gerekmektedir. Fetal distressi tespit etmek için fetal kalp atımlarının tokografi ile izlendiği non stress test (NST) kullanılmaktadır. Fetal hareket esnasında fetal kalp atım hızı artış göstermekte olup fetal hareketler ile fetal kalp atım hızının artması fetal otonom sinir sisteminin matürasyonunu gösterdiğinden fetüsün iyi olduğunun bir göstergesidir. Fetüs hareket ederken fetal kalp hızında artış olmaması fetüsün durumunun iyi olmadığına işaret eder (1).

Fetal kardiotokografide fetal hareketle eş zamanlı olarak artan kalp hızı artışı kaydedilebilmektedir. NST non invaziv, basit ve kolayca değerlendirilebilen bir yöntem olmasının yanı sıra fetal distressi tespit etmede yüksek doğruluk payına sahiptir.

NST’de normal bir fetal kalp hızı trasesi fetüste hipoksiye maruziyetin olmadığını gösterirken anormal bir fetal kalp hızı trasesi fetüsün hipoksi gelişimi için risk altında olduğuna işaret etmektedir. Fetüste hipoksiye maruziyet sonrasında fetal kalp atım paterninde ve serebrovasküler kan akımında değişiklikler meydana gelmektedir. Fetal hipoksinin fetal kalp atım paterni üzerine olan etkileri NST’de geç deselerasyon, tekrarlayan variabilite kayıpları, uzun süreli deselerasyon, sinüzoidal patern ve bazal variabilite değişiklikleri şeklinde gözlenebilmektedir. Fetüste gelişen hipoksinin etkisini önlemek ve azaltmak için fetüste kompensatuar mekanizmalar devreye girmektedir (2).

Fetal kompensatuar mekanizmalar yetersiz kalırsa fetüsün hayatını tehdit eden durumlar gelişebilir. Fetal kompensatuar mekanizmaların yetersiz kaldığı durumda NST’deki fetal kalp atım paterni ile fetal distressin varlığı tespit edilebilmektedir. Özellikle doğum eylemi sırasında gelişen fetal distress uterus içinde bulunan fetüsün sıkıntı içinde olduğunun işaretçisidir. Bunun için doğum eylemi sırasında fetal distress varlığı tespit edildiğinde hızlıca sezaryenle doğum gerçekleştirilmektedir (3).

Natriüretik peptit ailesi esas olarak Brain natriüretik peptit (BNP), C-tipi natriüretik peptit (CNP) ve atrial miyositlerden salgılanan atriyal natriüretik peptiti (ANP) içermektedir. BNP, ilk olarak 1988'de domuz beyin dokusundan izole edilmiştir. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar BNP'nin sentezi ve salgılanmasının esas olarak kardiyak ventriküler miyositlerden olduğunu göstermiştir (4).

BNP esas olarak sol ventrikül duvarında bulunan miyositlerin aşırı basınca maruz kalması veya ventrikül hacminin artması sonucu artan miyosit gerilimi sebebiyle miyositler tarafından sentezlenmekte ve salgılanmaktadır. BNP'nin yapısı, farklı türler arasında yüksek oranda benzerlik göstermektedir. Türler arasındaki fark, N -terminal ve C- terminal kuyruk zincirlerinin uzunluğu ve amino asit bileşimidir. İnsan BNP'si, iki sistein kalıntısını birbirine bağlayan bir disülfid bağına sahip 17 amino asitlik halka yapısı içeren 32 amino asitli bir polipeptittir. Normal fizyolojik miyokardiyal dokuda BNP depolanmamaktadır. Miyokardiyal dokuda normalde protein öncülü olan pro-BNP düşük düzeylerde üretilmektedir. Bu pro-BNP ikiye bölünerek aktif BNP hormonu ve etkin olmayan NT-proBNP'yi (N-terminal pro brain natriüretik peptit) serbestleştirmektedir. Hem biyolojik olarak aktif BNP hem de NT-proBNP plazmada bulunabilmektedir. Özellikle sol ventrikülün daha zorlu çalışması sonucu oluşan gerilimle kanda düzeyleri belirgin derecede yükselmektedir. NT-proBNP glomerüler filtrasyon hızından BNP'ye kıyasla daha az etkilenir ve NT-proBNP'nin yarı ömrü(90 dk) BNP'den(20dk) daha uzundur (4).

BNP'nin birçok fizyolojik etkisi bulunmaktadır. Fibroblastların ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını, sempatik sinir aktivitesini, su ve tuz tutulmasını, antidiürez hormonunun salınımını, aldosteronun sentezini ve salınımını azaltmaktadır. BNP böbreklerde glomerüler filtrasyon hızını ve renal kan akışını arttırmaktadır. Ayrıca renin salınımını ve sodyumun geri Emilimini azaltarak diürez ve natriüreze neden olmaktadır (5).

BNP son zamanlarda yapılan çalışmalarda akut koroner sendromları ayırt etmedeki olası rolü nedeniyle de büyük ilgi görmüştür. BNP akut koroner sendromlu hastalarda miyositlerde ventriküler disfonksiyona yol açan stresi azaltmak için kalpte ön yük ve ard yükü azaltmaktadır. Spesifik olarak, BNP düz kasları gevşeterek azalmış bir vasküler tonus üretmekte bu durum da ard yükte bir azalmaya yol açar. Ek olarak,

sıvının interstisyel boşluğa hareketini indükleyerek ön yükte de azalmaya yol açmaktadır (5).

BNP sekresyonunun hipoksi sonucunda kardiyak etkilenmeyi kompanse etmek amacıyla geliştiğı de öne sürölmektedir. Fetal hipoksi durumunda gelişen hipoksiyi takiben pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon ve kalbin sağ tarafında aşırı yüklenme meydana gelmektedir. Bunun sonucunda kardiyak etkilenmeye bağılı olarak ventriköler miyositlerden BNP ve NT-proBNP salınımı gerçekleşmektedir. (6).

Bu bilgileri esas alarak yaptığımız tez çalışmasında doğum eylemi sırasında fetal distress gelişen ve sezaryen ile doğumu gerçekleştiren fetüslerin umbilikal arter NT-proBNP seviyelerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Fetal distress çok geniş ve birçok klinik durumda kullanılabilecek bir terim olup kesin bir klinik tanım vermek zor olsa da obstetrisyenler bu terimi fetüsün hipoksiye girdiğini göstermek için kullanmaktadır. Hipoksi durumunda oluşan düşük fetal oksijenasyon, neonatal morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Fetal beyin oksijenden mahrum kaldığında nörolojik hasar meydana gelebileceği için hemen doğum düşünülmelidir (7, 8).

Kalp hızına dayalı fetal distress tanısı kesin değildir; çünkü kalp hızı paternleri, sadece kan akışı ve oksijenlenmeye bağlı fizyolojik mekanizmaların verimliliğinin bir yansımasıdır. Ayrıca, bu kontrol mekanizmasının aktivitesi fetal oksijenasyonun önceden var olan durumundan etkilenebilmektedir; örneğin kronik plasental yetmezlik gibi. Fetal hipoksi plasenta ablasyonu sonucunda olduğu gibi akut olarak da meydana gelebilmektedir ancak daha yaygın olarak plasental fonksiyonun kronik olarak zaman içinde kötüleşmesinden kaynaklanmaktadır (9).

Doğum sırasında fetüse oksijen transferi, uterin plasental damarlar içindeki anormal perfüzyon, kontraksiyonlar sırasında spiral arterlerin veya umbilikal kordonun sıkıştırılması gibi çeşitli mekanizmalar tarafından bozulabilmektedir. Bu da hipoksik değişikliklere ve asidoza yol açabilmektedir. Ayrıca, gebelik komplikasyonları olan; hipertansif hastalıklar, diabetes mellitus (DM), romatolojik hastalıklar, koryoamniyonit, prematürite ve fetal gelişme geriliği (FGR) gibi durumlar doğum sırasında fetüse olan kan akışının daha da azalmasına sebep olabilmektedir. Yenidoğanda hipoksik–iskemik morbiditeleri önlemeye yönelik olarak, doğum sırasında fetal kalp hızı izlenmektedir. Bu izlemde fetal kalp hızında güven vermeyen sonuçlar, acil sezaryen doğum endikasyonlarının başında gelmektedir (10).

2.1. Fetal Oksijenlenme

2.1.1. Fizyoloji

Oksijenasyon, havada bulunan moleküler oksijenin vücuttaki dokulara taşınma süreci olarak tanımlanmaktadır. Fetüste bu süreç önce anneden fetüse plasenta aracılığıyla oksijen transferiyle başlamaktadır; ardından fetal hemoglobine oksijenin geri dönüşümlü bağlanması ve oksijenin fetal kan dolaşımında taşınması şeklinde

devam etmektedir. Son olarak büyüme ve metabolizma için oksijen tüketimi gerçekleşmektedir. Enerji, oksijen ve glikozun bir araya gelerek karbondioksit ve su oluşturmasıyla ortaya çıkmaktadır. Yetersiz oksijen tedarigi olduğunda Krebs döngüsü çalışmamakta ve pirüvat laktik aside dönüştürülememektedir. Bu kana geçip metabolize edilmez veya atılmazsa sistemik bir asidoza neden olmaktadır. Karbondioksitin uzaklaştırılması ve asidoza karşı koruma; oksijenin dokulara hızlı dağılımı, yüksek çözünürlüğü ve karbondioksitin uçuculuğu yoluyla gerçekleşen oksijen taşıma mekanizmasının tersi şekilde gerçekleşmektedir. Yetişkinlerde karbondioksitin atılımı akciğerlerden gerçekleştirilirken, bikarbonat ve hidrojen iyonları böbrek tarafından uzaklaştırılmaktadır. Ancak fetüste farklı olarak her iki işlev de plasenta tarafından gerçekleştirilmektedir (7).

Normal fetal metabolizma, asit (organik ve inorganik) üretimine neden olmaktadır ve buna rağmen ekstrasellüler pH kan dolaşımının etkili tampon mekanizmaları nedeniyle kritik bir aralıkta tutulmaktadır. Bu durum merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem gibi çeşitli fetal organların işlevleri, pH değerindeki çok küçük değişikliklerden bile önemli ölçüde etkilenebileceği içindir. Fetüs tarafından üretilen hidrojen iyonlarını nötralize etmek için kullanılan başlıca tamponlar plazmada bulunan bikarbonat ve hemoglobindir. İnorganik fosfatlar ve eritrositte bulunan bikarbonat da potansiyel tamponlardır ancak fetal asit-baz homeostazında daha az rol oynamaktadırlar. Hemoglobin ile bağlı olan oksijen miktarı, oksijen basıncına (pO_2) doğrusal olarak bağlı değildir. Her bir tip hemoglobin, pH ve 2,3-difosfoglisarat (2,3-DPG) konsantrasyonu gibi çeşitli faktörler tarafından değiştirilebilen karakteristik bir oksijen dağılım eğrisine sahiptir. Örneğin; anemi veya hipoksiye yanıt olarak 2,3-DPG yükseldiğinde, hemoglobin deoksijenasyona uğrayıp bu durumu stabilize etmektedir, bu da oksijen dağılım eğrisini sağa kaydırmaktadır. Bu şekilde dokulara oksijen dağılımı sağlanmaktadır. Her ne kadar in vitro olarak hemoglobin (HbA) ve fetal (HbF) hemoglobinin aynı oksijen dağılım eğrilerine sahip olduğu görülse de erişkin insan kanı 2,3-DPG'ye daha fazla bağlandığından fetal kana oranla oksijen için daha düşük bir afiniteye sahiptir. Fetal kanın maternal kana oranla oksijene daha yüksek afinitesi oksijenin plasentadan geçişini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, fetal kanın pO_2 'si umbilikal arter pO_2 'si ile benzer olduğundan, herhangi bir pO_2 düşüşü durumunda bile hemoglobin tarafından büyük miktarda oksijen salınmaktadır (2).

2.1.2. Hipoksi

Fetal hipoksi, dokularda oksijen eksikliği ile karakterize bir durumdur. Karbonhidratların tam oksidatif metabolizması sonucu karbondioksit (CO₂) ve su açığa çıkmaktadır. Bunun sonucunda metabolizma organik asitlerin, özellikle laktik asidin üretimi ile birlikte anaerobik bir yol boyunca ilerlemektedir. Bu asitler ise kolayca atılamamakta veya metabolize edilememektedir. Laktik asidin birikmesi tampon sistemini bozabilmekte ve bunun sonucunda metabolik asidoza neden olabilmektedir (11).

Hipoksi şu nedenlerle ortaya çıkabilmektedir (7):

- Maternal kan ile plasental perfüzyonun azalması ve düşük pO₂ (hipoksemik hipoksi) nedeniyle fetal arteriyel kan oksijen düzeyindeki azalma
- Düşük fetal hemoglobin konsantrasyonu nedeniyle arteriyel kan oksijen düzeyindeki azalma (anemik hipoksi)
- Fetal dokulara kan akışındaki azalma (iskemik hipoksi)

Plasentanın rolüne göre, hipoksik gebelik durumları üç alt kategoriye ayrılabilir (12):

- Preplasental hipoksi; burada hem anne hem de fetüs hipoksik durumdadır (yüksek rakımlı bölgeler, siyanotik maternal kalp hastalıkları vb.)
- Uteroplasental hipoksi; burada maternal oksijenlenme normaldir ancak uteroplasental dolaşım bozuktur (preeklampsi, plasental yetmezlik vb.)
- Postplasental hipoksi; burada sadece fetüs hipoksik durumdadır.

Tablo 1. Hipoksiyi meydana getiren durumlar

Faktör	Nedenler
Maternal	Respiratuar yetersizlikler
	Hipotansiyon
	Hipertansiyon
	Şok
	Astım, bronkospazm
	DM
	Vasküler hastalıklar
	Hematolojik hastalıklar
	Hematolojik kriz
	Konjenital kalp hastalıkları
Plasental	Ablasyo plasenta
	İnfarkt
	Plasental mozaizm
	Plasenta previa
Uterin	Rüptür
	Hiperstimülasyon
	Uzamış eylem
Fetal	Aritmi
	Hidrops
	Miyokardit
	Konjenital anomaliler
Umbilikal kord	Vasa previa kanaması
	Kompresyon
	Prolapsus

Hipotansiyon veya hipovolemiye yol açan herhangi bir akut maternal durum fetüste hipoksiye neden olabilmektedir. Örneğin maternal kan kaybı, vazovagal senkop veya epidural anestezi gibi durumlar sonucunda uterusu giden oksijen düzeyi azalabilmektedir. Uterin kontraksiyonlar, basınç artışı ile uterin kan akışının azalmasına sebep olabilmektedir. Uzun süreli olması durumunda; örneğin hiperstimülasyonda olduğu gibi hipoksi ve asidoza neden olabilmektedir. Öte yandan, akut plasental faktörler; plasentanın uterus duvarından ayrılarak kopmasıyla sonuçlanan abruptio gibi uteroplasental dolaşımın bozulmasına neden olan durumlar da hipoksiye yol açabilmektedir. Benzer şekilde, plasentadan fetüse olan kan akışı umbilikal kordun sıkışması nedeniyle doğum sırasında sık sık etkilenmektedir; bu durum doğum öncesinde amniyotik sıvının azalması (amniyotomi, spontan membran

rüptürü) veya kordonun gerçek bir düğümünün olması durumunda meydana gelebilmektedir. Bununla birlikte, fetüsün hipoksiyi kompanse etme kapasitesi önemli ölçüde yüksektir. Fetüse olan kan akışının hipoksiye neden olabilmesi için oksijenasyonun en az %50 oranında azalmış olması gerekmektedir. (13).

Fetal asit-baz dengesini bozan kronik durumlar; maternal, plasental veya fetal olabilmektedir. Kronik fetal asidozun maternal nedenleri, maternal kanın azalmış oksijenlenmesini içermektedir. Örneğin şiddetli solunum durumunda, kalp hastalıklarında, bağ dokusu hastalıklarında, sistemik lupus eritematozusta ve preeklampside olduğu gibi. Kronik plasental faktörler genellikle oksijenin plasental transferinin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Bu erken gebelikte myometriumun yetersiz trofoblast invazyonu sonucu olduğu düşünülen, intervillöz alanların azalmış perfüzyonuna yol açan durumdan kaynaklanmaktadır. Son olarak, normal plasental işlevde bile fetüste meydana gelen kronik durumlar asidoza neden olabilmektedir. Rh-Rh uyumsuzluğu, parvovirüs enfeksiyonu, talasemi veya fetal-maternal kanamadan kaynaklanan aneminin fetal hemoglobin konsantrasyonlarını 40 mg/l (2 mmol/l oksijen içeriğine eşdeğer) altına düşürecek kadar şiddetli olması fetal kandaki pH değerinin düşmesine yol açabilmektedir. Fetal tümörler, arteriyovenöz şant oluşumu, ciddi kalp yapısal anormallikleri veya aritmiler, azalmış feto-plasental kan akışı sonucu oksijenlenmenin azalması nedeniyle kronik asidoza yol açabilen diğer durumlardır (13).

2.1.3. Hipokside Asit Baz Dengesi

Fetüste meydana gelen hipoksi, neonatal dönem açısından da olumsuz sonuçlanabilmesi nedeniyle potansiyel olarak çok tehlikeli bir durumdur. Fetüste normalde çok düşük bir PaO₂ seviyesi (umbilikal ven içinde yaklaşık 35 mmHg) ve yüksek bir PaCO₂ seviyesi (umbilikal ven içinde yaklaşık 42 mmHg) mevcuttur (14).

Fetal hemoglobin %60 gibi yüksek bir oranla bikarbonatla taşındığı için fetal PaCO₂ düzeyi yüksektir. Fetal kan oksijenlendiğinde, hidrojen iyonlarını salmaktadır, bu iyonlar bikarbonat ile birleşip dengeyi CO₂ ve H₂O yönüne kaydırarak, CO₂ konsantrasyon gradyanı boyunca plasentaya taşınmaktadırlar (15).

Hipoksi durumunda fetal pCO₂ yükselmekte ve fetal kanda bikarbonat seviyesi artmaktadır. Bu durum solunum asidozuna ve kan pH'nın düşmesine neden olmaktadır. Hipoksi, hiperkapni ve metabolik asidozun bir araya gelmesi asfiksi olarak adlandırılmaktadır. Belirli bir oksijen düzeyinin altında, hipoksik fetüsün sağkalım süresi öncelikle glikojen rezervine bağlı olacaktır. Bu nedenle iyi beslenmiş fetüsün, gelişme geriliği yaşamış fetüse göre hipoksiye daha dayanıklı olmasını beklemek mümkündür (15).

2.1.4. Hipoksinin Hemodinamik Sonuçları

Fetüs hipoksi durumuna ilk aşamada; beyin, miyokard ve üst vücuda kan akışını artırıp böbrekler, gastrointestinal sistem ve alt ekstremitelerin perfüzyonunu azaltarak uyum sağlamaktadır. Kanın bu şekilde yeniden perfüzyonu, besin maddelerinin ve oksijenin öncelikli olarak en hayati organlara iletilmesine olanak tanımaktadır. Beyni hipoksik hasardan korumak için serebral damarların genişlemesi, sol ventrikül afterload'unda azalmaya neden olurken, alt vücuttaki damarların sistemik arterlerinde meydana gelen vazokonstriksiyon, sağ ventrikül afterload'unda artmaya neden olmaktadır (16). Fetal oksijenasyonun daha da bozulmasıyla, bu mekanizma fetal distressin ortaya çıkması şeklinde devam etmektedir. Son aşamada, miyokard iskemisine bağlı olarak sistolik ve diyastolik fetal kalp fonksiyonunun azalmaktadır. Dahası, atriyal kasılmanın artması venöz yolla umbilikal ven içine atriyal basınç dalgalarının iletilmesine neden olmakta bu da umbilikal vende end-diyastolik akım kaybına yol açmaktadır. Bu aşamada pulmoner venlerde azalmış kan akımı veya revers end-diyastolik akım hızı bulunabilmekte ve artmış sisto-diyastolik akım hızları ile koroner kan akışı görünür hale gelebilmektedir ("kalp koruma"). Bu süreçte anormallik meydana gelirse, intrauterin ölüm genellikle birkaç gün içinde meydana gelmektedir (16).

2.2. Fetal Distres Durumun Klinik Tanısı

Yüksek riskli durumların tanımlanması ve antenatal dönemde taramaların yapılması, fetal distress durumunu ve antepartum ölümleri azaltacaktır. Bunun için fetal büyümenin izlenmesi, fetal oksijenasyonu etkileyen durumların ve yapısal anomalilerin belirlenmesi gerekmektedir (15).

Anne karnında fetüsün izlemi, fetal iyilik halinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. İsveçli cerrah François Majör, 1818 yılında anne karnına doğrudan kulağını dayayarak fetüsün kalp seslerini ilk defa dinlemiştir. Bu keşiften üç yıl sonra, Fransız bilim insanı Lejumeau Kergaradec, Majör'ün çalışmasından habersiz olarak fetal kalp seslerini stetoskop kullanarak dinlemiştir. Kergaradec, stetoskop ile fetal kalp seslerini dinlemenin; gebelik tanısı, ikizlerin tanısı, fetüsün prezentasyonu ve pozisyonunu tahmin etmede oldukça faydalı olduğunu öne sürmüştür. Kergaradec'ten 12 yıl sonra, bu keşfin önemini kavrayan Evory Kennedy, 1833 yılında 'Doğum Hekimliğinde Oskultasyon Gözlemleri' adlı kapsamlı bir çalışma yayınlamıştır (17).

Ultrasonografik görüntüleme, fetüsle ilgili bilgi edinme konusunda yardımcı olmuştur. Ultrasonografik görüntülemenin amaçları şunlardır (14):

- Gebelik tarihini doğru belirlemek, çoğul gebelikleri teşhis etmek ve fetal anomalileri tespit etmek
- Fetal büyümeyi izlemek ve gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) veya gelişme geriliği (FGR) olan fetüsleri tanımak,

Gelişme geriliği olan fetüsler hipoksinin zararlı etkilerine daha duyarlı olabileceği için özellikle takip edilmelidir.

Bir fetüsün normal biyometrik büyümesinin tanımlanması gerekmektedir. Bunun için femur uzunluğu, abdominal çapı, kafa çevresi ve baş çene mesafesi ölçümleri önemlidir. FGR belirlenmesinde ultrasonografik ölçümler önem taşımaktadır (1, 15).

Tablo 2. Ultrasonografik incelemede FGR'nin tanısal tutarlılığı

Ultrasonografik parametre	Duyarlılık	Hassaslık
Abdominal çap	67-86	80-92
Biyometrik parametreler oranı	62-82	80-93
Fetal ağırlık hesabı	64-83	79-96

Tablo 3. Fetal distress tanısında kullanılan testler

Antepartum	İntrapartum	Postpartum
Uterin büyümenin izlenmesi	Elektronik fetal monitörizasyon	Apgar skorlaması
Fetal hareketlerin takibi	Fetal skalp pH	Kordon kanı çalışmaları
USG takibi	Pulse oksimetre	
Biyofizik skorlaması		
Kontraksiyon stres testi		

2.2.1. Antepartum Testler

Bu alanda kullanılan çeşitli testler mevcuttur. Bunlardan birisi fetal biyofizik profilidir. Biyofizik profilinde NST ve ultrasonografik görüntüleme ile fetal hareketler, fetal tonus, fetal solunum, amniyotik sıvı volümü gibi parametreler kullanılarak 0 ile 10 arasında puanlama yapılır. Bu puanlamada 8 ve üzerinde puan alan fetüsler normal olarak kabul edilmektedir (18).

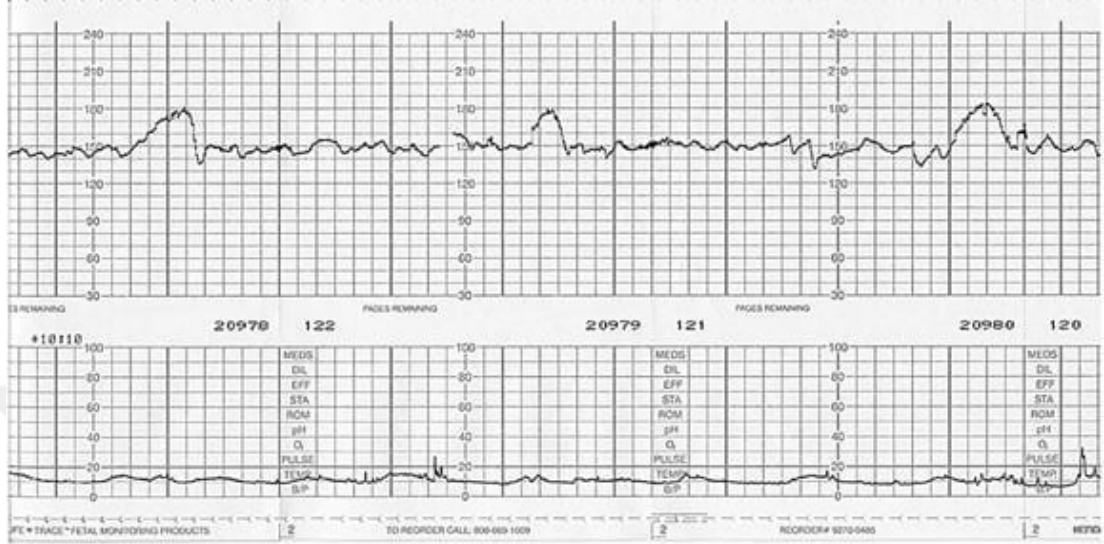
Non-Stress Test (NST)

Non-Stress Test (NST) 1970'lerin başından beri fetal izlemde kullanılan testlerin temel taşlardan biridir. Fetusun kalp atımlarının ve uterin kontraksiyonların kayıt altına alındığı ve iki farklı ölçüm probu ile tek ölçüm yapan bir testtir (19).

NST'nin amacı, plasental yetmezlik ve hipoksi sonucu olası fetal tehlikeyi belirlemeye çalışmak ve bu durumu düzeltmek için önlemler alınmasını sağlamaktır. Bu test, gebelik komplikasyonlarının fetüse zarar verebileceği tüm durumlarda fetal distressi belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca, önceki gebeliği komplike eden bir durum varlığında veya risk faktörlerinin (örneğin, diyabet, intrauterin büyüme kısıtlaması) bulunduğu durumlarda önlem olarak kullanılabilir. Bu test, genellikle gebeliğin 32 ile 42 haftası arasında daha sık yapılmaktadır; ancak üçüncü trimesterin başlangıcından itibaren kullanılabilir (19).

Normal bir test, 20 dakikalık bir test sırasında minimum iki akselasyon (en az 15 saniye boyunca, bazal çizgiden dakikada 15 atımdan fazla artış) gerektiren "reaktif" bir patern olarak tanımlanmaktadır. 20 dakikada iki kez meydana gelen akselasyon genellikle normal olarak kabul edilmektedir. "Nonreaktif" bir NST'de ilk olarak akla fetüsün uyuyor olması, annenin aç olması, annenin sigara ya da sedatif kullanmış

olması gelmelidir. Ancak 120 dakikayı aşan nonreaktif NST, fetal sıkıntı olasılığını düşündürmekte ve daha fazla değerlendirme gerektirmektedir (biyofiziksel profil, kontraksiyon stres testi) (15).



Şekil 1. Reaktif non-stress test (20)

NST'nin incelenmesi ile çeşitli bulgular elde edilmektedir (19):

- Baseline: Belirgin variabilite ve kontraksiyonların olmadığı 5 atım/dk değişkenlik gösteren 10 dakikalık trasedir. Normal kalp hızı dakikada 110 ila 160 vuru arasında olmalıdır. Hız zaman içinde değişebilmektedir, ancak genellikle stabil kalmaktadır.
- Bradikardi: 110 atım/dk dan daha az olan fetal kalp atım hızı olarak tanımlanmaktadır. Şüpheli bradikardi, 80-110 atım/dk arasında olması olarak tanımlanırken, patolojik trase 80'in altındadır. Fetal kalp hızında keskin ve devam eden bir azalma, fetal stresin bir göstergesidir.
- Taşikardi: Şüpheli taşikardi, FHR'nin 160 ile 180 atım/dakika arasında olduğu durum olarak tanımlanırken, patolojik trase 180 atım/dakikanın üzerindedir. Taşikardiye, ateşe, fetal enfeksiyona, fetal hareketlere, tokolitik ilaçlara ve çay/kahve kullanımına yanıt olarak ortaya çıkabilmekte olup bazen de fetal stresin bir işareti olabilir (diğer anormalliklerle birlikte). Epidural anestezi, fetüste taşikardiye neden olabilir.
- Variabilite/değişkenlik: Fetal kalp hızındaki kısa süreli değişikliklerdir. Bu değişiklikler genellikle 5 ile 25 atım/dakika arasında olmalıdır. Ancak, fetal uyku

sırasında (60 dakikayı geçmemelidir), variabilite daha düşük olabilir. Diğer anormalliklerle birlikte uzun süreli azalmış variabilite, fetal stressi gösterebilir.

- **Akselerasyon:** En az 15 saniye boyunca 15 atım/dakikadan fazla olan fetal kalp hızındaki geçici bir artıştır. Bu 32 haftadan önce 10 saniye boyunca 10 atım/dakikadan fazla olan artışlar olarak ifade edilmektedir. Normal kabul edilebilmesi için 20 dakikada iki akselerasyon gereklidir. Akselerasyonlar, fetal aktiviteyi ve kalp hızını kontrol eden mekanizmaların bütünlüğünü gösterdiği için olumlu bir belirtidir.
- **Deselerasyon:** Kalp hızındaki periyodik ve geçici azalmalardır. Bu durum normal ya da patolojik olabilir. Erken deselerasyonlar uterin kontraksiyonlarla eş zamanlı meydana gelmekte ve kontraksiyonun bitimi ile sona ermektedir. Genellikle fetal başın basısından kaynaklanmaktadır. Başın inişi sırasında ilk ve ikinci evrelerde meydana gelmektedir. Normalde benign traselerdir. Geç deselerasyonlar, uterin kontraksiyonların başlamasından sonra meydana gelmekte ve kontraksiyonun sona ermesinden sonra devam etmektedir. Geç deselerasyonlar fetal sıkıntıyı düşündürmektedir. Değişken deselerasyonlar ise birbirine göre zamanlama ve şekil açısından değişkenlik göstermektedir. Genelde kordon kompresyonu sonucunda oluşmaktadır.
- **Sinüzoidal Patern:** Belirgin, düzgün dalga boyu şeklinde en az 20 dk süren 3-5 atım/dakikadır. Fetal anemi, fetomaternal kanama, twin-twin transfüzyon sendromu, kanamalı vasa previa ile ilişkili olabilmektedir.

Kontraksiyon Stress Test

Kontraksiyon stress test (CST), bir reaktif NST sonrası kullanılabilmektedir. Bu test, fetal kalp hızının uterin kontraksiyonlara tepkisini izlemek amacıyla yapılmaktadır. Bu kontraksiyonlar spontan veya oksitosin uygulamasının ardından (10 dklık süre içinde en az 40 saniye süren, en az 3 kontraksiyon olacak şekilde) gerçekleşebilmektedir (15).

Normal bir plasenta, oksijen taşıma kapasitesine sahiptir ve büyük miktarda oksijenin anneden fetüse kolayca geçmesine izin vermektedir. Plasenta hasar gördüğünde, daha az oksijen geçişi olmaktadır. Kontraksiyonlar olduğunda, plasentayı besleyen damarlar sıkışmakta, kan akışını ve oksijen iletimini sınırlamaktadır. Plasenta üzerinden oksijen geçişi belirli bir noktanın altına düştüğünde fetüs, kasılmanın

zirvesinden sonra meydana gelen ve "geç deselerasyon" olarak bilinen belirli bir tür kalp hızı yavaşlaması ile tepki verir (15).

Kontraksiyon stress testi, düzenli geç deselerasyonlar meydana geldiğinde "pozitif" olarak kabul edilmektedir. Geç deselerasyonlar meydana gelmediğinde CST negatif olarak kabul edilir ve bu güven verici olarak değerlendirilmektedir. Pozitif bir CST, plasentanin fetüse yeterli oksijen sağlayamayabileceğine bir işarettir. Pozitif bir CST görüldüğünde, term ve terme yaklaşan bir gebelikte her zaman doğum düşünülmelidir. Çok erken gebelikler için her zaman uygun olmasa da bu gebeler de mümkünse doğurtulmalıdır. Kontraksiyon stres testi, biyofizik profil testinden daha fazla zaman alır, bu yüzden günümüzde nadiren kullanılmaktadır (15).

Fetal ve Paranteral Dolaşımın Doppler Değerlendirilmesi

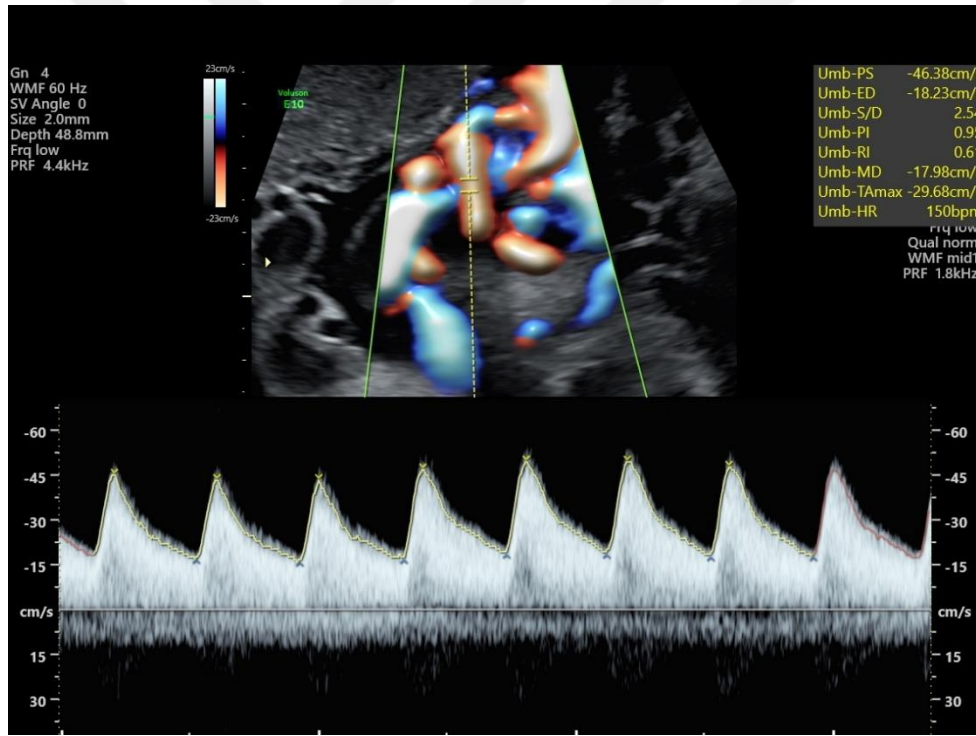
Doppler ultrasonografi, günümüzde teşhis ve tedavide kullanılan özel bir ultrason dalgası yorumlama yöntemidir. Doppler ultrasonografi, anatomi ve akım ultrasonografisinin prensiplerini birleştirerek tanı bilgisi sunmaktadır. Doppler ultrasonografi, Doppler etkisinin ses dalgasına uygulanmasıyla dokulardaki hareketi veya akışı yorumlamak için kullanılmaktadır. Doppler ultrasonografiyi okuma ve yorumlama için teknoloji ve ilgili fiziksel prensiplerle ilgili temel bir anlayışa sahip olmak önemlidir. Bu prensipler arasında Doppler etkisi ve dalga oluşturma yöntemleri bulunmaktadır (21-23).

Doppler ultrasonografinin avantajları, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla invaziv olmaması, kapsamlı olması, taşınabilir olması ve iyi tolere edilmesidir. Ek olarak, hastayı nefrotoksik kontrasta veya radyasyona maruz bırakmamakta ve implantları olan hastalarda uygulanabilmektedir. Ne yazık ki, bu yöntem büyük ölçüde kişiye bağlıdır. Bu durum yanlış yorumlamaya veya gecikmiş teşhise yol açabilmektedir. Vücut yapısı da sınırlamalara neden olabilmektedir. Doppler ultrasonografi, derin ven trombozu, venöz yetmezlik; serebrovasküler, renal, mezenterik ve aortoiliak hastalıkların teşhisi gibi durumlarda tercih edilen bir modalitedir (24).

Doppler ultrasonografi, fetüsün hemodinamik durumunun incelenmesi için invaziv olmayan bir yöntem sunmaktadır. Fetal iyilik halinin değerlendirmesi; fetal hareketler,

fetal solunum, kas tonusu ve kalp hızı gözlemlenerek yapılmaktadır. Ayrıca amniyotik sıvının hacmi, gebeliğin iyilik halini dolaylı olarak değerlendirmeyi sağlamaktadır (9).

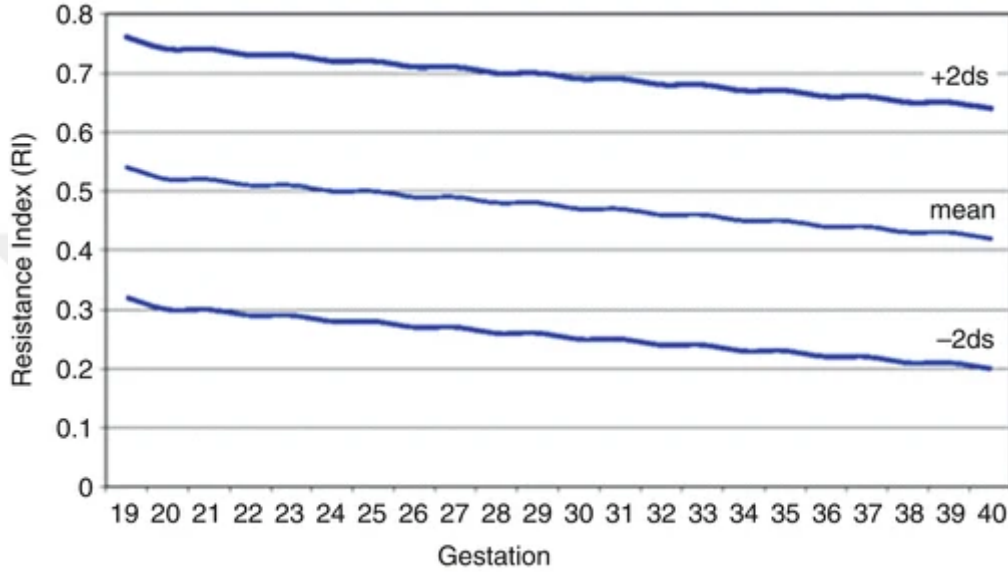
Doppler ultrasonografi ile hem uterin hem de diğer uteroplental damarlar incelenmektedir. Uterin ve umbilikal arterlerin akım paternlerinin incelenmesi, sırasıyla uteroplental ve feto-plasental dolaşım hakkında bilgi vermektedir. Orta serebral arter (MCA) ve ductus venozus Doppler incelemeleri, fetal hipoksemiye yanıt olarak fetal organlarda meydana gelen hemodinamik değişiklikleri tespit etmek için kullanılmaktadır. Hipoksemi sonucunda orta serebral arter dilatasyonu ve kan akımında artış izlenmektedir (beyin koruyucu etki). En son noktada sağ ventrikülde afterload artması sonucu duktus venozusta basınç artışı meydana gelmektedir (9).



Şekil 2. Normal bir umbilikal arterin doppler USG değerlendirmesi (25)

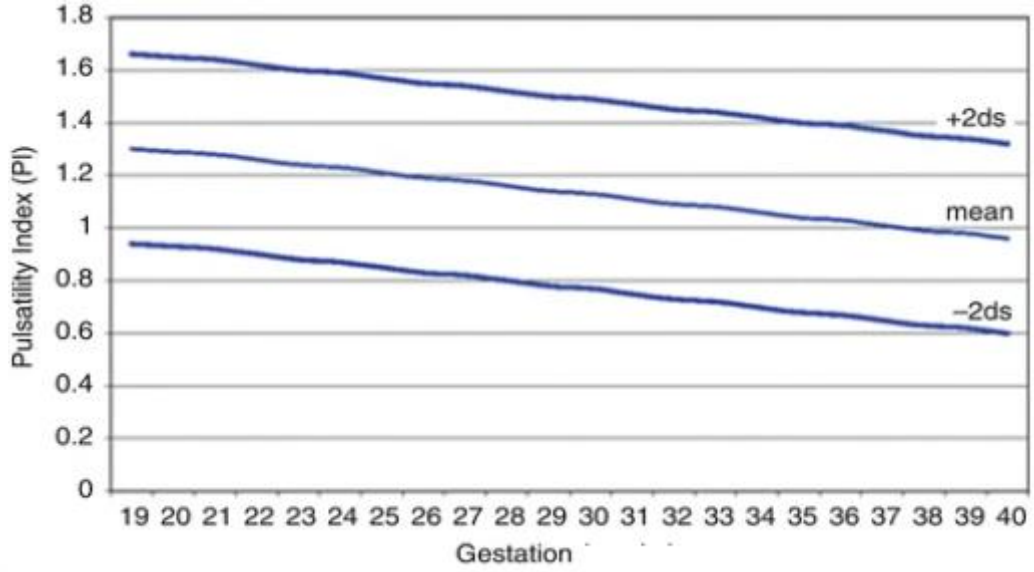
Uterin arterler, annenin oksijenlenmiş kanını plasentaya taşıyan iki simetrik damardır. Uteroplental yetmezlik durumunda uteroplental dolaşım yüksek dirençte kalmaktadır; bu da endotel hücre hasarına, vasküler bütünlüğü tehlikeye atan ve küçük arterlerde aterom plağı oluşumu benzeri bir süreci tetikleyen damar

tıkanıklığına, lokal iskemi ve nekroza neden olmaktadır. Vazokonstrüksiyon sonucu büyüyen plasentaya kronik yetersiz kan akışı, kötü prognoza (spontan abort, FGR, ölü doğum veya preeklampsi) yol açmaktadır (15).



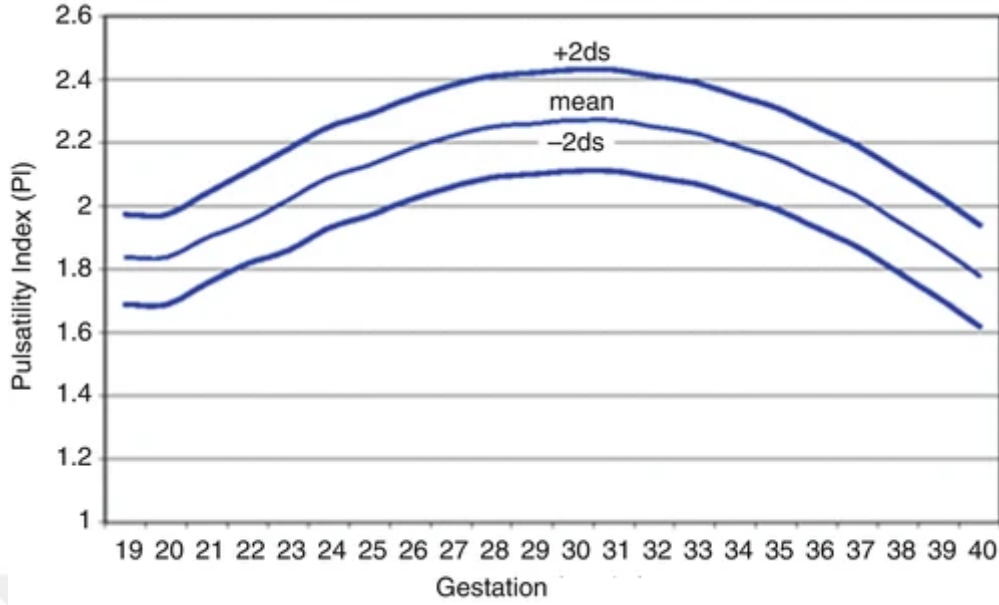
Şekil 3. Uterin arter direnç indeksi (15)

Doppler velosimetri ile değerlendirilen ilk fetal damar, umbilikal arterdir ve umbilikal arterin Doppler velosimetrisi, feto-plasental hemodinamik durumun non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Fetal iyilik halinin Doppler ultrasonografi ile değerlendirmesinde umbilikal arter, en kolay ölçülen parametredir ve gelişme geriliği olan fetüslerde veya risk altındaki fetüslerde değerlendirmenin temelini oluşturmaktadır. Düşük riskli gebeliklerde ya da FGR dışında rutin kullanımı önerilmemektedir (26).



Şekil 4. Uterin arter pulsatilite indeksi (26)

Normal orta serebral arterde yüksek rezistans ve düşük diastolik akım hızı görülmektedir. Hipoksik fetüslerde rezistans azaltılıp diastolik akım artırılmaya çalışılmaktadır. Bu şekilde beyin koruyucu etki ortaya çıkmaktadır. Doppler ile fetal orta serebral arterin tepe sistolik akım velosite ölçümü, eritrosit izoimmünizasyonu gibi nedenlerle komplike olan gebeliklerde veya parvovirus B19 gibi viral enfeksiyonlar durumunda orta dereceli veya şiddetli fetal aneminin indirekt göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ancak, antikoru olmayan veya yakın zamanda viral enfeksiyon geçirmemiş bir kadında yüksek sistolik akım hızı tespit edilirse, akut veya kronik feto-maternal kanama kaynaklı fetal anemi göz önünde bulundurulmalıdır (15, 27).



Şekil 5. Orta serebral arter pulsatilite indeksi (26)

Ductus venozus Dopplerinde ters a dalgası fetal iyilik halinin bozulduğunun önemli belirtilerindendir. Perinatal sonuçları en iyi öngören Doppler parametresi olmasına rağmen çok geç ortaya çıktığından rutin olarak kullanılmamaktadır (26).

2.2.2. İntrapartum Değerlendirme

Bu süreçte fetüsteki stres durumunu monitörize etmek için çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler:

Fetal kalp hızının takibi

Fetal monitörizasyon; fetüsün nörolojik, otonomik ve kardiyovasküler durumuyla ilgili gerçek zamanlı bilgiyi uygun ve invaziv olmayan şekilde gösteren bir yöntemdir. Temel Fetal Kalp Hızı (FHR), variabilite, akselerasyonlar ve deselerasyonlar bu şekilde yorumlanmaktadır (28).

Perinatal dönemde temel FHR için normal aralık 110 ila 160 arasındadır ve bu aralıkta sürekli olarak gözlenen bir temel FHR, güven verici olarak kabul edilmektedir. Temel FHR; fetal kalp bloğu, anormal iletim ve değişmiş katekolamin seviyeleri gibi

faktörler nedeniyle değişebilmektedir. Maternal ilaç kullanımı, ateş, hipotermi veya anormal tiroid fonksiyonu gibi faktörler de temel FHR'yi etkileyebilmektedir (29).

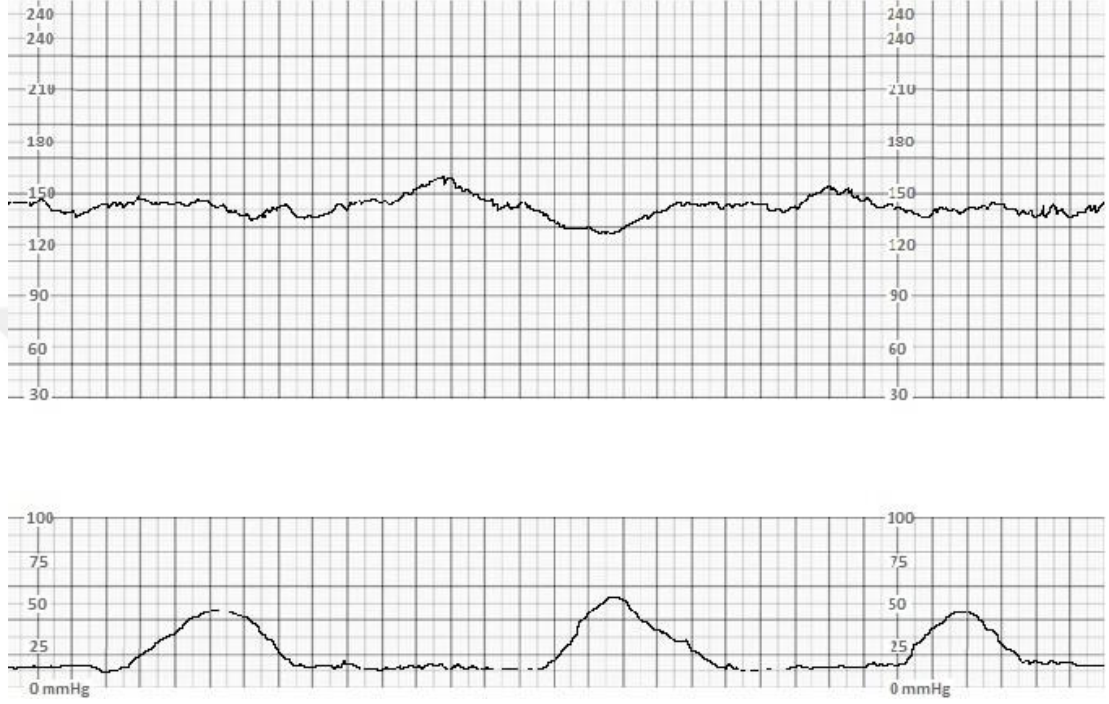
Variabilite, 10 dakikalık bir zaman dilimi içinde ölçülmektedir. Yok, azalmış (<5 atım/dk), orta (6 ila 25 atım/dk) veya artmış (>25 atım/dk) olarak tanımlanmaktadır. Orta variabilitenin, hipoksi ve asidozu önemli oranda dışladığı düşünülmektedir. Azalmış variabilite (yok veya minimal), hipoksi veya asidozun varlığını ve herhangi bir kötü perinatal sonucu güvenilir bir şekilde öngörmemektedir, ancak obstetrisyeni daha fazla araştırmaya sevk etmelidir. Artmış variabilitenin anlamı net değildir. Fetal solunum ve hareket sırasında ve gebelik haftasının ilerlemesine bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. (28).

Geç deselerasyonların, geçici fetal hipoksi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Uterin kontraksiyonlar sırasında uterin ve plasental kan damarları sıkışmakta ve kan akışı azalmaktadır. Normal doğum fizyolojisinde, bu geçici deselerasyonlara rağmen oksijenasyon yeterli kalmaktadır. Ancak eğer temel fetal oksijenasyon veya perfüzyon zaten zayıfsa veya oksijenasyondaki azalmanın büyüklüğü fetal oksijenasyonu tehlikeye atacak kadar büyükse, hipoksi meydana gelmektedir. Hipoksi, fetal kemoreseptörler tarafından algılanmaktadır; bunlar refleks periferik vazokonstriksiyonu tetikleyerek baroreseptörler tarafından algılanan periferik kan basıncında bir artışa neden olmakta ve nihayetinde FHR'da refleks bir azalmaya yol açmaktadır. Bu durum sadece fetal oksijenasyon yeterince azaldığında görülmekte ve adım adım gerçekleşmektedir. Bu nedenle deselerasyonunun başlangıcı uterin kontraksiyonun başlangıcından sonra oluşmakta, deselerasyon yavaşça meydana gelmekte ve deselerasyonun en düşük noktası kontraksiyonun tepe noktasından sonra görülmektedir (28).

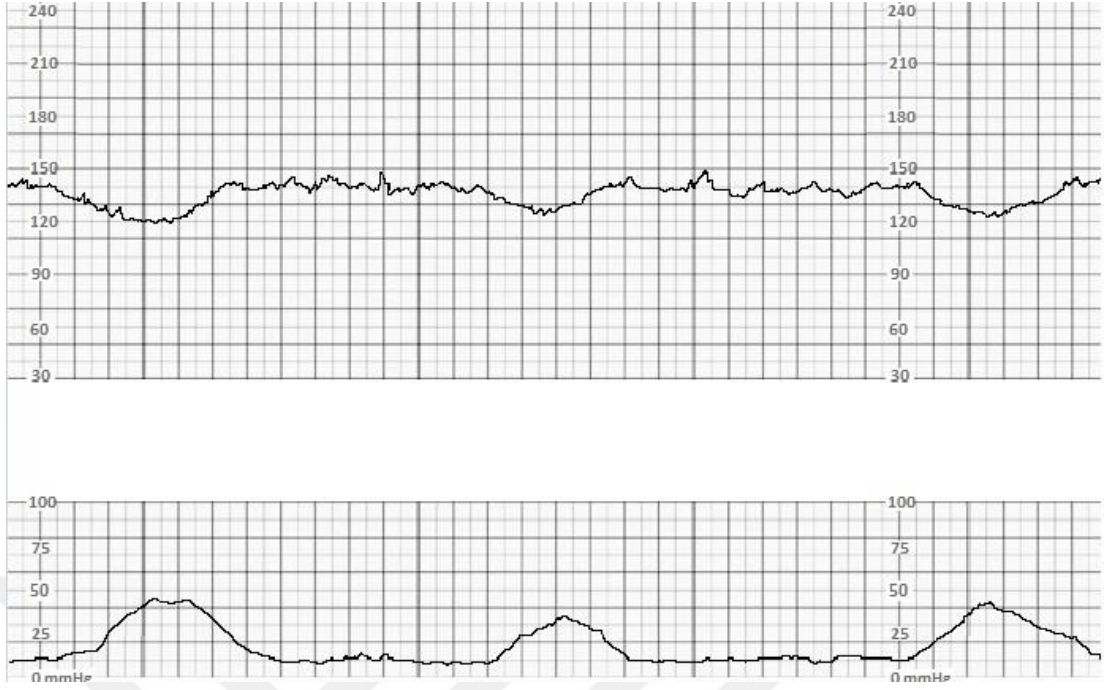
Benzer şekilde, fetal hareketi gösteren akselerasyonlar güven verici olsa da bunların yokluğu direk fetal hipoksiyi göstermemektedir. Fetal kalp atışlarının doğum sırasındaki paterni genellikle fetal sağlığın iyi bir göstergesidir. Normal bir kalp hızı, fetüsün annenin dolaşımından yeterli oksijen aldığını göstermektedir (28).

Bunun dışında antepartum izlemde kullanılan testler şunlardır:

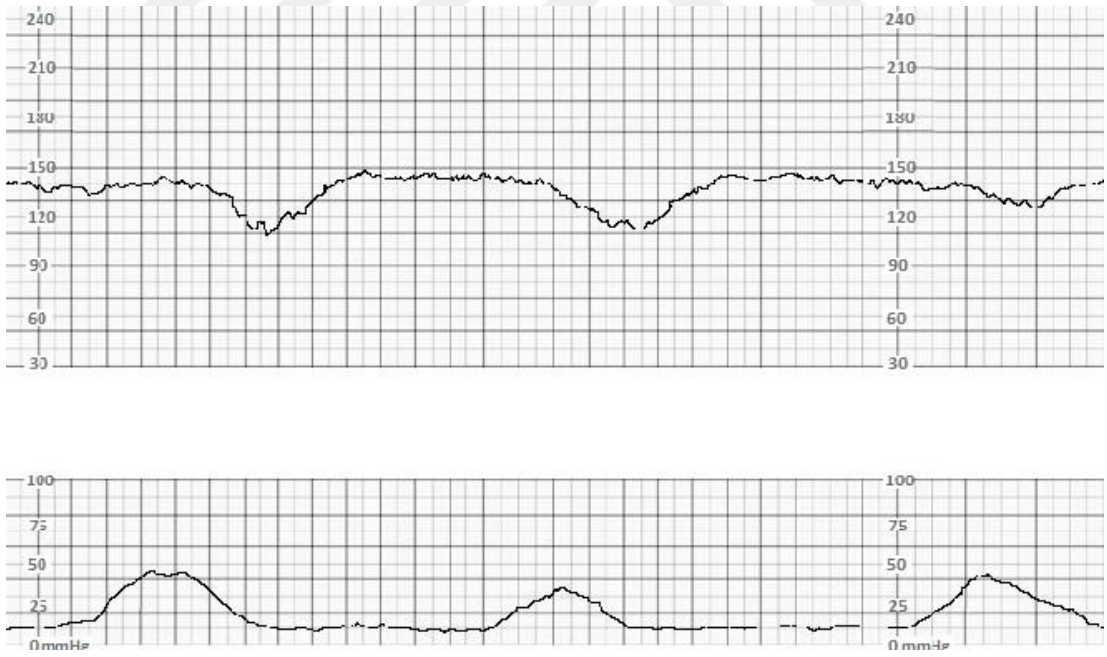
- Fetal stetoskop
- Doppler ultrasonografik takip
- İnternal ya da eksternal elektronik monitörizasyon



Şekil 6. Normal kalp hızı, normal variabilite (28)



Şekil 7. Erken deselerasyon (28)



Şekil 8. Geç deselerasyon (28)

Tablo 4. Fetal Kalp Hızı Kategorileri (30)

Kategori 1(hepsini içermeli)	Normal
Bazal hız	110-160
Bazal FHR variabilitesi	Normal
Geç veya variable deselerasyon	Yok
Erken deselerasyon	Var veya yok
Akselerasyon	Var veya yok
Kategori 2 (herhangi biri)	Belirsiz
Bazal hız	Variabilite kaybı olmayan bradikardi
	Taşikardi
Bazal FHR variabilitesi	Minimal bazal variabilite
	Tekrarlayan deselerasyonların eşlik etmediği bazal variabilite kaybı
	Belirgin bazal variabilite
Akselerasyon	Fetal stimülsayonu takiben akselerasyon olmaması
Periyodik veya epizodik deselerasyonlar	Minimal veya orta bazal variabilitenin eşlik ettiği variabl deselerasyonlar
	Uzamış deselerasyonlar
	Orta bazal variabilite ile tekrarlayan geç deselerasyonlar
	Bazale geç dönüş, overshoot yada shoulder (omuz belirtisi) gibi özellikler taşıyan variabl deselerasyonlar
Kategori 3	Anormal
Bazal variabilite kaybı ile beraber:	
	Tekrarlayan geç deselerasyonlar
	Tekrarlayan variabl deselerasyonlar
	Bradikardi
Sinüzoidal patern(en az 20 dk)	

Kategori I'e ait olan izlem sonuçları normal olarak değerlendirilmektedir. Yapılan araştırmalar, bu izlem sonuçlarının fetal metabolik asidemiyle ilişkili olmadığını ve herhangi bir müdahaleye gerek olmadığını göstermiştir. Kategori III'e ait olan izlem sonuçları anormal olarak değerlendirilmektedir; çünkü yapılan çalışmalarda bu izleme ait bulguların fetal hipoksik asidemiyle ilişkili olarak artmış risk taşıdığı belirlenmiş ve serebral palsy ile neonatal hipoksik iskemik ensefalopatiye yol açabileceği

bulunmuştur. Kategori III'ün izlem sonuçlarında, uteroplasental perfüzyon ve oksijen seviyesini artırmak için gerekli müdahaleler yapıp bir taraftan da doğum için hazırlıklara başlanmalıdır (30).

Fetal Oksijen Takibi

- Pulse-oksometre
- Fetal skalp kan örnekleme

Fetal Pulse-oksometre

Fetal pulse-oksimetrisi, intrapartum fetal izlemde NST'nin özgüllüğünü artırmanın bir yolu olarak önerilmiştir. Fetal pulse-oksimetrisi yaklaşık 30 yıl önce klinik uygulamaya girmiş olsa da fetal iyilik halini değerlendirmek için ek bir ölçü olarak kullanılabilmesi ancak son zamanlarda mümkün olmuştur. Bu, fetal skalp örnekleme yönteminden daha az travmatik ve invaziv bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Fetüsün gerçek zamanlı ve sürekli değerlendirmesine olanak tanımaktadır. Bunun için doğum sırasında vajina içine yerleştirilen bir prob kullanılmaktadır. Prob, membranlar yırtıldıktan sonra yerleştirilebilir, çünkü fetal cilt üzerine yerleştirilmelidir (31).

Fetal Skalp pH Ölçümü

Fetal skalp pH'sının intrapartum izlenmesi, genellikle kullanılmayan bir yöntemdir. Çünkü bu tekniğin uygulanabilmesi için gerekli olan cihazların kullanımı ve bunların transservikal olarak yerleştirilmesi oldukça karmaşıktır. Eğer klinikte bu işlemi 10-15 dakika içinde sonuçlandıracak bir kan analiz sistemi mevcut değilse, fetal skalp kan örnekleme yapmak uygun olmayabilir (32).

2.2.3. Postpartum Değerlendirme

Apgar Skoru

Columbia Üniversitesi'nde bir anestezi uzmanı olan Dr. Virginia Apgar, 1952 yılında bu skoru geliştirmiştir. Bu skor, bir neonatalın doğumunun hemen ardından resüsitasyon yanıtını değerlendirmek için kullanılan hızlı bir yöntemdir. Apgar skoru değerlendirmesi, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği ile Amerikan Pediatri Akademisi tarafından kabul edilen bir yöntem olup kullanımına devam edilmektedir. Başlangıçta, birinci dakikada solunumun sağlanması için müdahale ihtiyacını

değerlendirmek amacıyla tasarlanmış olmasına rağmen, Neonatal Resüsitasyon Programı kılavuzları, Apgar skorlarının müdahale için ilk ihtiyacı belirlemediğini belirtmektedir. Çünkü resüsitasyon, bir dakikalık Apgar skoru belirlenmeden önce başlatılmalıdır (33-35).

Apgar skorunun öğeleri, renk, kalp atış hızı, refleksler, kas tonusu ve solunumdur. Apgar skoru; siyanoz, hipoperfüzyon, bradikardi, hipotoni, solunum depresyonu veya apne gibi hemodinamik bozulma belirtileri açısından değerlendirme için tasarlanmıştır. Her bir öğe sıfır, bir veya iki puan almaktadır. Skor, birinci ve beşinci dakikada tüm bebeklerde kaydedilmektedir. Beşinci dakikada 7 veya daha az puan alan bebekler için beş dakikalık aralıklarla genişletilmiş kayıt yapılmakta ve müdahaleye ihtiyaç duyan bebeklerde yanıt izleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. 7 ila 10 arasındaki puanlar güven verici olarak kabul edilmektedir (33).

Apgar skoru; gebelik yaşı, doğum ağırlığı, maternal ilaç kullanımı, anestezi ve konjenital anomalilere göre değişebilmektedir. Ayrıca skorun birkaç bileşeni subjektif olup araştırmacılar arasında bile değişebilmektedir. Bu nedenle Apgar skoru, bir noktada bebeğin fizyolojisi hakkında nispeten subjektif bilgi sağladığı için sınırlıdır. Resüsitasyon yanıtını ölçmede kullanışlıdır ancak özellikle birinci dakikada uzun vadeli klinik öneme sahip değildir. Apgar skoru yalnız başına asfiksi belirtisi olarak yorumlanmamalıdır. Fetusta çok fazla şeyi göz önünde bulundurmasına rağmen sonucu subjektif de olabildiği için çok anlamlı olmayabilir. Klinik bir skor hesaplamak yerine her zaman resüsitasyon öncelikli olmalıdır (33).

Tablo 5. Apgar Skorlaması

Solunum	Pu an
Eğer bebek solunum yapmıyorsa	0
Eğer solunumlar yavaş ve düzensiz, zayıf veya hırıltılıysa,	1
Eğer bebek güçlü bir şekilde ağlıyorsa	2
Kalp Atış Hızı	
Eğer kalp atışı yoksa	0
Eğer kalp atış hızı dakikada 100'den azsa	1
Eğer kalp atış hızı dakikada 100'den fazlaysa	2
Kas Tonusu	
Eğer kas tonusu gevşek ve hareketsizse	0
Eğer bebek bir miktar tonus ve fleksiyon gösteriyorsa	1
Eğer bebek aktif hareket halindeyse ve uzatmaya karşı fleksiyonla direnç gösteren kas tonusuna sahipse	2
Uyaran yanıtı	
Eğer uyarana yanıt yoksa	0
Eğer uyarana yüz buruşturuyorsa	1
Eğer bebek uyarıya ağlıyorsa, öksürüyorsa veya hapşırıyorsa	2
Renk	
Eğer bebek solgun veya mor ise	0
Eğer bebek pembe ama uzuvları mor ise,	1
Eğer bebek tamamen pembe ise	2

Kordon Kanı Çalışmaları

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği ile Amerikan Pediatri Akademisi, fetal metabolik bozukluk şüphesi bulunan tüm yüksek riskli doğumlarda umbilikal korddan kan gazı analizinin yapılmasını önermektedir. Yüksek riskli doğumlar arasında, kategori III fetal kalp hızı traseleri ve doğumda düşük Apgar skorları bulunmaktadır (36).

Bazı merkezlerde kord kan gazı örnekleme, risk faktörlerinin varlığı veya yokluğuna bakılmaksızın, tüm doğumların ardından rutin olarak uygulanmaktadır (37). James ve arkadaşları 1958'de, klemplenmiş umbilikal korddan alınan kan gazı örneklerinden yapılan analizin fetal hipoksiyi yansıtabileceğini bildirmişlerdir (38). O zamandan beri, kord kan gazı analizi, doğumda umbilikal dolaşımın durduğu andaki fetal metabolik durumu nesnel olarak belirlemek amacıyla yaygın olarak uygulanmaktadır (39).

Umbilikal venin çapı daha büyük olması nedeniyle örnekleme açısından daha kolaydır. Ancak, umbilikal arter kan gazı analizi, fetal metabolik durum hakkında daha kesin bilgi sağlamakta ve neonatal sonuçlarla daha iyi korelasyon göstermektedir (40).

Venler, arterlere göre daha çok kompresyona uğrayabilmektedir. Bu nedenle, umbilikal kord kompresyonu durumunda; plasentadan fetüse doğru olan venöz akış, arteriyel akıştan daha fazla azalmaktadır. Metabolik gereksinimlerini karşılamak için fetal dokular bu duruma plasentadan oksijen geçişini artırarak yanıt vermektedir. Sonuç olarak, umbilikal arterler aracılığıyla daha fazla karbondioksit elimine edilmekte bu da arteriyel kord kanını daha asidik hale getirirken, umbilikal ven asit-baz durumu normal şekilde çalışan plasenta tarafından dengelemiş olmaktadır. Kord kompresyonunun şiddeti, arteriyovenöz pH farkı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, her zaman analiz için hem venöz hem de arteriyel kan örnekleri almak son derece önemlidir (41).

Kord kan gazı analizi, doğum anındaki fetal metabolik durumun nesnel bir ölçüsüdür. Fetal asit-baz durumunu belirleyerek, neonatal ensefalopati riski altındaki bebekleri tanımaya yardımcı olmaktadır.

Patolojik asidoz, hipoksik strese bağlı olarak ortaya çıkan önemli fetal distress durumunu yansıtmaktadır. İzole bir bulgu olarak, hipoksik-iskemik ensefalopati riskini de zayıf bir şekilde öngörmektedir (42, 43). Ancak, diğer anormal klinik bulgularla birleştirildiğinde (güven vermeyen fetal kalp hızı traseleri, düşük Apgar skorları veya resüsitasyon gerekliliği vb.) erken başlangıçlı nöbetler ve diğer olumsuz neonatal nörolojik sonuçlar için güçlü bir belirteç olarak hizmet etmektedir (44).

Fetal CO₂'nin umbilikal arterler aracılığıyla taşındığı göz önüne alındığında, beklenti arteriyel kord kan gazının venöz kord kan gazından biraz daha asidik olacağı yönündedir. Çalışmalar, komplikasyonsuz doğumu olan term bebeklerde ortalama kord arterial pH'nin 7.24 ila 7.27 ve ortalama kord venöz pH'nin 7.32 ila 7.34 olduğunu göstermiştir (45). Preterm bebeklerin daha yüksek bir pH'ye sahip olduğu ve pH değerinin, gestasyonel yaştan artmasıyla giderek azaldığı belirlenmiştir (46). Kord pH'sının 7'den düşük olması, diğer anormal klinik bulgularla birleştirildiğinde, olumsuz neonatal sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (44).

Oda havasındaki maternal solunumda, ortalama kord venöz pO₂ değeri 43.5 mmHg ve ortalama kord arteriyel pO₂ değeri 31.5 mmHg olarak ölçülmüştür (47). Anneye ek oksijen verildiğinde, ortalama kord arteriyel pO₂'nin hiçbir zaman 37.5 mmHg'den yüksek olmadığı bulunmuştur (48). Bu nedenle, 37.5 mmHg'den yüksek bir pO₂ değerinin, toplanan örnekte hava kabarcıklarının bulunması nedeniyle olduğu ihtimali daha muhtemeldir (49).

pH, pCO₂ ve pO₂ ölçmenin yanı sıra, kan gazı analizörleri ayrıca baz açığını da hesaplamaktadır. Komplike doğan term bebekte, kord arteriyel baz açığı -5.6 ila -2.7 meq/L arasında değişirken, kord venöz baz açığı -4.5 ila -2.4 meq/L arasında değişmektedir (45).

Diğer anormal klinik bulgularla birleştirildiğinde, 12 meq/L'den fazla bir baz açığı, olumsuz neonatal sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (45).

Laktik asit, plasentayı geçmeyen anaerobik metabolizmanın son ürünüdür. Fetal metabolik durum hakkında doğru bilgi verebilmekte ve kötü neonatal sonuçları öngörmede kord arteriyel pH kadar yardımcı olmaktadır (50).

Bir pH değeri 7.00'den düşük ve/veya 12 meq/L'den fazla bir baz açığı varsa, diğer anormal bulgularla ilişkilendirildiğinde, örneğin; anormal fetal kalp traseleri, beşinci dakika Apgar skorunun 5 veya daha az olması, entübasyon gerekliliği gibi, bu durumlar kötü nörolojik sonuçların güçlü öngörücüleri haline gelmektedir (44).

2.3. Beyin Natriüretik Peptit

Natriüretik peptitler (NP), dolaşımı düzenleyen temel proteinlerdendir. Kan damarları üzerinde etki yaparak onların genişlemesine neden olmaktadır. Bu

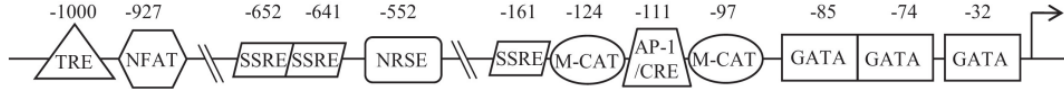
peptitler, özellikle atriyal ve ventriküler duvarlarda bulunan kardiyomiyositler tarafından üretilmektedir. Kan basıncını düzenlemenin yanı sıra, NP'ler kalp hipertrofisini ve remodelingi engellemektedir. Hacim yüklenmesi nedeniyle dekompanse kalp yetmezliği hastalarında, tedaviye bağlı olarak kan basıncındaki düşüş genellikle NP seviyelerinde hızlı bir düşüşle birlikte meydana gelmektedir. NP seviyelerinin ölçülmesi, hemodinamik değerlendirme ve sonraki tedavi ayarlamalarına yardımcı olabilmektedir. NP'ler ayrıca böbreklerde bulunabilmekte, daha fazla su ve tuz atılımına neden olabilmektedir (51, 52).

B-tipi natriüretik peptit (BNP); atriyal natriüretik peptit (ANP), C-tipi natriüretik peptit, D-tipi natriüretik peptit ve urodilatin gibi natriüretik peptit ailesinin bir üyesidir (53). Pro-BNP, kalbin ventrikül ve atriyumlarında bulunan 108 aminoasitlik BNP'nin öncü bir proteindir. İnsan ANP ve BNP, kromozom 1'de bulunan genler tarafından kodlanmaktadır (54). Hacim yüklenmesi ve miyokard kas gerilmesi durumlarında, pro-BNP genomik düzeyde regüle edilmektedir (55).

Myositlerin sitoplazmik granüllerinde az miktarda BNP bulunmaktadır. Üretim ve salınım için uyarıldığında, pro-BNP corin tarafından biyolojik olarak aktif BNP hormonu ve biyolojik olarak etkisiz amino-terminal pro-BNP (NT-proBNP) olarak eşit miktarlara bölünür; NT-proBNP de işlenmemiş öncü protein olarak dolaşıma salınır (55). Bu peptitin vasküler düz kas hücreleri, kalp fibroblastları ve miyositler üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, bu peptitin herhangi bir biyolojik aktiviteye sahip olmadığı görülmüştür (56).

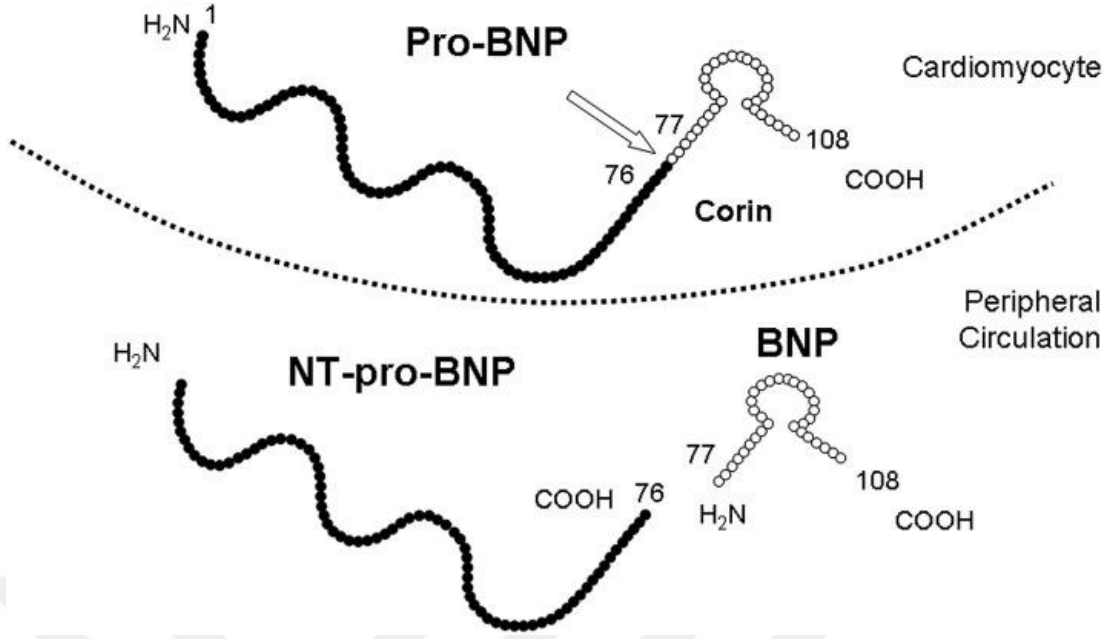
Natriüretik peptit sistemi, üç reseptörden oluşmaktadır: natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A), natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B) ve natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C). İnsan NPR-A geni, 1q21–22 kromozomunda bulunmaktadır ve 22 ekzon ve 21 intron içermekte olup 16 kilobaz üzerinde yer kaplamaktadır. İnsan NPR-B geni, 9p12–21. kromozomunda ve fare versiyonu Npr2, 4. kromozomda bulunmaktadır. İnsan NPR-C geni, 5p13–14 kromozomunda bulunmakta olup 8 ekzon ile 7 intron içermektedir, 65 kilobazdan fazla bir alanı kaplamaktadır (57). Natriüretik peptit reseptörleri NPR-A ve NPR-B, klasik bir intrasellüler ikinci haberci olan siklik guanozin monofosfatın (cGMP) sentezini katalize etmektedir. cGMP, cGMP'ye bağlı protein kinazlar, cGMP bağlayıcı fosfodiesterazlar ve siklik nükleotid kapılı iyon

kanalları gibi proteinlere bağlanmaktadır (58). NPR-C, reseptör aracılı endositoz ve parçalanma yoluyla NP konsantrasyonlarını kontrol etmektedir. NPR-A'dan NPR-C'ye dönüşüm, natriüretik peptitlerin biyolojik aktivitesini düzenlemede rol oynamaktadır (59).



Şekil 9. BNP promotor şematik gösterimi (59)

BNP, 3472 dalton molekül ağırlığına sahip 32 amino asitli peptit yapılı bir hormondur (60). Molekül, 9 amino asitlik bir N-terminal kuyruk, 6 amino asitlik bir C-terminal kuyruk ve iki sistin kalıntısı arasında bir disülfid bağ ile kapatılmış 17 üyeli bir halkadan oluşmaktadır. Halkada bulunan on bir amino asit, natriüretik peptit ailesi boyunca korunmuştur (61). BNP, natriüretik peptit reseptörleri A ve C'ye bağlanarak su ve elektrolit kaybına, vazodilatasyona ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonuna neden olmaktadır (62). BNP, dolaşımdan nötral endopeptidazlar tarafından temizlenmektedir. N-terminal dizinin ilk iki amino asidi (serin ve prolin) BNP dolaşıma salındıktan hemen sonra dipeptidil peptidaz IV tarafından uzaklaştırılmaktadır (53).



Şekil 10. BNP molekülü yapısal gösterimi (63)

BNP ve NT-proBNP seviyeleri kronik böbrek yetmezliği, tip 2 diyabet, obezite ve akut koroner sendrom gibi belirli komorbiditelerden etkilenebilmektedir. Seviyeler böbrek yetmezliği, diyabet ve akut koroner sendromlu hastalarda daha yüksektir ve obezite hastalarında daha düşüktür. Yaşla birlikte böbrek fonksiyonunun azalması, BNP/NT-proBNP seviyelerinin artışından kısmen sorumlu olabilir. Kalp yetmezliği olmadığında, glomerüler filtrasyon hızı azalan hastalarda BNP/NT-proBNP konsantrasyonu artmaktadır. (5, 64, 65).

Umbilikal kord kanındaki plazma NP seviyeleri, KKH ve/veya aritmisi olan fetüslerde kalp yetmezliğinin şiddetini yansıtmaktadır. Yüksek NP seviyeleri esas olarak KKH'nin neden olduğu aritmi veya atriyoventriküler kapak yetersizliğine sekonder santral venöz basınçtaki artışa bağlıdır. Umbilikal kord kanındaki ANP, BNP ve NT-proBNP'nin plazma konsantrasyonları, fetal kalp yetmezliğinin şiddeti ile benzer korelasyona sahiptir. Bununla beraber, amniyotik sıvıdaki ve umbilikal kordon kanındaki NT-proBNP düzeyleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Amniyotik sıvı NT-proBNP düzeyleri fetal kalp yetmezliğinin şiddetine göre artmaktadır. Buna karşılık, amniyotik sıvıdaki ANP ve BNP konsantrasyonları son derece düşüktür ve bu nedenle fetal kalp yetmezliğini değerlendirmek için iyi belirteçler değildir.

Fetüs ve anne, NP'leri birbirlerinden bağımsız olarak üretmekte ve metabolize etmektedir. Fetoplasental dolaşımdaki ANP ve BNP metabolizmaları farklıdır. Fetal plazma ANP matür formu içerir. Plasenta ve umbilikal damarlar ANP metabolizmasının ana bölgeleri olabilir. Fetal plazmadaki BNP, ağırlıklı olarak NPR-C'ye daha düşük afiniteyle bağlanmaktadır ve fetoplasental dolaşımda BNP metabolizmasının öncü formundan oluşmaktadır.

Umbilikal kordon kanı ve amniyotik sıvıdaki ANP, BNP ve bunlarla ilişkili peptitlerin özellikleri, fetal kardiyak durumlar açısından biyobelirteç olarak kullanılabilir (66).



3. MATERYAL ve METOT

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 22/12/2022 tarihinde ve 23/3 sayı ile alınan etik kurul izni ile gerçekleştirildi. Çalışma bir vaka kontrol çalışması olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 37-41. gebelik haftaları arasında doğum eylemi başlamış ve fetal distress nedeniyle sezaryene alınan 70 gebe vaka grubuna, sezaryen yapılan 70 gebe de kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya alınan gebelerin sosyodemografik ve obstetrik öyküleri, rutin laboratuvar parametreleri veri tabanına kaydedildi.

Çalışmaya alınan gebelerden doğan fetüslerin doğum sonrası umbilikal arterinden bir biyokimya tüpüne NT-proBNP düzeyi için 2cc kan alındı. Alınan kan örneği santrifüje edilerek buzdolabında eksi 80 derecede saklandı. Benzer şekilde kontrol grubundan da kan örnekleri alındı. Hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşıncaya kan örnekleri çözdürülerek serum NT-proBNP ölçümü yapıldı ve elde edilen veriler kayıt altına alındı.

3.1. Dahil etme kriterleri:

Doğum eylemi sırasında NST bulgusu olarak fetal distress gelişen:

- 18-35 yaş aralığında olan gebeler
- 37-41 gebelik haftası aralığında olan gebeler
- Sağlıklı, fetal gelişim üzerine olumsuz etkiye sahip kronik hastalığı (hipertansiyon, Sistemik lupus eritematozus vb.) hastalığı olmayan gebeler.

3.2. Hariç tutma kriterleri:

- Gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, kolestaz, preeklampsi, HELLP gibi gebelikte ortaya çıkan ek hastalıklarının varlığı
- Eşlik eden ek kronik hastalık (pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon) olması
- Polihidroamniyoz/oligohidroamniyoz olması
- Fetüste gelişme geriliği olması
- Fetüsün tarama testlerinde anomali saptanmış olması

- Obezite ($VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$)

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya 70 olgu ve 70 kontrol grubu olmak üzere toplam 140 kadın hasta dahil edildi. Numune sayısı hedeflenen sayıya ulaşınca serum NT-proBNP ölçümü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalından Doç Dr. Hamit Yaşar Ellidağ tarafından yapıldı.

Fetüslerin umbilical arterinden doğum anında biyokimya tüpüne 2ml kan alınarak 4000 devirde 10dk santrifüj edilip -80 derecede saklandı. NT-proBNP düzeyi ölçümünde, Human NT-proBNP Elisa kiti (Katalog No: E1239Hu) kullanıldı. ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile 0.1-40ng/ml standard curve range ile sensitivite 0.054ng/ml alınarak çalışıldı. Plazma NT-proBNP düzeyleri $\mu\text{g/ml}$ olarak ifade edildi.

3.4. Örneklem Büyüklüğü

Bae JY, Seong WJ yaptıkları klinik araştırmada fetal distress olan 23 fetüsün NT-proBNP ortalama değerini 2541.3 ± 3175.8 , fetal distress olmayan 37 fetüsün oluşturduğu kontrol grubunun NT-proBNP ortalama değerini 1025.1 ± 985.2 olarak hesaplamışlar ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.003$) olduğunu hesaplamışlar (66). Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için bu makaledeki veriler elektronik ortamda bulunan hesaplayıcı (<https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>, 18/04/2022) uygulaması ile her iki grupta olması gereken fetüs sayısı hesaplandı. Örneklem büyüklüğü clincalc.com/stats/samplesize.aspx programı ile $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ power=80 olacak şekilde hesaplandığında 70 fetal distress, 70 sağlıklı fetüs olmak üzere top 140 fetüsün örneklem büyüklüğü için yeterli olacağı hesaplandı.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

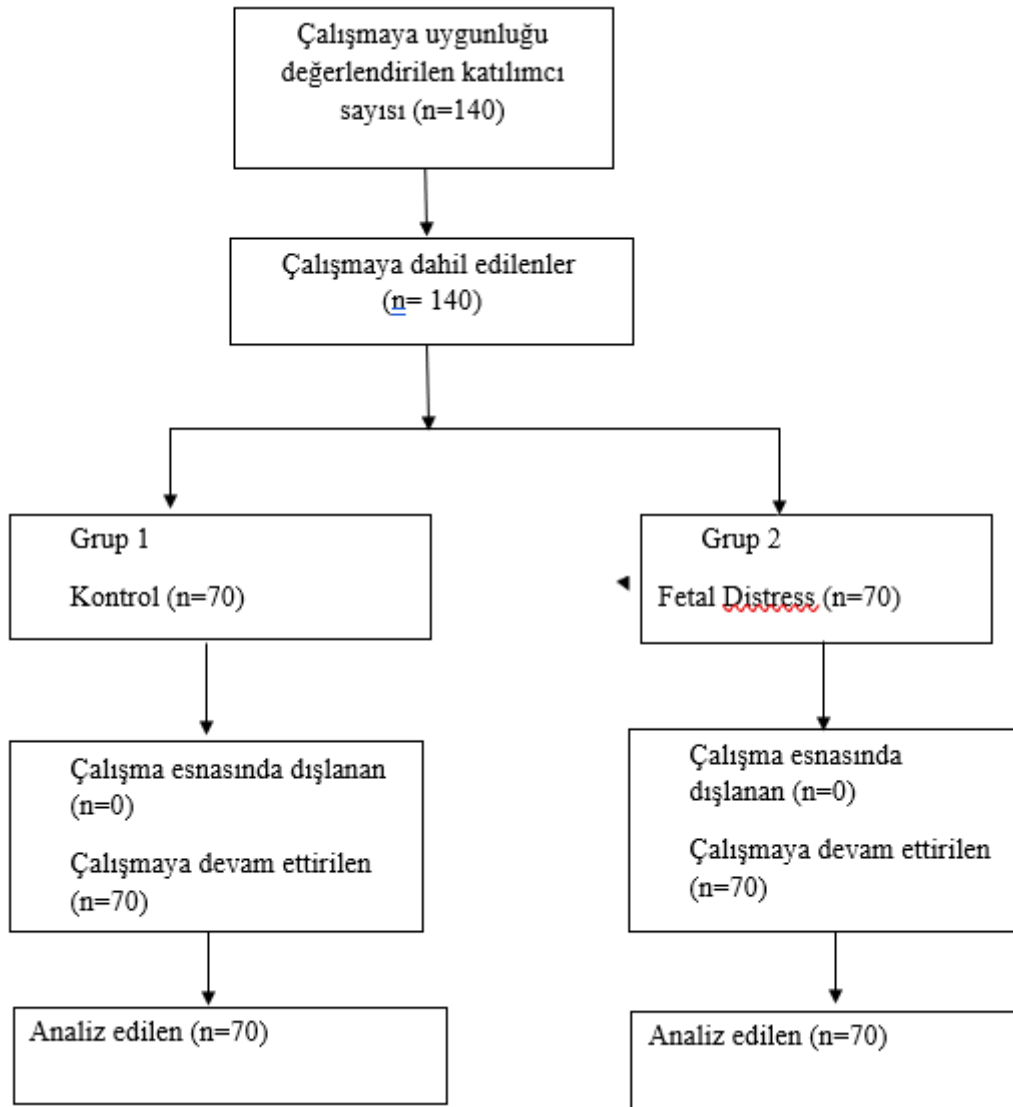
İstatistiksel değerlendirme için IBM statistics 22 programı kullanılmış, genel istatistik analizi programda yapılmış, verilerin normal dağılıma uygunluk testi için Shapiro-Wilk testi kullanılmış ve bu testlere göre $p>0.05$ ise normal dağılım olarak değerlendirilmiştir. Testimizdeki verilerden normal dağılım gösteren verilerimiz Student's-t testi ile değerlendirilmiş normal dağılım göstermeyen verilerimiz ise

Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Artan azalan değerlere göre değişen bağımlı değişenimiz için bağımsız değişkenlerin cut-off değerleri ROC eğrisi analizi ile hesaplanmıştır. Testlerimizde $p<0,05$ durumunda istatistiksel anlamlılık var olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

01 Nisan 2023-25 Kasım 2023 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 37-41. gebelik haftaları arasında elektif sezaryen yapılan (grup 1, n=70) ve doğum eylemi esnasında fetal distress nedeniyle sezaryene alınan (grup 2, n=70) 140 gebe prospektif ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil 11. Çalışma akış şeması

Tablo 6. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=70)	Vaka Grubu (n=70)	p değeri
Yaş (yıl)		29,47±6,36	27,47±6,21	0,335
VKİ (kg/m²)		30,73±4,09	31,02±3,12	0,645
Kan Grubu (n, %)	0 Rh Negatif	4 (%5,7)	2 (%2,9)	0,921
	0 Rh Pozitif	25 (%35,7)	26 (%37,1)	
	A Rh Negatif	3 (%4,3)	3 (%4,3)	
	A Rh Pozitif	21 (%30,0)	22 (%31,4)	
	B Rh Negatif	2 (%2,9)	1 (%1,4)	
	B Rh Pozitif	8 (%11,4)	9 (%12,9)	
	AB Rh Negatif	0 (%0)	1 (%1,4)	
	AB Rh Pozitif	7 (%10)	6 (%8,6)	
Gravide		3,0 (2,0- 4,0)	1,0 (1,0-2,0)	<0,001*
Parite		2,0 (1,0-2,0)	0 (0-1,0)	<0,001*
C/S Sayısı		1,0 (0-1,0)	-	

VKİ: vücut kitle indeksi, C/S: sezaryen

*İstatistiksel olarak anlamlı.

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur. Gruplar arasında yaş ortalaması (29,47±6,36 vs 27,47±6,21, p=0,335), VKİ (30,73±4,09 vs 31,02±3,12, p=0,645) ve kan grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaz iken, gravide [3,0 (2,0- 4,0) vs 1,0 (1,0-2,0), p<,001] ve parite sayıları (2,0 (1,0-2,0) vs 0 (0-1,0), p<0,001) açısından anlamlı fark bulundu.

Tablo 7. Katılımcıların Obstetrik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=70)	Vaka Grubu (n=70)	p değeri
Gebelik Haftası		39,1±1,1	39,2±1,3	0,512
Tanı (n, %)	CPD	6 (%8,6)	0 (%0)	<0,001*
	E C/S	21 (%30,0)	0 (%0)	
	EMR	0 (%0)	29 (%41,4)	
	Makrozomi	6 (%8,6)	0 (%0)	
	M C/S	34 (%48,6)	0 (%0)	
	MSG	0 (%0)	27 (%38,6)	
	Prezentasyon anomalisi	3 (%4,3)	0 (%0)	
	Sürmatür	0 (%0)	14 (%20,0)	
İkili Tarama (n, %)	Normal	36 (%51,4)	27 (%38,6)	0,126
	Yaptırmamış	34 (%48,6)	43 (%61,4)	
Üçlü Tarama (n, %)	Normal	29 (%41,4)	25 (%35,7)	0,487
	Yaptırmamış	41 (%58,6)	45 (%64,3)	
Fetal Anomali Taraması (n, %)	Normal	41 (%58,6)	34 (%48,6)	0,236
	Yaptırmamış	29 (%41,4)	36 (%51,4)	
OGTT (n, %)	Normal	31 (%44,3)	25 (%35,71)	0,301
	Yaptırmamış	39 (%55,7)	45 (%64,3)	

CPD: sefalo-pelvik uyumsuzluk, C/S: sezaryan, EMR: erken membran rüptürü, MSG: miadında sancılı gebe, OGTT: oral glukoz tolerans testi

*İstatistiksel olarak anlamlı

Katılımcıların obstetrik özellikleri Tablo 7’de sunulmuştur. Kontrol grubunu oluşturan hastaların ortalama gebelik haftası $39,1\pm1,1$ olarak saptanırken, vaka grubunun $39,2\pm1,3$ olarak gözlemlendi, aralarında anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 8. Perinatal Sonuçlar ve Fetal Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=70)	Vaka Grubu (n=70)	p değeri
Bebek Boy (cm)		50,36±0,88	49,80±0,86	<0,001*
Bebek Kilo (gram)		3422,43±409,16	3239,86±293,74	0,003*
Bebek Cinsiyet (n, %)	Kız	37 (%52,9)	36 (%51,4)	0,866
	Erkek	33 (%47,1)	34 (%48,6)	
Apgar	1. Dk	9,0±0,1	8,5±1,3	<0,001*
	5. Dk	10,0±0,1	9,8±0,4	0,026*
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Yatış (n, %)		0(%)	4 (%5,7)	0,120
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)		-	0 (0-0)	-
Umbilikal Arter	pH	7,32±0,05	7,25±0,07	<0,001*
	Baz Açığı	-2,48±1,23	-4,36±1,09	<0,001*
	Sat O2	58,09±11,34	58,10	0,995
	pCO2	41,87±6,81	42,95±8,93	0,423
	pO2	27,83±6,56	25,42±6,29	0,029*
	NT-proBNP (µg/ml)	8,77 (7,72-9,39)	12,35 (9,69-12,92)	<0,001*

O₂: oksijen, pCO₂: parsiyel karbondioksit, pO₂: parsiyel oksijen, NT-proBNP: N-Terminal proBrain natriüretik peptit.

*İstatistiksel olarak anlamlı

Perinatal sonuçlar ve fetal laboratuvar değerleri Tablo 8’de sunulmuştur. Vaka grubunda bebek boyu ortalama $49,8 \pm 0,86$ iken, kontrol grubunda $50,36 \pm 0,88$ olarak saptandı ve vaka grubunda anlamlı ölçüde düşüktü ($p < 0,001$). Vaka grubu hastalarının bebek kiloları ortalama $3239,86 \pm 293,74$ gr iken kontrol grubu hastaların $3422,43 \pm 409,16$ gr olarak saptandı ve vaka grubunda anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü ($p = 0,003$). Gruplar arasında bebek cinsiyetlerinde anlamlı bir farklılık saptanmaz iken, 1. Dakika Apgar skoru vaka grubunda ortalama $8,5 \pm 1,3$ olarak, kontrol grubunda ise $9 \pm 0,1$ olarak saptandı, vaka grubunda anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü ($p < 0,001$). 5. Dakika Apgar skorlarında ise, vaka grubu ortalama $9,8 \pm 0,4$ iken kontrol grubu 10 olarak görüldü ve vaka grubunda anlamlı ölçüde düşük saptandı ($p = 0,026$). Yapılan NT-proBNP ölçümünde vaka grubunun ortanca değeri 12,35 iken, kontrol grubunun 8,77 olarak saptandı ve vaka grubunda anlamlı ölçüde yükseklik görüldü ($p < 0,001$).

Tablo 9. Maternal Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Vaka Grubu	p değeri
	(n=70)	(n=70)	
HB (10³/mm³)	11,3±1,2	11,5±1,5	0,32
HCT (10³/mm³)	34,17±3,33	35,67±4,20	0,021*
WBC (10³/mm³)	9,84±2,13	11,31±2,77	0,002*
PLT (10³/mm³)	228,64±59,60	251,23±75,31	0,051
Glukoz (mg/dL)	80,57±13,64	79,91±11,26	0,75
Kreatinin(mg/dL)	0,65±0,09	0,64±0,09	0,58
ALT (U/L)	14,0 (10,0-17,0)	12,0 (9,0-16,0)	0,206
AST (U/L)	15,0 (12,0-18,25)	16,5 (13,0-21,0)	0,142
CRP (mg/L)	5,9 (3,5-9,3)	9,2 (3,3-6,4)	0,001*
TİT-Lökosit	0 (0-2,75)	0 (0-4,0)	0,118
TİT-LE	0 (0-0)	0 (0-0)	0,118
TİT-Bakteri	0 (0-0)	0 (0-0)	0,629
TİT-Protein	0 (0-0)	0 (0-0)	0,247

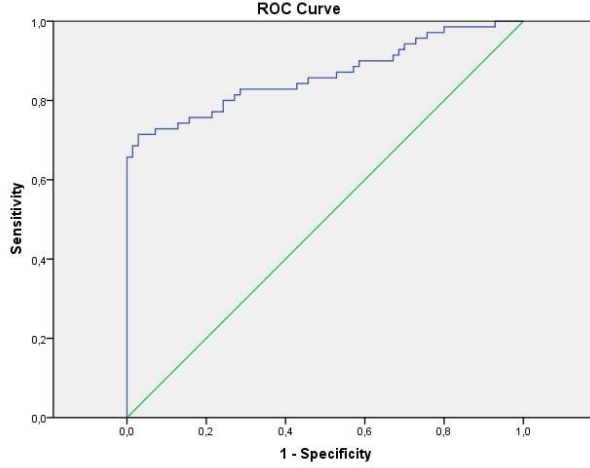
Hb: Hemoglobin, Htc: Hemotokrit, WBC: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi), PLT: Platelet ALT: Alanin Aminotransferaz AST:Aspartat Aminotransferaz CRP: C-reaktif Protein (Yüksek Sensitif C-reaktif Protein) LE: Lökosit Esteraz

*İstatistiksel olarak anlamlı

Maternal laboratuvar değerleri Tablo 9’da sunulmuştur. Vaka grubunun Hct değeri 36,37±4,20 olarak gözlenirken, kontrol grubunun 34,17±3,33 olarak saptandı. Vaka grubunda anlamlı bir yükseklik gözlemlendi (p=0,021). Vaka grubu hastalarının ortalama CRP değeri 9,2 iken, kontrol grubu hastalarının 5,9 olarak saptandı ve vaka grubunda anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,001).

Umbilikal arter NT-proBNP seviyeleri ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 12).

Şekil-12: Umbilikal arter NT-proBNP ROC Eğrisi



Tablo-10: İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Umbilikal arter NT-proBNP Düzeyinin ROC Eğrisi Analizi Sonucu Belirlenen Sensitivite ve Spesifiteleri

	AUC	Cut off değeri	%95 CI	Sensitivite	Spesivite	PPD	NPD	p değeri
Umbilikal arter NT- proBNP	0,894	8,54	0,800 - 0,927	%86	%57	%67	%83	<0,001 *

Çalışmamızda incelediğimiz istatistiksel anlamlı bulunan umbilikal arter NT-proBNP düzeyinin ROC eğrisi analizine göre cut off değeri belirlenmiş ve bu değerlerin sensitivite ve spesifite yüzdeleri Tablo 10’da verilmiştir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC: 0,894) umbilikal arter NT-proBNP için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) ve cut off değeri $\geq 8,54$ [%95 CI (Güven Aralığı) 0,800-0,927, duyarlılık %86, özgüllük %57]. Umbilikal arter NT-proBNP için pozitif öngörü değeri %67, negatif öngörü değeri ise %83 idi.

5. TARTIŞMA

Doğum eylemi sırasında fetal distress nedeniyle sezaryen ile doğan fetüslerin umbilikal arter N-Terminal proBrain Natriüretik Peptit (NT-proBNP) seviyelerinin değerlendirilmesini amaçladığımız çalışmamızda gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, maternal kan grubu, gebelik haftası, ikili ve üçlü tarama testleri, normal fetal anatomik tarama, bebek cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Vaka grubunda fetal asidozun anlamlı olarak arttığı saptandı. Baz açığında artış olduğu görülürken, parsiyel oksijen düzeylerinde anlamlı ölçüde düşüş izlendi. Stresin ortaya çıkardığı hipoksi ve asidoz durumu nedeniyle yenidoğanlarda NT-proBNP değerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu izlendi. Yenidoğanda boy kilo, Apgar skoru ve yoğun bakım yatışı arasında anlamlı fark izlendi.

Ülkemizde yaşları 15 ile 48 arası değişen 1588 gebenin dahil edildiği (gebelerin normal doğum ve sezaryen seçimi ve nedenlerinin değerlendirildiği) bir çalışmada gebelerin %37,2'sinin 1 gravide, %33,7'sinin ise 2 gravide olduğu görülürken, %41,7'sinde parite 0 ve %36,5'inde parite 1 olarak saptanmıştır (67). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, 130 gebe incelenmiş, katılımcıların %49,2'sinin gravidesi 1 %34,6'sının gravidesi 2 iken, %62,3'ünün paritesi 0 ve %30,8'inin paritesi 1 olarak saptanmıştır. Katılımcıların ortalama yaşı $30,37 \pm 4,75$ olarak gözlenmiştir (68).

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak vaka grubu hastaların yaş ortalaması $27,47 \pm 6,21$, ortalanca gravide değeri 1 ve parite değeri 0 olarak saptandı.

Jadhav ve arkadaşları tarafından 32 fetal distress ve 100 normal trase ile doğumu gerçekleşen hastayla yapılan çalışmada normal trase ile doğum gerçekleştiren hastalarda gravida sayısının fetal distress grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir. (69) Prior ve arkadaşlarının 456 nullipar ve 152 multipar hastayı karşılaştırdığı bir çalışmada nullipar grubunda fetal distress oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (70). Bizim çalışmamızda da fetal distress grubunda kontrol grubuna göre gravida ve parite anlamlı oranda düşüklük olduğu görülmüştür.

Tüm gebeliklerin %3'ünde görülen erken membran rüptürü 37. gebelik haftasından sonra spontan olarak görülen bir durum olup %85 neonatal morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir (71). Addisu ve arkadaşları (72) tarafından yapılan bir çalışmada

%13,7 sıklıkta karşılaşılan bu durum çalışmamızda vaka grubunda %41,4 sıklıkta gözlemlenmiştir.

Gestasyon süresi ortalama olarak 40 haftalık bir süreç olup bu sürecin kısalması veya uzamasında fetal morbidite ve mortalitede artışa neden olabilmektedir (73). Sürmatür gebelikler anne ve fetus için kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (74). Ranjbar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2020 ve 2022 yılları arasında İran’da gerçekleşen 8888 doğum retrospektif olarak incelenmiş, %4,1 sıklıkta sürmatürite görülmüştür. Makrozomik bebekler için sürmatür doğumların Odds oranı 2,24 (%95 CI: 1.34-3.0), mekonyumlu amniyon sıvısı için Odds oranı 2,32 (%95 CI: 1.59-3.14) ve fetal distress durumu için Odds oranı 2,38 (%95 CI: 1.54-2.79) olarak saptanmıştır (75).

Fetal distress vakalarını incelediğimiz çalışmamızda vaka grubunda %20 oranında sürmatür gebelik olduğu görülmektedir. Bu durum kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmış olup literatürde de görüldüğü gibi, sürmatür gebelik süreci fetal distress görülme oranını arttırmaktadır.

Özyürek ve arkadaşları tarafından yapılan yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve fetal distress durumu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, fetal distress durumunun doğum ağırlığı üzerinde etkisinin olduğu ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin daha fazla oranda yoğun bakım ihtiyacı gösterdiği saptanmıştır (76). Çalışmamızda fetal distressli gebelerin bebeklerinin boy ve kiloları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük gözlemlendi. Fetal distress grubunda %5,7’sinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı mevcut iken, kontrol vakalarında yoğun bakım takibi gereken bebek olmamıştır.

Fetal asit baz dengesi, fetal organların oksijenlenmesinin belirlenmesinde, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde, ayrıca Apgar skoru üzerinde etkisi olan bir durumdur (77). Fetus tarafından hidrojen iyonu üretiminin nötralize edilmesinde kullanılan başlıca tamponlar, plazma bikarbonatı ve Hb’dir. İnorganik fosfatlar ve eritrosit bikarbonatı da potansiyel tamponlar olmasına rağmen, fetal asit-baz homeostazında daha az rol oynamaktadır (78). Fetal distress gibi yüksek riskli durumlarda fetal asit-baz durumu bozulmakta, amniyon sıvısında mekonyum izlenmesi ve fetal kalp hızı paterninde değişiklikler gibi sonuçlara neden olmaktadır

(79). Fetal distress tanılı 216 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada, fetal distresste kontrol grubuna göre azalmış umbilikal arter pH gözlenmiştir. Ek olarak fetal umbilikal arter pH ölçümünde görülen asidozun seviyesi ile fetal hipoksi arasında korelasyon da saptanmıştır (80). Bilgard ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, fetal asidemi görülen vakalarda neonatal morbidite görülme riski iki kat artmış, asidozdaki derinleşme ile fetal morbidite riski de artmıştır (81).

Çalışmamızda fetal distress gerçekleşmiş vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmış asidoz ve artmış baz açığı gözlenirken, parsiyel karbondioksit ve saturasyon değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu durum literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

Dolaşım sisteminin fizyolojik durumlarında ve patofizyolojik değişiklikleri içinde vazoaktif peptitlerin önemli bir rolü vardır. Bu peptitlerden birisi olan BNP; dolaşım ve üriner sistemde önemli rolleri olan bir proteindir (82). Yenidoğanların umbilikal kord kanları üzerinde yapılan bir çalışmada BNP'nin ortalama 5 pg/mL miktarında olduğu, 4 ile 17,4 pg/mL aralığında ölçüldüğü saptanmıştır (83). Itoh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, umbilikal arterden alınan örnekler üzerinde değerlendirilen BNP'nin fetal distress görülen yeni doğanlarda artmış olduğu gözlenmiştir (84). Vijlbrief ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 164 yenidoğan üzerinde gerçekleştirilen analizde ortanca değeri 69 pmol/L şeklinde saptanan BNP'nin, fetal distres ile ilişkili olduğu, bunun yanı sıra kardiyovasküler problemler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (85).

Çalışmamızda fetal distress nedeniyle sezaryen olan gebelerin bebeklerinin umbilikal arter NT-proBNP ortanca değeri 12,35 iken, elektif sezaryen yapılan kontrol grubunda bu değer 8,77 olarak bulunmuş olup bu değerler gruplar arasında da istatistiksel olarak da anlamlı idi.

Literatürde bunun dışında NT-proBNP ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.

Yadav ve arkadaşlarının yaptığı 10 Rh izoimmünize hidropik fetüsten, 10 Rh izoimmünize hidropik olmayan fetüsten ve 20 gebe başka sebeplerle kordosentez yapılan kontrol grubu hastaların intauterin fetal kordon kanında NT-proBNP bakılmış ve fetal hipoksi derecesine göre anlamlı artış gösterilmiştir. Anemi ile myokardiyal

yetmezlik sonucunda NT-proBNP salgısının arttığı düşünülmektedir. Hidrops olanlarda, olmayanlara göre anlamlı daha yüksek ve anemi derecesi ile de anlamlı korele olduğu görülmüştür (86). Biz de çalışmamızda fetal hipoksi sonucu fetal distres gelişen grupta NT-proBNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izledik.

Bayman ve arkadaşlarının yaptığı gestasyonel diyabetin fetal umbilikal arterdeki BNP düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kordon kanı BNP seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülme de ($0,79 \pm 0,37$ ng/ml vs. $0,69 \pm 0,17$ ng/ml, $p = 0,122$), kordon kanı BNP değerleri kız bebeklerde erkeklere göre daha yüksek ($0,85 \pm 0,33$ ng/ml vs. $0,66 \pm 0,23$ ng/ml, $p = 0,001$) ve insülin kullanan hastalarda GDM grubunda insülin kullanmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ($0,78 \pm 0,14$ ng/ml vs. $0,62 \pm 0,09$ ng) /ml, $p < .001$). Bizim çalışmamızda kız ve erkek bebekler arasında BNP düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (87).

Çalışmamızda fetal distress nedeniyle sezaryen ile doğumu gerçekleştirilen fetüslerin umbilikal arter NT-proBNP düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek değerde bulduk ve yaptığımız ROC analizinde çalışma grubuna göre fetal distress tanısında cut-off değerini 8,54 olarak anlamlı bulduk (AUC:0,894; CI:0,800-0,927; Sensitivite:%86; Spesifite:%57; PPD:67; NPD:83).

Literatürdeki çalışmalarda da görüldüğü gibi, vazoaaktif peptitler dolaşım ve renal sistemin etkilenmesi ile salınan ve çeşitli faktörler ile yükselen durumları göstermektedir. Bizim çalışmamızda, stresin ortaya çıkardığı hipoksi ve asidoz durumu nedeniyle yenidoğanlarda artmış olarak gözlenen NT-proBNP değerinin literatürdeki veriler ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Bu durumda fetal distressin meydana getirdiği değişikliklere bağlı olarak NT-proBNP düzeylerindeki artış, fetal mortalite ve morbidite için haberci olabilir.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın tersiyer bir referans merkezinde yapılmış olması önemli bir limitasyon iken, çalışma yapılan bölge itibari ile elde edilen sonuçların tüm ülkeye uyarlanabilmesi de önemli ve güçlü bir avantajdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda 70 fetal distress saptanan gebe takip edildi, bu gebelerde artmış erken membran rüptürü, sürmatür gebelik saptandı. Fetal asidozun anlamlı olarak arttığı saptandı. Baz açığında artış olduğu görülürken, parsiyel oksijen düzeylerinde anlamlı ölçüde düşüş izlendi. Fetal distress vakalarında NT-proBNP düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı.

Gebelik ve fetüsün gelişimi birçok faktörden etkilenen kompleks bir durumdur. Fetal distress durumu sonrasında açığa çıkan faktörler etkisiyle NT-proBNP düzeylerinde artış saptanmıştır ve bu nedenle NT-proBNP'nin fetal morbidite ve mortalite yönünden önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçların teyit edilmesi için daha fazla sayıda katılımcı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(6):1421-5.
2. Zhu M, Liu L. Fetal Heart Rate Extraction Based on Wavelet Transform to Prevent Fetal Distress In Utero. *J Healthc Eng.* 2021;2021:7608785.
3. Hofmeyr GJ, Kulier R. Operative versus conservative management for 'fetal distress' in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(6):CD001065.
4. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8).
5. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(7):286-9.
6. Usuda D, Sangen R, Hashimoto Y, Muranaka E, Iinuma Y, Kanda T. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010440.
7. Cunningham FG. Williams obstetrics. 24th edition. ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2014. xviii, 1358 pages p.
8. Weiner E, Bar J, Fainstein N, Schreiber L, Ben-Haroush A, Kovo M. Intraoperative findings, placental assessment and neonatal outcome in emergent cesarean deliveries for non-reassuring fetal heart rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:103-7.
9. Everett TR, Peebles DM. Antenatal tests of fetal wellbeing. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(3):138-43.
10. Leung TY, Lao TT. Timing of caesarean section according to urgency. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(2):251-67.
11. Martin CB, Jr. Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol.* 2008;32(4):239-42.
12. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta.* 1997;18(8):613-21.
13. Omo-Aghoja L. Maternal and fetal Acid-base chemistry: a major determinant of perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(1):8-17.
14. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for Postgraduates. 6 ed. Edmonds K, editor: Wiley-Blackwell; 1999.
15. Vannuccini S, Bocchi, C., Severi, F.M., Petraglia, F. Diagnosis of Fetal Distress. In: Buonocore G, Bracci, R., Weindling, , editor. *Neonatology*: Springer; 2016.
16. Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int J Pediatr.* 2010;2010:401323.
17. Lear CA, Galinsky R, Wassink G, Yamaguchi K, Davidson JO, Westgate JA, et al. The myths and physiology surrounding intrapartum decelerations: the critical role of the peripheral chemoreflex. *J Physiol.* 2016;594(17):4711-25.
18. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(1):CD000038.

19. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):192-202.
20. Peter A Gearhart. Ultrasonography in Biophysical Profile: Medscape; 2019 [Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/405454-overview>.
21. Neglen P, Raju S. A rational approach to detection of significant reflux with duplex Doppler scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg.* 1993;17(3):590-5.
22. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum.* 2000;36:197-202.
23. Baptista Sincos APW, Mazzeo A, Sincos IR, Coelho Neto F, Wolosker N, Aun R, et al. Duplex scan and histologic assessment of acute renal injury in a kidney-kidney crosstalk swine experimental model. *J Vasc Surg.* 2018;68(2):588-95.
24. Cheung ME, Singh V, Firstenberg MS. Duplex Ultrasound. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Vikramjeet Singh declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Michael Firstenberg declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
25. Tomory M. Umbilical Artery Doppler 2021 [Available from: <https://sonographictendencies.com/2021/09/25/umbilical-artery-doppler/>.
26. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications C, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):300-8.
27. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med.* 2005;24(5):697-702.
28. Kauffmann T, Silberman M. Fetal Monitoring. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Silberman declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
29. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2008;37(5):510-5.
30. Şebnem ÖZYER ŞÖ, Rifat Taner AKSOY, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN. Intrapartum Fetal Kalp Hızı Değerlendirmesi. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2017;14(3):133-7.
31. Bloom SL, Spong CY, Thom E, Varner MW, Rouse DJ, Weininger S, et al. Fetal pulse oximetry and cesarean delivery. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2195-202.
32. Freeman RK, T.J. Garite , M. Nageotte,. Fetal Heart Rate Monitoring: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
33. Simon LV, Hashmi MF, Bragg BN. APGAR Score. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Muhammad Hashmi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Bradley Bragg declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
34. Ayrapetyan M, Talekar K, Schwabenbauer K, Carola D, Solarin K, McElwee D, et al. Apgar Scores at 10 Minutes and Outcomes in Term and Late Preterm Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Cooling Era. *Am J Perinatol.* 2019;36(5):545-54.

35. Yeagle KP, O'Brien JM, Curtin WM, Ural SH. Are gestational and type II diabetes mellitus associated with the Apgar scores of full-term neonates? *Int J Womens Health*. 2018;10:603-7.
36. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):896-901.
37. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F430-4.
38. James LS, Weisbrot IM, Prince CE, Holaday DA, Apgar V. The acid-base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration. *J Pediatr*. 1958;52(4):379-94.
39. Practice ACoO. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1319-22.
40. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1471.
41. Martin GC, Green RS, Holzman IR. Acidosis in newborns with nuchal cords and normal Apgar scores. *J Perinatol*. 2005;25(3):162-5.
42. Hafstrom M, Ehnberg S, Blad S, Noren H, Renman C, Rosen KG, et al. Developmental outcome at 6.5 years after acidosis in term newborns: a population-based study. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1501-7.
43. Lavrijsen SW, Uiterwaal CS, Stigter RH, de Vries LS, Visser GH, Groenendaal F. Severe umbilical cord acidemia and neurological outcome in preterm and full-term neonates. *Biol Neonate*. 2005;88(1):27-34.
44. Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics*. 1996;97(4):456-62.
45. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):2021-8.
46. Weiner CP, Sipes SL, Wenstrom K. The effect of fetal age upon normal fetal laboratory values and venous pressure. *Obstet Gynecol*. 1992;79(5 (Pt 1)):713-8.
47. Thorp JA, Trobough T, Evans R, Hedrick J, Yeast JD. The effect of maternal oxygen administration during the second stage of labor on umbilical cord blood gas values: a randomized controlled prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):465-74.
48. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP, Rogers MS. Effects of high inspired oxygen fraction during elective caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Br J Anaesth*. 2002;88(1):18-23.
49. Piggott SE, Bogod DG, Rosen M, Rees GA, Harmer M. Isoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen for caesarean section. *Br J Anaesth*. 1990;65(3):325-9.
50. Revathy Natesan S. Routine measurements of cord arterial blood lactate levels in infants delivering at term and prediction of neonatal outcome. *Med J Malaysia*. 2016;71(3):131-3.
51. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357-68.

52. Santos-Araujo C, Leite-Moreira A, Pestana M. Clinical value of natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2015;35(3):227-33.
53. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25.
54. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-60.
55. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S81-3.
56. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, Schmitt C, Brun-Ney D, Benoit MO, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Biomed Pharmacother*. 2005;59(1-2):20-4.
57. Schulz S, Waldman SA. The guanylyl cyclase family of natriuretic peptide receptors. *Vitam Horm*. 1999;57:123-51.
58. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698-717.
59. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocr J*. 2010;57(7):555-65.
60. Doust J, Lehman R, Glasziou P. The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Physician*. 2006;74(11):1893-8.
61. Kuwahara K, Nakagawa Y, Nishikimi T. Cutting Edge of Brain Natriuretic Peptide (BNP) Research - The Diversity of BNP Immunoreactivity and Its Clinical Relevance. *Circ J*. 2018;82(10):2455-61.
62. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl):S17-27.
63. Troughton RW, Richards AM. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):216-25.
64. Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1341-6.
65. Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, Suzuki N, Ito M. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14).
66. Bae JY, Seong WJ. Umbilical arterial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preeclampsia, fetal growth restriction, preterm birth and fetal distress. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(3):393-6.
67. Bektaş E. Hastanemiz Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Normal Doğum Ve Sezaryen Tercih Ve Nedenleri İle İlgili Anket Çalışması. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2008.
68. Karaahmetoğlu N. Yüksek Riskli Ve Düşük Riskli Gebelerde Prenatal Bağlanma Düzeyinin Belirlenmesi. İstanbul: Medipol Üniversitesi; 2021.
69. Jadhav PT, Jadhav R, Jadhav K, Naidu T, Mundewadi JV, Tikare N. Use of Doppler indices in prediction of Acute Fetal Hypoxia – Proposed Staging System. *Al Am een J Med Sci* 2017;10(1): 21-31.
70. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Influence of parity on fetal hemodynamics and amniotic fluid volume at term. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2014;44(6):688-692.

71. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):e39-e51.
72. Addisu D, Melkie A, Biru S. Prevalence of Preterm Premature Rupture of Membrane and Its Associated Factors among Pregnant Women Admitted in Debre Tabor General Hospital, North West Ethiopia: Institutional-Based Cross-Sectional Study. *Obstet Gynecol Int.* 2020;2020:4034680.
73. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1139-40.
74. Galal M, Symonds I, Murray H, Petraglia F, Smith R. Postterm pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2012;4(3):175-87.
75. Ranjbar A, Mehrnoush V, Darsareh F, Pariafsay F, Shirzadfardjahromi M, Shekari M. The Incidence and Outcomes of Late-Term Pregnancy. *Cureus.* 2023;15(1):e33550.
76. Eser Sefik Özyürek CC, Tülay Kara. Can fetal distress and neonatal intensive care requirement be predicted for small for gestational age fetuses? *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2006;7(3):191-4.
77. Bobrow CS, Soothill PW. Causes and consequences of fetal acidosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):F246-9.
78. W. D. Normal pregnancy: Physiology and endocrinology. In: DK E, editor. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynecology for Postgraduates.* 6 ed. United Kingdom, London: Blackwell Sciences Ltd; 1999. p. 76–90.
79. Lee KH. Foetal acid-base status in clinical foetal distress and high risk cases. *Postgrad Med J.* 1972;48(556):91-4.
80. Debdas A, Chowdhury NN. Fetal distress and pH value of umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;107(7):1044-6.
81. Bligard KH, Cameo T, McCallum KN, Rubin A, Rimsza RR, Cahill AG, et al. The association of fetal acidemia with adverse neonatal outcomes at time of scheduled cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):265 e1- e8.
82. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev.* 1992;44(4):479-602.
83. Tsukahara H, Sekine K, Miura M, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, et al. Vasoactive and natriuretic mediators in umbilical cord blood: a report of our observation and review of the literature. *Early Hum Dev.* 2002;69(1-2):57-64.
84. Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, Okagaki A, Inamori K, Ihara Y, et al. Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress. *Biol Neonate.* 1993;64(1):18-25.
85. Vijlbrief D, Benders, M., Kemperman, H. B-Type Natriuretic Peptide as Biomarker of Fetal Cardiovascular Distress. *Pediatr Res.* 2011;70:236.
86. Yadav V, Deka D, Aparna S, Dadhwal V. NT-proBNP: A Useful Biochemical Marker for Prognosis in Rh-Isoimmunized Pregnancies. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(Suppl 2):128-32.
87. Bayman MG, İnal ZÖ, Hayiroğlu F, Öztürk EN, Gezginç K. Foetal umbilical cord brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in pregnancy with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul;42(5):1097-1102. doi: 10.1080/01443615.2021.2006159. Epub 2022 Jan 6.