

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

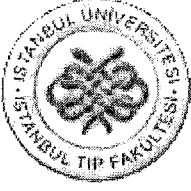
DEĞİŞİK GESTASYON HAFTALARINDAKİ PREEKLAMPTİK
ANNE BEBEKLERİNİN KORDON KANI KARDİYAK TROPONİN T
VE PROTEİNE BAĞLI OLMAYAN DEMİR DÜZEYLERİ

Dr. Leyla KARADENİZ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ



TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asuman ÇOBAN

İSTANBUL, 2006



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 09/03/2005

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Pembe Salon

Toplantı Sayısı : 3

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Asuman Çoban'ın, üstlendiği Uzm.Dr.Leyla Karadeniz'in yürüteceği 2005/83 no'lu "Değişik gestasyon haftasındaki preeklampatik anne bebeklerinin kordon kanında kadiyak troponin T (cTnT) ve proteine bağlı olmayan demir (NPB) düzeylerinin karşılaştırılması" başlıklı ilaçsız tanımlayıcı tez çalışması 09.03.2005 tarihli,03 sayılı toplantımızda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü,uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Yaman TEKANT

Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. Aykan CANBERK

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Berrin UMMAN

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr. Beyhan ÖMER

Biyokimya A.D

Prof.Dr. Cahide GÖKKUŞU

Biokimya A.D

Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ

Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Koray ACARLI

Genel Cerrahi A.D

Prof.Dr. Mübeccel DEMİRKOL

Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM

Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN

Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP

I.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Selim BADUR

Mikrobiyoloji ve Kli.Mik. A.D

Prof.Dr. Veli UYSAL

Patoloji A.D

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalında geçirdiğim yan dal uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen, İTF Neonatoloji Bilim Dalı başkanı değerli hocam Sayın Prof Dr. Gülay Can'a,

bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof Dr. Türkan Ertuğrul başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

tezimin planlanması ve hazırlanması sürecinde yol gösterici olarak desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli fikirleri ile çalışmayı yönlendiren tez danışmanım Sayın Prof Dr. Asuman Çoban'a,

uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Sayın Prof Dr. Zeynep İnce'ye, destekleri için Sayın Prof Dr. Türkan Dağoğlu'na,

tez çalışmam sırasında serumların ayrılması ve saklanması aşamalarında özverili yardımlarını esirgemeyen başta Sayın Prof Dr. Ümit Türkoğlu olmak üzere İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

yardımlarından dolayı İTF Perinatoloji ekibi ve Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi doğumhane çalışanlarına, uzmanlık eğitim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma,

çalışmanın bütçesini karşılayan İstanbul Üniversitesi Araştırma fonuna, ve

bütün eğitimim boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak gösterdikleri sonsuz sabır için aileme teşekkür ederim.

Dr. Leyla Karadeniz

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
TABLolar ve ŞEKİLLER	V
ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Perinatal Asfiksi	3
2.2. Asfiksi Göstergeleri	5
2.2.1. Asidoz	6
2.2.2. Baz Açığı	7
2.2.3. Apgar Skorlaması	8
2.2.4. Fetal Kalp Hızı	9
2.2.5. Nörolojik Bulgular	10
2.2.6. Çoklu Organ Tutulumu	10
2.3. Perinatal Asfiksi ve Beyin Hasarı	11
2.3.1. Hücre İçi Kalsiyum Birikmesi	13
2.3.2. Serbest oksijen Radikalleri	14
2.3.3. Proteine Bağlı Olmayan Demir (Serbest Demir)	15
2.3.4. Eksitatör Aminoasitler	16
2.3.5. Nitrik Oksit (NO)	18
2.3.6. Proinflamatuvar Sitokinler	18
2.3.7. Biyoaktif Lipidler ve İlişkili Mediyatörler	19
2.3.8. Mitokondriyal Disfonksiyon	19
2.3.9. Trofik Faktörler	19
2.3.10. Apoptoz ve Nekroz	20
2.4. Perinatal Asfiksidede Klinik Bulgular	24

2.5. Perinatal Asfiksi ve Miyokard	26
2.5.1. Kardiyak Doku Hasarının Saptanmasında Kullanılan Biyokimyasal Testler	27
2.5.1.1. Kreatinin Kinaz ve İzoenzimleri	27
2.5.1.2. Laktat Dehidrogenaz İzoenzimleri	27
2.5.1.3. Miyogloblin	28
2.5.1.4. Kardiyak Troponinler	28
2.5.2. Çocuklarda Kardiyak Troponinlerin Kullanımı	30
2.5.3. Yenidoğanlarda Kardiyak Troponinlerin Kullanımı	30
2.5.4. Preeklampitik Anne Bebeklerinde Kardiyak Troponin T'nin Tanısal Değeri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubu	
3.2. Kordon Kanının Alınması	34
3.3. Kan Gazı Analizi	34
3.4. Kardiyak Troponin T Ölçümü	34
3.5. Proteine Bağlı Olmayan Demir (Serbest Demir) Ölçümü	34
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	
8.1. Ek-1 Hasta Bilgi Formu	67
8.2. Ek-2 Serum cTnT ve Plazma NPBI Sonuçları	68
11. ÖZGEÇMİŞ	69
10. ETİK KURUL ONAYI	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BFP	Biyofizik Profil
CK	Kreatin Kinaz
CK-MB	Kreatin Kinaz MB izoenzimi
CK-BB	Kreatin Kinaz BB izoenzimi
cTnT	Kardiyak Troponin T
EAA	Eksitatör Aminoasitler
HİE	Hipoksik İskemik Ensefalopati
KST	Kontraksiyon Stres Test
LDH	Laktat Dehidrogenaz
NST	Nonstres Test
NO	Nitrik Oksit
NPBI	"Non Protein Bound Iron" - Proteine bağlı olmayan demir
PAF	"Platelet Activating Factor" - Trombosit aktive edici faktör
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SGA	"Small for Gestational Age"- Gestasyon süresine göre düşük tartılı
TTN	"Transient Tachypne of Newborn" – Yenidoğanın geçici taşipnesi

TABLolar ve ŞEKİLLER

Sayfa No

Tablo 1.	Perinatal asfikside antepartum, intrapartum ve postpartum risk faktörleri	3
Tablo 2.	Fetusun antepartum değeriendirilmesi	4
Tablo 3.	Perinatal asfiksi kriterleri	5
Tablo 4.	Apgar Skorlaması	8
Tablo 5.	Perinatal asfiksinin sistemler üzerine etkileri	11
Tablo 6.	Hipoksinin karbonhidrat ve enerji metabolizması üzerine etkileri	12
Tablo 7.	Hipoksik iskemide beyin hasarını azaltan veya önleyen yaklaşımlar	23
Tablo 8.	Hipoksik iskemik ensefalopatide klinik sınıflama	25
Tablo 9.	Grupların demografik özellikleri	36
Tablo 10.	Grupların Apgar skorları, kan gazı pH ve baz açığı sonuçları	41
Tablo 11.	Grupların postnatal klinik özellikleri	41
Tablo 12.	Grupların serum cTnT düzeyleri ve ortalama plazma NPBI sonuçları	43
Tablo 13.	Gruplardaki preterm ve term bebeklerin serum cTnT düzeyleri	45
Tablo 14.	Gruplardaki preterm ve term bebeklerin ortalama plazma NPBI düzeyleri	45
Tablo 15.	Grupların serum cTnT düzeylerine göre plazma NPBI ortalamaları	46
Tablo 16.	Grup I'de cTnT düzeyi 0.03 ng/ml'den yüksek olan bebeklere ilişkin karşılaştırmalar	47
Şekil 1.	Sekonder nöronal ölüm şeması	13
Şekil 2.	Hipoksik iskemik hasar sırasında eikosanoid sentezi ve SOR oluşumu	14
Şekil 3.	Hipoksik iskemide ksantin sentezi ve SOR oluşumu	14
Şekil 4.	Eksitatör aminoasit reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ve sonuçları	17
Şekil 5.	Apopitotik ölüm mekanizması	21
Şekil 6.	Troponin molekülü	28
Şekil 7.	Gruplara göre gebelik haftası dağılımı	37
Şekil 8.	Gruplara göre doğum ağırlığı dağılımı	38
Şekil 9.	Gruplara göre doğum şeklinin dağılımı	38
Şekil 10.	Gruplara göre preterm bebek sayısının dağılımı	39
Şekil 11.	Gruplara göre 5. dakika Apgar skorlarının dağılımı	40
Şekil 12.	Gruplara göre solunum sıkıntısı dağılımı	42
Şekil 13.	Gruplara göre serum cTnT dağılımı	44
Şekil 14.	Gruplara göre plazma NPBI dağılımı	44

ÖZET

”Değişik gestasyon haftalarındaki preeklampitik anne bebeklerinin kordon kanı kardiyak troponin T ve proteine bağlı olmayan demir düzeyleri”

GİRİŞ: Günümüzde asfiksiyi tanımlamak için kullanılan göstergeler ve bunların nörolojik sekelleri öngörmedeki değeri sınırlıdır. Son yıllarda hipoksik yenidoğanlardaki yüksek proteine bağlı olmayan demir düzeyinin (NPBI), artmış serbest radikal yapımının ve perinatal beyin hasarının indirekt göstergesi olduğu vurgulanmaktadır. Hipoksik yenidoğanlarda kardiyovasküler sistemde de hipoksinin olumsuz etkileri görülmektedir. Diğer biyokimyasal testlerle kıyaslandığında, kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak hasarın oldukça duyarlı ve özgül göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle preeklampitik anne bebeklerindeki azalmış uteroplasental kan akımının intrauterin asfiksiye neden olabileceği bilinmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmada; farklı gestasyon haftasındaki preeklampitik ve preeklampitik olmayan anne bebeklerinde, kordon kanı serum cTnT ve plazma NPBI düzeyleri ile antenatal ve postnatal özellikler arasında ilişkinin olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ YÖNTEM: Çalışma, Mart 2005 - Şubat 2006 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Kliniği ve Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde 50’si preeklampitik (çalışma grubu), 50’si preklampitik olmayan sağlıklı annelerden (kontrol grubu) doğan değişik gestasyon haftalarındaki (dağılım 28 – 42 hafta) 100 yenidoğanda yapılmıştır. Bebeklerin kordon kanında serum cTnT, plazma NPBI düzeyleri ve kan gazı bakılmıştır.

BULGULAR: Serum cTnT düzeyinin ≥ 0.03 ng/ml olma oranlarına göre değerlendirilme yapıldığında çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p < 0.05$). Çalışma grubundaki bebeklerin % 48’inin serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml iken, kontrol grubunda bu oran % 24 bulunmuştur. Yüksek serum cTnT düzeyi ile; beşinci dakika Apgar skoru, kordon kan gazı pH’sı ve baz açığı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ortalama plazma NPBI düzeyleri çalışma grubunda 2.02 ± 1.47 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 2.98 ± 1.44 $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel olarak çalışma grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. ($p < 0.01$). Preterm ve term bebeklerin arasında serum cTnT ve plazma NPBI düzeylerinin farklı olmadığı saptanmamıştır.

SONUÇ: Kronik uteroplasental yetmezliğin olduğu preeklampitik anne bebeklerinde kardiyak tutulum sonucunda cTnT artarken, fetal serebral koruyucu mekanizmaların kronik hipoksik durumlarda serebral etkilenmeyi önlediği ve NPBI düzeylerinin artmadığı bulunmuştur.

ABSTRACT

"Non protein bound iron and cardiac troponin T levels in cord blood of neonates with different gestational ages born to pre-eclamptic mothers "

BACKGROUND: The indicators used to describe asphyxia and the value of them in predicting neurological handicaps is limited. In recent years, high levels of non protein bound iron (NPBI) in hypoxic newborns have been shown to be the indirect indicator for increased free radical production and perinatal brain damage. The negative effects of hypoxia are also seen in cardiovascular systems of hypoxic newborns. When compared to other biochemical tests, cardiac troponin T (cTnT) is accepted as a sensitive and specific indicator for cardiac damage. It is known that , reduced uteroplacental blood flow in babies of pre-eclamptic mothers may cause intrauterine asphyxia.

AIM: The purpose of this study is to measure cTnT, NPBI and blood gas levels in cord blood of neonates with different gestational ages born to pre-eclamptic and non pre-eclamptic mothers, and to compare the results to antenatal and postnatal clinical features.

METHOD: The study included 100 neonates with different gestational ages (28-42 weeks), of which 50 babies are born to pre-eclamptic mothers (study group) and 50 babies to non pre-eclamptic healthy mothers (control group) at Istanbul Medical Faculty and Zeynep Kamil Maternity and Children's Research Hospital between March 2005 and February 2006. Serum cTnT, plasma NPBI and blood gas in cord blood of neonates were measured.

RESULTS: Serum cTnT levels are statistically significantly higher in the study group ($p < 0.05$) with a cut off level of ≥ 0.03 ng/ ml. While serum cTnT level is ≥ 0.03 ng/ ml in 48 % of neonates in the study group, it is found that the ratio is 24 % in the control group. There was no relation between serum cTnT, five minute Apgar scores, cord blood gas pH and base deficit. The mean plasma NPBI level is lower in the study group (2.02 ± 1.47 $\mu\text{mol/L}$) than in the control group (2.98 ± 1.44 $\mu\text{mol/L}$) ($p < 0.01$). The difference between serum cTnT and plasma NPBI levels of term and preterm babies were not statistically significant.

CONCLUSION: It is observed that cTnT increases as a result of cardiac damage in babies born to pre-eclamptic mothers with chronic uteroplacental deficiency, however the fetal cerebral protective mechanisms seem to prevent cerebral effect in cases of chronic hypoxia thereby resulting in low NPBI levels.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Asfiksi, fetal veya neonatal gaz alışverişini bozan koşulların yol açtığı, hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği patolojik bir durumdur. Asfiktik uyarı sonucunda dokulara oksijen iletimi bozulmakta, perfüzyonun da bozulması ile hipoksik- iskemik hasar oluşmaktadır. (1,2). Perinatoloji alanındaki önemli gelişmelere rağmen asfiksi, serebral felcin (serebral palsi) en önemli nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir (3). Perinatal asfiksinin göstergeleri arasında fetal distres bulguları, asidoz, düşük APGAR skoru, hipoksik iskemik ensefalopati bulguları ve çoklu organ tutulumu sayılabilir (2).

Son yıllarda özellikle patogeneze yönelik çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında yeni tanı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlar arasında laktat, laktat dehidrogenaz, hidrosibütirat dehidrogenaz, hipoksantin, kreatin kinazın beyine spesifik izoenzimi (CK-BB), nöron spesifik enolaz (NSE), protein S100, endotelin 1, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve sitokinler sayılabilir. Ancak her birinin öneminin ve prognostik değerinin farklı çalışmalarda değiştiği görülmektedir. Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllük oranlarını değerlendirebilmek için çok uzun süreli takipler gerekmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, perinatal asfiksi varlığında kordon kanında proteine bağlı olmayan demirin arttığı (NPBI) ve bunun da intrauterin asfikside anlamlı bir prognostik gösterge olabileceği gösterilmiştir (4).

Normal koşullarda mitokondriyal elektron transportunun yan ürünü olarak serbest oksijen radikalleri oluşmakta, bu ürünler anti-oksidan moleküllerle girdikleri reaksiyon sonucunda parçalanmaktadırlar. İmmatür beyinde ise antioksidanların bazal aktivitesi düşük olduğundan oksidan hasar eğilimi artmaktadır. Hipoksik uyarı serbest oksijen radikal yapımını artırır. Bunlar hızlı büyümekte olan yenidoğan beyni için önemli derecede hasar verici etkiye sahiptirler (1,4,5). Son çalışmalarda hipoksik yenidoğanlardaki yüksek NPBI düzeyinin, artmış serbest radikal yapımının ve perinatal beyin hasarının indirekt göstergesi olduğu vurgulanmaktadır (6,7). Buonocore ve ark. (4) 2003 yılında yayınladıkları, 384 yenidoğanı içeren çalışmada plazma NPBI düzeyinin nörolojik prognozu belirlemede, en iyi erken öngörü göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma yüksek konsantrasyonlar için %100 duyarlılık ve özgüllük oranı vermektedir.

Perinatal hipoksiye maruz kalan olguların büyük çoğunluğunda beyin dışındaki diğer organlarda etkilenmiştir. Kardiyovasküler sistemde de hipoksinin olumsuz etkileri görülmektedir. Ortaya çıkabilecek klinik tablolar, disritmiye bağlı hafif kalp yetmezliğinden, kardiyovasküler kollapsa kadar değişebilen geniş bir spektruma sahiptir (8,9). Miyokard zedelenmesinin biyokimyasal göstergeleri arasında kreatinin kinaz ve izoenzimleri (özellikle CK-MB), miyoglobin, miyozin fragmanları, laktat dehidrogenaz ve troponinler yer almaktadır (10).

Troponin kas kasılmasında rol oynayan bir protein olup troponin T, troponin I, troponin C olmak üzere üç alt birimden oluşmaktadır. Diğer biyokimyasal testlerle kıyaslandığında, kardiyak troponin T (cTnT), kardiyomiyosit nekrozunun oldukça duyarlı ve özgül göstergesi olarak kabul edilmektedir.(11). Miyokard zedelenmesini takiben ilk 3-4 saat içinde serum cTnT düzeyi yükselmeye başlar, 18-24 saatte en yüksek düzeyine ulaşır. Ancak serum düzeyindeki düşme 10 gün gibi daha uzun sürede olur. Bu özellik miyokard zedelenmesi için geç tanısal bir belirleyici olarak da kullanılabilmesini sağlamıştır (12). Yenidoğanlarda cTnT ile yapılmış çalışmalar sınırlıdır (13-15). Moller ve ark. (16) asfiktik yenidoğan bebeklerde yaptığı bir çalışmada, miyokard zedelenmesi tanısının konulmasında, cTnT'nin yararlı bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca asfiksi ve kardiyovasküler etkilenmeyi saptamada CK-MB'ye göre daha değerli olduğu belirtilmiştir.

Preeklampitik annelerin bebeklerinde azalmış uteroplasental kan akımının intrauterin hipoksiye neden olabileceği bilinmektedir. Bu bebeklerde yüksek düzeylerdeki cTnT'nin kardiyak açıdan riski işaret ettiği bildirilmiştir (17). Ancak bunlarda NPBI düzeylerinin nasıl etkilendiğini gösteren yayınlanmış çalışma yoktur.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında bu çalışmada; farklı gestasyon haftalarındaki preeklampitik olan (çalışma grubu), ve preeklampitik olmayan (kontrol grubu) anne bebeklerinin kordon kanlarında cTnT ve NPBI düzeylerini ölçülüp, kordon kan gazı bakarak, sonuçları gestasyon yaşı, cinsiyet, annenin hastalık durumu, bebeğin klinik bulgularına göre incelemek, kan gazı, yüksek cTnT düzeyleri ve yüksek NPBI düzeyleri arasında ilişkinin olup olmadığının belirlemek ve yüksek NPBI düzeylerinin erken nörolojik prognozu belirlemedeki etkisini göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİNATAL ASFİKSİ

Asfiksinin kelime anlamı “nabızsızlık” olup, çok şiddetli hipokside gelişen kalp yetmezliğini ifade eder. Ancak genel olarak perinatal asfiksi, doku düzeyinde iskemi ve hipokseminin yarattığı fizyopatolojik olaylar sonucunda gelişen metabolik ve/veya solunumsal asidoz ile dolaşım yetmezliğinin oluşturduğu tablodur (2). Patogenez ile ilgili pek çok yeni bilgi edinilmesine rağmen, klinik tanım için altın standart belirlenememiştir. Tanı kriterlerindeki farklılık nedeniyle sıklığı konusunda bildirilen değerler de çok değişkendir. Son yıllardaki bilimsel ve teknolojik gelişmelere rağmen insidans halen %2-10 arasında değişmekte, perinatal mortalitenin %20-50’sinden sorumlu tutulmakta, morbidite oranı ise %4-57 arasında seyretmektedir. (1,2,18,19).

Perinatal asfiksiye yol açan, fetal veya neonatal gaz alışverişini bozan 5 temel mekanizma söz konusudur (2,20).

1. Umbilikal kan dolaşımının kesintiye uğraması (kordon sarkması, dolanması vs)
2. Plasental gaz alışverişinin bozulması (ablasyo plasenta, plasenta previa)
3. Plasentanın maternal yüzünün yetersiz perfüzyonu (maternal hipo-hipertansiyon vs.)
4. Maternal oksijenizasyonda bozulma (kardiyopulmoner hastalık, derin anemi)
5. Neonatal hipoventilasyon, persistan fetal dolaşım

Etiyolojide tüm bu mekanizmaların rol oynadığı antepartum, intrapartum ve postpartum risk faktörleri sorumludur (Tablo 1).

Tablo 1. Perinatal asfikside antepartum, intrapartum ve postpartum risk faktörleri

ANTEPARTUM	İNTRAPARTUM	POSTPARTUM
Maternal nedenler	Plasenta ve kordon patolojileri	Ağır pulmoner hastalık
-Gebelik toksemisi	-Ablasyo plasenta	-Konsolide pnömoni
-Hipertansiyon	-Plasenta previa	-Pulmoner hipoplazi
-Kardiyolojik hastalık	-Kordon sarkması	-RDS
-Konvülfif hastalık	-Kordon dolanması	-Pnömotoraks
-Diyabet	Makat, diğer prezentasyon anomalileri	Doğumsal kalp hastalığı

Alkol, narkotik alışkanlığı	Sezaryen doğum	Ağır sepsis
İlaçlar (Mg, Li, Rezerpin)	Forseps, vakum doğum	Tekrarlayan apne
2.veya3.trimester kanaması	Erken membran rüptürü	Konjenital anomaliler
Anemi, izoimmünizasyon	Amniyon sıvısının mekonyumlu olması	-Diyafragma hernisi
Yaşlı primipar	Hızlı travay	-Koanal atrezi
Multiparite	Uzamış travay	-Nörolojik sorunlar
İnfeksiyon	Anneye sedatif, analjezik uygulanması	-Laringeal "web"

Fetal nedenler

- Çoğul gebelik
- Postmatür gebelik
- Prematürite
- İnrauterin büyüme geriliği
- Konjenital anomaliler
- Fetal kalp hızı ritim bozukluğu

Perinatal asfiksi, vakaların %90'ında antepartum ya da intrapartum dönemde gelişirken, %10 vakada postpartum dönemde gelişir. Nitelikli antenatal bakımının sağlanması ile görülme sıklığı büyük ölçüde azalmıştır. Fetusun sağlığının iyi değerlendirilmesi çok önemli olup (Tablo 2), fetusun hareketleri sağlığının çok iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hareket azlığında en sık neden kronik uteroplasental yetersizliktir (1,21).

Tablo 2. Fetusun antepartum değerlendirilmesi

Fetusun hareketleri (anne öyküsü ve ultrasonografi)

Fetal kalp atımlarında değişiklikler

- Nonstres test (fetusun hareketi ile)¹
- Kontraksiyon stres test (oksitosin veya meme başı uyarısı ya da spontan uterus kasılması ile)²

Fetusun biyofizik bulguları

- Hareket, kalp atım hızı³, motor yanıt, solunum, amniyotik sıvı volümü

Fetusun büyüme durumu (SGA, makrosomi yönünden)

Fetal kan akım hızı (doppler)

¹ Kalp atımlarında dakikada en az 15 artış beklenir

² Uterusta kasılma ve kalp atımlarında artış beklenir

³ Kalp atımlarının dakikada 120-160 arasında olması beklenir

Fetusun kalp atımlarındaki değişikleri değerlendirmek için en sık kullanılan test nonstres (NST) testtir. Reaktif denilen normal NST 20 dakika içerisinde en az dakikada 15 atım ve 15 saniye süren artışı belirtir. Kalp atım hızındaki bu artış fetal hareket veya akustik uyarıyla ilişkilidir. Kontraksiyon stres test (KST) veya biyofizik profil (BFP) ile daha ileri değerlendirme yapılır. KST fetal kalp atışlarının meme başı uyarılması, oksitosin veya spontan uterus kasılmalarına verdiği cevabı gösterir. On dakika içinde üç kontraksiyonu geç deselerasyon izlerse fetal sıkıntı akla gelmelidir. KST ve NST'nin çok düşük yalancı negatif oranları olsa da yüksek oranda yalancı pozitif oranları vardır. Biyofizik profil ile fetusun solunum, vücut hareketleri, tonusu, kalp atışı ve amniyon sıvı miktarı değerlendirilerek fetal sıkıntı daha kesin ve güvenli şekilde anlaşılabilir. İncelenen her parametre için iki puan verilir. Fetal biyofizik skor, kordosentezle alınan umbilikal ven pH'sı ile karşılaştırıldığında; BFP ≤ 6 değerleriyle umbilikal ven pH'sı arasında yüksek oranda direkt lineer ilişki olduğu görülmektedir. Ayrıca düşük biyofizik skor ile serebral felç gelişme sıklığı arasındaki ilişki de gösterilmiştir (22). Fetal sıkıntının belirtileri doppler incelemede; azalmış, olmayan ya da ters dönmüş fetal aort veya umbilikal arter diyastolik akım hızı olarak görülür. Oligohidramnioz, ters umbilikal arter diyastolik akım hızı ve düşük biyofizik profili olan bebekler yüksek riskli fetuslardır. (1,23).

2.2. ASFİKSİ GÖSTERGELERİ

Perinatal asfiksinin tanımlanmasında biyokimyasal ve klinik bulgulardan yararlanılmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre, göbek arter kan gazında asidoz (pH<7.00), beşinci dakikada üçden küçük APGAR skoru, hipoksik iskemik ensefalopati bulguları ve çoklu organ tutulumunun varlığı perinatal asfiksi göstergeleri olarak tanımlamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Perinatal asfiksi kriterleri

-
1. Umbilikal kord arteriyel kan gazında derin metabolik asidoz veya karışık asidoz (pH< 7.00)
 2. Apgar skorunun beşinci dakikada üçün altında olması
 3. Erken neonatal dönemde nörolojik bulguların gözlenmesi (konvülziyon, hipotoni, koma, HİE)
 4. Çoklu organ tutulumu (renal, kardiyovasküler, hematolojik vs)
-

Bu kriterlere ilave olarak fetal distres bulguları da (tekrarlayan şiddetli deselerasyonlar, atımlar arasındaki değişkenlik kaybının eşlik ettiği persistan fetal taşikardi ya da bradikardi) asfiksi tanımlamasında önemlidir. Perinatal asfiksi tanısında yol gösterici olan tüm göstergeler aşağıda incelenmiştir.

2.2.1. Asidoz

Asfiksini en önemli biyokimyasal göstergesi hem metabolik hem de respiratuvar komponenti olan derin asidozdur. Hipokseminin belirgin olduğu durumlarda fetus enerji ihtiyacını anaerobik glikoliz yoluyla karşılar ve oluşan non- volatil asitler (laktik asit gibi) kan pH'sını düşürür. Kan gazında pH'nın <7.00 olduğu durumlarda, sıklıkla karışık asidoz söz konusudur. Perinatal asfiksini biyokimyasal belirleyicilerinden en önemlilerinden biri umbilikal arteriyel kan pH değeridir. Doğum sırasındaki kasılmalar nedeniyle plasental kan akımında kesilmeler olduğundan fetus stres altına girer ve doğum eylemi ilerledikçe pH değerinde doğal bir azalma gözlenir. Klasik tanımlamalarda umbilikal arter kan pH değeri 7.20'nin altında olduğunda asidoz kabul edilirken, son yıllarda yapılan çalışmalarla farklı değerler normal sınırlar olarak kabul edilmektedir (2).

Thorp ve ark. (25) çalışmasında ortalama umbilikal arter kan pH değerinin 7.24 olduğu belirlenmiş ve 7.10 gibi daha düşük pH değerlerinin asidoz sınırı olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür. Daha yakın zamanda yayınlanan geniş serili bir çalışmada da umbilikal arter pH'sı için 2,5. persentil değerinin 7.10 olduğu bildirilmiştir (26). Diğer bazı çalışmalarda ise 7.15 ve 7.16, umbilikal arter kan pH'sı için istatistiksel olarak önemli değerler olarak seçilmiştir (27,28).

Winkler ve ark. (29) fetal asidoz ile yenidoğan morbiditesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, umbilikal kan pH'sı 7.00'nin üzerinde olan bebeklerde nörolojik bulgu ya da çoklu organ tutulumu saptanmazken, pH'nın 7.00'nin altında olan 23 bebekten ikisinde, intrapartum asfiksi ile ilişkili komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada umbilikal kan pH 'sı < 7.00 olan 129 term bebek yenidoğan döneminde incelenmiş, asidoz derecesi ile nörolojik ve sistemik bulgular arasında belirgin ilişki olduğu gözlenmiştir. Ancak bu bebeklerin % 78'inin daha sonraki nörolojik değerlendirmeleri normal bulunmuştur (30). King ve ark. (31) daha yakın zamanda yayınlanan çalışmasında da umbilikal kan pH 'sı < 7.00

olan term bebeklerin % 62'sinin, yenidoğan döneminde bir problemi olmadığı bildirilmiştir. Metabolik asidozu olan 59 bebek ile sadece respiratuvar asidozu olan 51 bebeğin, kan gazı normal olan 59 term bebekle karşılaştırıldığı bir çalışmada, ensefalopati dahil en sık komplikasyonların metabolik asidoz grubunda geliştiği belirtilmiştir (32).

Nörolojik hasar gelişiminde fetusun metabolik asidozda kalma süresinin daha önemli olduğu gösterilmiştir. Bu sürenin 1 saatten fazla olmasının major nörolojik hasar gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33).

Özet olarak 7.00-7.20 arasındaki umbilikal arter kan pH değerlerinin akut veya uzun dönem morbidite ile ilişkili olmadığı söylenebilir. Umbilikal arter kan pH değerinin 7.00'ın altında olması anlamlı asidoz olarak kabul edilse de, hipoksik hasarı tanımlamada tek başına yeterli olmadığı görülmektedir.

2.2.2. Baz Açığı

İnsan vücudunda hücresel metabolizma ile üretilen asitlerin pH üzerindeki etkisini ortadan kaldıran tampon sistemler vardır. Plazma bikarbonatı ve hemoglobin kandaki en önemli iki tampondur ve total tamponların yaklaşık % 70'ini oluşturur. Baz açığı direkt olarak ölçülmez; kan pH'sı, HCO_3 ve CO_2 değerleri üzerinden hesaplanır. Kan pH değerlerindeki değişikliklerin çok hızlı olduğu göz önünde bulundurulursa, baz açığının sadece hipoksik iskemik olayın şiddetini değil aynı zamanda süresini belirlemede de önemli olduğu söylenebilir. Normal umbilikal kan baz açığı -6.4 mEq/L ile 4mEq/L değerleri arasında değişir, üst sınırları ise -10 mEq/L ile -12 mEq/L olarak kabul edilir. Perinatal asfikside Apgar skorları ve kan gazları için yapılan pek çok çalışma sonucunda, baz açığı ile ilgili spesifik değerler elde edilememiştir, bu nedenle fetal zedelenmeyi gösterebilecek değerlere karar vermek oldukça zordur (1,2,34).

Yapılan çalışmalarda, baz açığı -10 mEq/L hatta -15 mEq/L'nin üzerinde olduğunda nörolojik sekellerin saptanmaması, anormal kabul edilen sınırların yeniden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Low ve ark. (35) -16 mEq/L'nin üzerindeki baz açığı değerlerinde orta veya ağır derecede nörolojik bulgu geliştiğini bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar perinatal asfiksiye bağlı morbiditeyi öngörmede -20 mEq/L'nin üzerindeki değerlerin kullanımını önermektedir (36).

2.2.3. Apgar Skorlaması

İlk kez 1952 yılında anestezi uzmanı Dr. Virginia Apgar tarafından tanımlanan, doğumun birinci ve beşinci dakikasında uygulanan ve bebeğin durumunu beş parametre üzerinden değerlendiren skorlama sistemidir (37). Sayısal olarak her parametre için 0-2 arasında puanlama yapılır ve sonuç toplanarak bebeğin Apgar skoru belirlenir, 7 ve üzerindeki değerler bebeğin iyi durumda olduğunu göstergesidir (Tablo 4).

Tablo 4. Apgar Skorlaması

	0	1	2
Renk	Mor-soluk	Gövde pembe, ekstremiteler mor	Tümüyle pembe
Kalp hızı	0	< 100/dk	> 100/dk
Refleks	Yanıtsız	Yüzünü buruşturma	Aksırma, öksürme
Kas tonusu	Hareketsiz	Hafif fleksiyon	Aktif hareket
Solunum	Yok	Yavaş, düzensiz	İyi, ağlıyor

Apgar skorlaması uzun süre perinatal asfiksi tanımında kullanılmış ve uzun dönem morbiditeyi öngörmede, prognostik değeri olduğu düşünülmüştür. Ancak retrospektif analizler sonucunda Apgar skorunun mortaliteyi tahmin değerinin olduğu, nörolojik prognozu belirlemede ise yetersiz kaldığı bildirilmiştir (38). Düşük Apgar skorlarının, umbilikal arter kan pH'sı veya baz açığı gibi biyokimyasal belirleyiciler ile kıyaslandığında, asfiksiyi tanımlamadaki değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (2). Ayrıca asfiksi dışında birçok neden (prematürelilik, maternal analjezi veya anestezi) Apgar skorunda düşük puana neden olmaktadır (21).

Marrin ve ark. (39) birinci dakika Apgar skorunun asidozu belirlemede düşük sensitivite ve düşük pozitif prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Doğumda asidozu olan bebeklerin % 25-75'inin Apgar skorlarının normal olduğunu belirten çalışmalar da vardır (40,41). Özellikle 20. dakikadan sonra Apgar skorunun üçün altında sebat etmesinin nörolojik sekelleri öngörmede oldukça önemli olduğu gösterilmiştir (42,43).

2.2.4. Fetal Kalp Hızı

Perinatal asfiksini tanımlamasında fetal kalp hızının kullanılması da gündeme gelmiştir. Normal sınırları 120-160/dk'dır. Fetal kalp hızı monitorizasyonunda atımlar arasında 6-25 atm/dk'lık değişkenlik gözlenebilir (beat to beat variability). Bu değişkenliğin varlığı fetusun iyi olduğunun göstergesidir (44).

Fetal taşikardinin en sık sebebi, koryoamniyonite bağlı olarak gelişen ateştir. Diğer nedenler arasında annede hipertiroidi, fetusda anemi, fetal infeksiyonlar, aritmiler ve bazı ilaçlar (atropin, beta sempatomimetikler gibi) sayılabilir. Kalp hızındaki değişkenliğin kaybolduğu **persistan fetal taşikardi**, hipoksinin bulgusu olabilir. Bu durum intrapartum ya da erken neonatal ölüm vakalarında bildirilmiştir (45).

Fetal yetmezlik bulgusunun olmadığı ve kalp atım hızında değişkenliğin eşlik ettiği **bazal bradikardi** en sık postterm bebeklerde görülür ve fetal distres bulgusu değildir. Fetal hipoksiye bağlı gelişen bazal bradikardiye ise deselerasyonlar ve kalp hızındaki değişkenliğin kaybolması eşlik eder. Bradikardi ilaca bağlı gelişen kalp blokları veya hipotermide de görülebilir (1).

Travayda uterus kasılmaları sırasında kalp atımlarında artış görülmesi (akselerasyon) fetusun sağlıklı olduğunun bir diğer belirtisidir. Uterus kasılmaları sırasında kalp hızında oluşan yavaşlamalar (deselerasyonlar) ise hipoksinin bulgusu olabilir ve üç tiptir: **Erken deselerasyonlar**, uterus kasılmalarının başlangıcında görülür ve kasılmanın doruk noktasında en belirgindir. Uterusun kasılmasının sonlanmasıyla kalp hızı bazal değerine döner. Erken deselerasyonlar basın basısına bağlı olarak kafa içi basıncının artması ve bunun sonucunda gelişen hipertansiyon ve bradikardi ile açıklanmaktadır. **Geç deselerasyonlar**, uterusun kasılmasının en yüksek olduğu noktada doruk düzeye ulaşır ve kalp hızı 30-60 sn sonra normal sınırlara döner. Geç deselerasyonlar, fetal hipoksinin bulgusu olup, annede hipotansiyon ya da uterusun aşırı kasılmasına bağlı gelişen uteroplasental yetmezlikler sonucunda oluşabilir. **Değişken deselerasyonlar** ise oldukça sık görülür. Kalp atım hızındaki yavaşlama, uterusun kasılmasından önce, sonra veya kasılma sırasında gelişebilir. Bradikardinin nedeni umbilikal korda olan basıdır ve süresi değişkendir. Periferik rezistansın artışı ve fetal hipertansiyon sonucunda, baroreseptör ve vagal sistemlerin etkisiyle bradikardi oluşur. Değişken deselerasyonlara, geç deselerasyonlar veya kalp hızındaki değişkenlikte azalmanın eklenmesi, fetal hipoksinin bulgusu olabilir (46,47).

Fetal kalp atım hızındaki anormalliklerle, nörolojik morbidite arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma vardır. Painter ve ark. (48) doğum eylemi sırasında gelişen ağır değişken ve/veya geç deselerasyonlar ile birinci yaşta bakılan düşük gelişimsel test skorları arasında korelasyon saptamışlardır. Ancak aynı çocuklar 6-9 yaş arasında yeniden değerlendirildiklerinde, pozitif korelasyonun ortadan kalktığı bulunmuştur. Bu değişiklik gelişmekte olan beyinin, hayatın erken dönemlerinde oluşan hasarların üstesinde gelebilme yeteneğine sahip olmasına bağlanmıştır (49).

2.2.5. Nörolojik Bulgular

Term bebeklerde asfiksiyi takiben gözlenen santral sinir sistemi bulguları arasında konvülziyon, apne, solunum düzensizlikleri, iritabilite, postür ve hareket bozuklukları, anormal okülomotor ya da pupiller yanıtlar, yaygın hipotoni ve fontanel gerginliği sayılabilir. Erken neonatal konvülziyonların %60'ı perinatal asfiksiye bağlıdır (50). Geç dönemde saptanabilen sekeller arasında ise serebral felç, mental retardasyon, epileptik nöbetler, işitme kaybı ve kortikal körlük sayılabilir (51).

2.2.6. Çoklu Organ Tutulumu

İskemi, hipoksi ve asidoz sonucunda nörolojik sekellerin yanı sıra diğer organ sistemlerine ait bulgularda ortaya çıkar. Çoklu organ tutulumunun nedeni fetal kardiyak atımın karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve akciğerler yerine kalp, beyin ve adrenal bezler gibi vital organlara yönlendirilmesidir. Klinik gidiş ve çoklu organ tutulumunun yaygınlığı, asfiksinin nedenine ve süresine bağlıdır. Perinatal asfiksili olguların %82'sinde bir veya birden fazla organ tutulumu vardır. En sık etkilenen sistem santral sinir sistemi olup, bunu böbrekler, kalp, akciğer, ve barsaklar izler (52,53). Tablo 5'de perinatal asfiksinin organ sistemleri üzerine olan etkileri özetlenmiştir.

Tablo 5. Perinatal asfiksinin sistemler üzerine etkileri

Santral sinir sistemi	: Neonatal konvülziyonlar, HİE, serebral ödem, geç dönem nörolojik sekeller
Solunum sistemi	: Pulmoner hipertansiyon, surfaktan yetersizliği, mekonyum aspirasyonu, akciğer ödemi veya kanama
Renal	: Oligüri, akut böbrek yetmezliği, SIADH *
Kardiyovasküler	: Triküspit yetmezliği, miyokardiyal nekroz, hipotansiyon, şok, disritmi
Metabolik	: Metabolik asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, termoregülasyonda bozulma
Gastrointestinal sistem	: Nekrotizan enterokolit, hepatik disfonksiyon
Hematolojik sistem	: Trombositopeni, polisitemi, yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu

* Uygunsuz ADH salınımı sendromu “Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion”

2.3. PERİNATAL ASFİKSİ VE BEYİN HASARI

Asfiktik uyarı sonucunda dokulara oksijen iletimi bozulmakta, perfüzyonun da bozulması ile hipoksik-iskemik hasar oluşmaktadır. Hipoksi varlığında, miyokard beyne giden kan miktarını artırarak beyni korumaya çalışır. Hipoksinin devam etmesi halinde serebral otoregülasyon bozulur ve beyin kan akımında hızlı bir azalma olur. Deneysel çalışmalar serebral iskemi (sistemik hipotansiyona sekonder) olmaksızın tek başına hipoksinin sanıldığı kadar beyin dokusunda hasara neden olmadığını göstermektedir. Yüksek enerjili fosfat depoları, özellikle ATP, hipoksi süresince korunmakta, ancak serebral iskemi gelişince doku konsantrasyonları azalmaktadır. Hipoksik iskemik beyin zedelenmesinin esas bulguları, hipoksi ile birlikte iskemi varsa ve daha çok reperfüzyon-reoksijenizasyon döneminde ortaya çıkmaktadır (3,21,54-56).

Beyin zedelenmesinde oksijen kadar glükoz eksikliği de önemlidir. Hipoksi ve iskemi sonucu karbonhidrat metabolizmasının ilgilendiren bazı biyokimyasal değişiklikler oluşur. Anaerobik koşullarda yenidoğan beyindeki glükoz ve yüksek enerjili fosfat (ATP ve fosfokreatin) depoları hızla boşalmakta ve laktat ile inorganik fosfat birikimi olmaktadır (Tablo 6) (57,58). Asfiktik yenidoğanlarda yüksek enerjili fosfatların yetersizlik derecesi ve biriken laktat miktarı, gelişen nörolojik hasarla korelasyon göstermektedir (59).

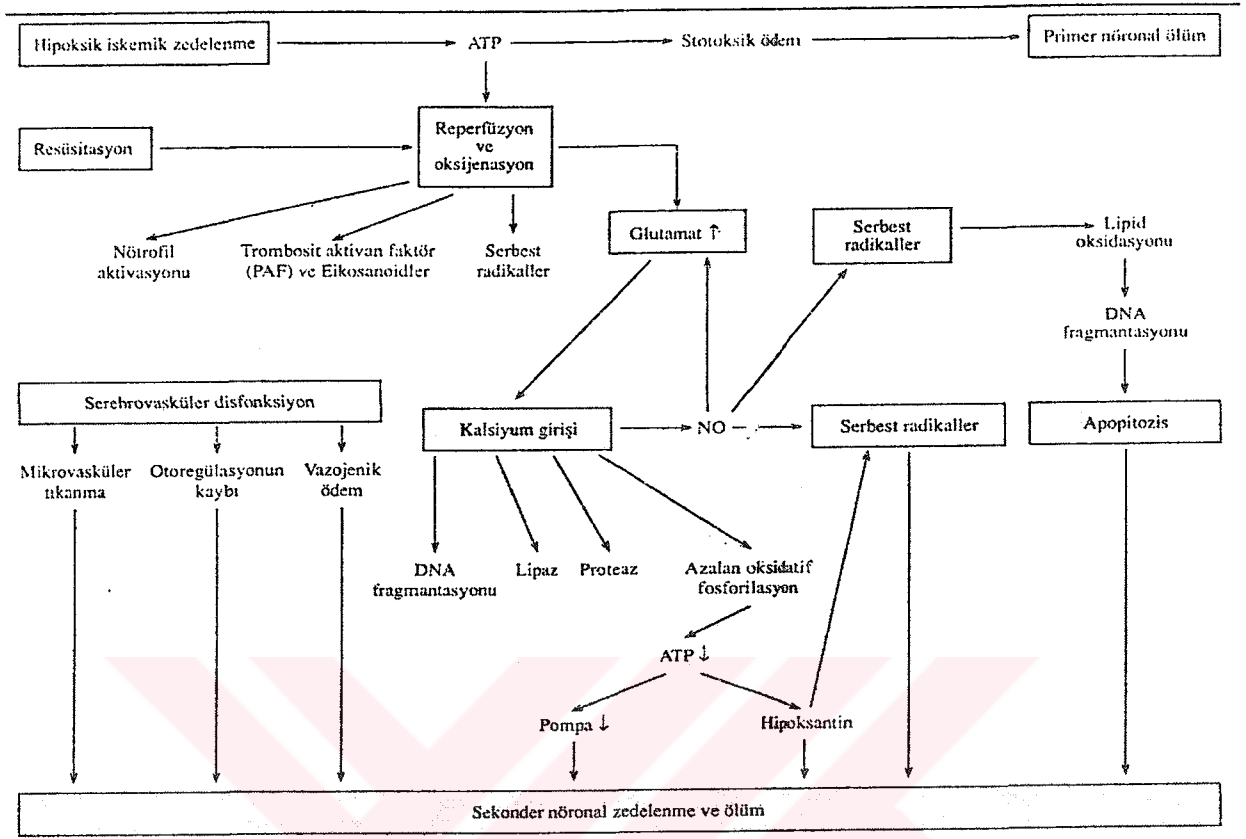
Tablo 6. Hipoksinin karbonhidrat ve enerji metabolizması üzerine etkileri

↑ Glüközün beyne girişi	↑ Laktat yapımı ve doku asidozu
↑ Glikojenoliz	↓ Fosfokreatinin
↑ Glikoliz	↓ Adenozin trifosfat (ATP)
↓ Beyin glüközu	

Laktat birikimi başlangıçta, ATP sentezini ve serebral kan akımını artırarak hipoksinin etkilerinden beyni korumaya çalışır. Ancak, laktat birikiminin artması ve ağır asidozun gelişmesi sonucunda; vasküler otonöregülasyon bozulur ve serebral perfüzyonun bozulması ile iskemik hasar oluşur, ATP depoları boşalır, artan asidoz direkt sinir hücresi hasarına ve nekroza yol açar (primer nöronal ölüm). ATP eksikliğinin önemli bir etkisi enerjiye bağlı membran polarizasyonunun devamlılığını sağlayan Na-K pompa mekanizmasının bozulmasıdır. Bu durumda K^+ hücre dışına, Na^+ ve Cl^- ise hücre içine girer, beraberinde suyun da hücre içine girmesiyle sitotoksik beyin ödemi gelişir (57).

Günümüzde asfiksideki nöron ölümünün basit enerji yetersizliği sonucu olmadığı, birçok karmaşık mekanizmanın patogeneizde rol oynadığı bilinmektedir.

Reperfüzyon ile birlikte yüksek enerjili fosfatlarda bir miktar iyileşme olsa da bunu bir iki gün sonra gecikmiş veya "ikincil" bir enerji yetersizliği izlemektedir. İkincil enerji yetmezliğin oluşumunda, glüköz ve enerji metabolizmasındaki değişikliklerin ötesinde biyokimyasal düzeydeki değişiklikler (eksitatör aminoasit birikimi, hücre içi kalsiyum artışı, fosfolipaz aktivasyonu, serbest radikal yapımı gibi) rol oynamaktadır. Bu değişiklikler sekonder nöronal ölüme neden olmaktadır (57). Şekil 1'de hipoksik iskemik hasar sonucu oluşan değişiklikler ve sekonder nöronal ölüm mekanizması özetlenmiştir. Sekonder ölüme rol oynayan biyokimyasal değişikliklere aşağıda ayrıntılı olarak değinilmiştir.



Şekil 1. Sekonder nöronal ölüm şeması

2.3.1. Hücre İçi Kalsiyum Birikmesi

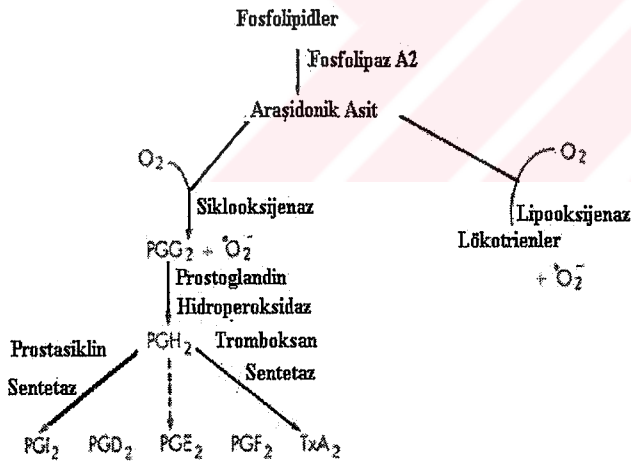
Hipoksik-iskemide intrasellüler kalsiyum artışının nedeni, enerjiye bağlı Na-Ca⁺⁺ değiştirici pompa mekanizmasının bozulması ve membran depolarizasyonuna sekonder olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasıdır. Ayrıca eksitator aminoasit reseptörlerinin ve trombosit aktive edici faktör “platelet activating factor” (PAF) reseptörünün aşırı aktivasyonu hücre dışındaki kalsiyumun içeri girişine neden olur. Kalsiyumun hücre içine girmesi hücrenin ölümüne neden olan ana olay olarak kabul edilmektedir.

Hücre içi kalsiyum; fosfolipaz aktivasyon sonucu hücre lipidlerinin yıkımına, endonükleaz aktivasyonu sonucu DNA yıkımına, proteaz aktivasyonu sonucu hücre proteinlerinin yıkımına, Ca-ATP az aktivasyonu sonucu ATP azalmasına, nörotransmitter salınımında artış sonucu daha fazla kalsiyumun hücre içine girmesine, nitrik oksit (NO) sentetaz aktivasyonu sonucu nörotoksik olan NO salınmasına neden olur. Kalsiyum ayrıca ksantin ve prostaglandin sentezi vasıtasıyla serbest oksijen radikal (SOR) oluşumuna da katkıda bulunur (5,57).

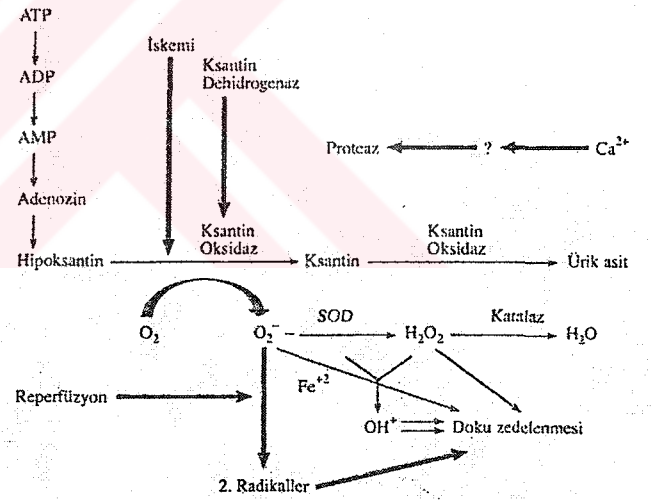
2.3.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Normal koşullarda mitokondriyal elektron transportunun yan ürünü olarak az miktarda süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Bu oksidan moleküller, enzimatik olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından, non-enzimatik olarak da alfa-tokoferol ve askorbik asit gibi antioksidan moleküllerle girdikleri reaksiyon sonucunda parçalanırlar. Süperoksit dismutaz, süperoksiti H_2O_2 'ya çevirmekte bu da katalaz veya glutatyon peroksidaz tarafından suya dönüştürülmektedir. İmmatür beyinde bu enzimlerin bazal aktivitesi düşük olduğundan oksidan hasar eğilimi artmaktadır. Özellikle beyaz cevher başta olmak üzere immatür beyinde demir konsantrasyonunun yüksek olması Fenton reaksiyonu yoluyla toksik hidroksi radikal üretimine neden olmaktadır (59).

Hipoksik iskemik hasar birkaç yoldan serbest oksijen radikal oluşumuna yol açar. Bunlar eikosanoidlerin (tromboksan, prostaglandinler, lökotrienler) sentezi, hipoksantinin oksidasyonu ve dokunun reoksijenizasyon dönemidir (Şekil 2, Şekil 3) (58).



Şekil 2. Hipoksik iskemik hasar sırasında eikosanoid sentezi ve SOR oluşumu



Şekil 3. Hipoksik iskemide ksantin sentezi ve SOR oluşumu

Serbest radikaller beyindeki membranlarda fazla miktarda bulunan çoklu doymamış serbest yağ asitlerinde (PUFA) peroksidasyona neden olurlar. Doğrudan kan-BOS engelinde geçirgenliği artırırken, dolaylı olarak nötrofil aktivasyonunu artırır ve PAF yapımını uyarırlar. Nitrik oksit ile reaksiyona girerek çok toksik olan peroksinitrit radikalini oluşturabilirler. Ayrıca DNA'da zedelenme ve proapoptotik genleri aktive ettikleri kabul edilmektedir (58). Çalışmalarda, resüsitasyonu takiben uygulanan serbest oksijen radikal temizleyicileri veya inhibitörlerinin perinatal hipoksik iskemik beyin hasarını önlediği veya şiddetini azalttığı bildirilmiştir (60-62).

2.3.3. Proteine Bağlı Olmayan Demir (Serbest Demir)

Demir hücre hasarında temel aracı olarak görev alır. Fenton reaksiyonu vasıtasıyla hidroksi radikal oluşumuna neden olur.



Bu reaksiyonda rol alan demir, transport veya depo proteinlerine bağlı olmayan serbest demirdir. Fazla demir yükü ve transferrin saturasyonuna bağlı olarak artmış serbest demir konsantrasyonunun, doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir (63). Plazma serbest demiri yenidoğan döneminde en yüksek düzeylerde (6). Yetişkin plazması serbest demir içermez. Çünkü; transferrin saturasyonu düşüktür ve plazma proteinlerindeki ferrokسيداز enzimi ile +2 değerlikli ferröz demirin, +3 değerlikli ferrik demire dönüşümü kolaylaştırılmıştır. Ferrik demir de transferrine bağlı demirdir (64). Yenidoğanlarda ise, özellikle pretermelerde, transferrin saturasyonu yüksektir. Bu durum asidoz sırasında önem taşımakta ve demirin serbestleşmesine neden olmaktadır. İn vivo çalışmalarda hipoksik fare beyinde, intrasellüler serbest demir düzeylerinin arttığı, demir ve serbest radikal yapımının artması sonucunda nöronal ölümün oluştuğu ve antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (65,66). Ayrıca hasarlı dokudaki artmış proteolitik aktivite, depo proteinlerinden demir salınımına neden olur (67).

Son yıllarda hipoksik yenidoğanlarda eritrosit ve plazmadaki artmış proteine bağlı olmayan demir konsantrasyonu, artmış serbest radikal salınımının indirekt bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (6,68). İnsan çalışmalarda da asfiksi ve asidoz varlığında proteine bağlı olmayan plazma demirinin arttığı gösterilmiştir (68-70). Özellikle farklılaşmakta olan oligodendrositler demir içerikleri fazla olduğu için serbest radikal hasarına duyarlıdır (71).

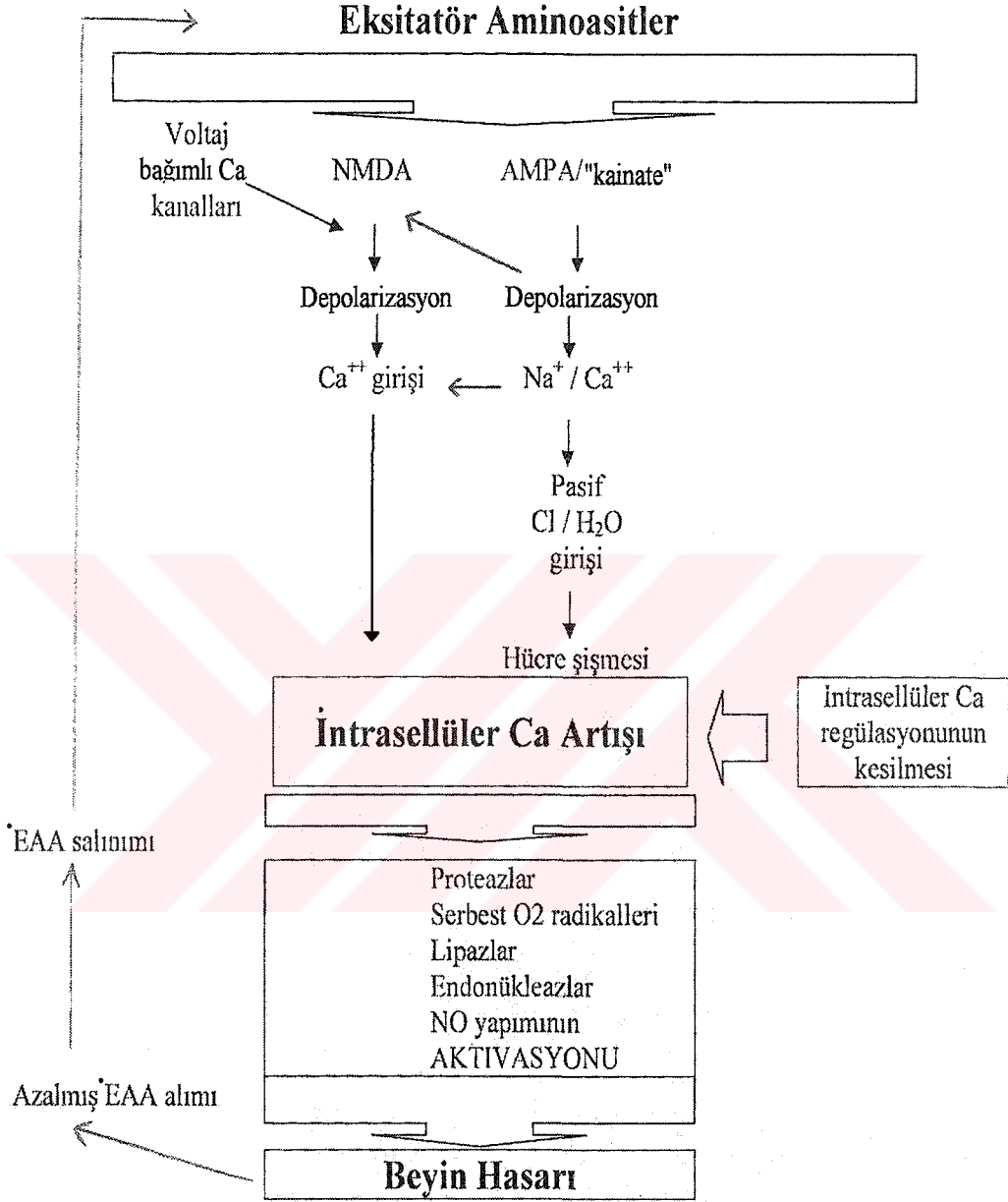
Çalışmalarda intraventricüler kanaması olan preterm bebeklerde periventricüler lökomalazi insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişkinin nedeni kanama sonucu ortaya çıkan bol miktardaki demirin serbest radikal yapımını artırarak glial hücrelerde ve oligodentrositlerde hasar oluşturmasıdır. Ayrıca transferrin ve serüloplazmin gibi demir bağlayan proteinler pretermelerde daha azdır (57,72). Buonocore ve ark. (4) 384 yenidoğanı postnatal 24. aya kadar izledikleri çalışmada, nörolojik sekel saptanan çocukların kordon kanlarındaki plazma serbest demir düzeylerinin, nörolojik gelişimi normal olanlardan belirgin oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yüksek plazma serbest demir düzeylerini beyin hasarının erken göstergesi olarak kabul etmişler, %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu belirtmişler ve intrauterin oksidatif stresi belirlemede kullanılabilecek güvenilir bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir.

Demir şelatörleri Fenton reaksiyonu ile oluşan hidroksi radikal oluşumunu azaltırlar. Son çalışmalarda demir şelasyon tedavisinin, perinatal asfiksidede nöron koruyucu olarak değerli olabileceği üzerinde durulmaktadır (57,73).

2.3.4. Eksitatör Aminoasitler

Perinatal hipoksik iskemik hasarın patogeneğinde eksitatör aminoasit reseptörlerinin aşırı aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Bu reseptörler yenidoğanın gri cevherinde yaygın olarak bulunur ve spesifik ligandlara afiniteleri ve sinyal mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. N metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksolpropionik asit (AMPA) ve "kainate" reseptörleri iyon kanalları ile bağlantılıdır yani iyonotropik reseptörlerdir. Metabotropik reseptörler ise G protein bağlantılıdır. Kalsiyumun hücre içine girmesiyle oluşan uyarı sonucunda nörondan bir eksitatör nörotransmitter olan glutamat salınır. Glutamat NMDA reseptörünü aktive ederek, postsinaptik iyon kanalı ile kalsiyumun hücre içine alınmasını sağlar.

Glutamat nörotoksitesisi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Glutamatın neden olduğu nöron ölümü iki şekilde olmaktadır. Bunlardan biri dakikalar içinde oluşan hızlı hücre ölümüdür. İyonotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile hücre içine Na^+ , Cl^- ve suyun geçişi sonucu hücre şişmesi ve parçalanması ile ölüm oluşur. İkincisi ise, saatler içinde oluşan geç hücre ölümü olup NMDA reseptör aktivasyonu ile kalsiyumun hücre içine geçişi sonucu başlayan reaksiyonlar zincirine bağlıdır (Şekil 4) (5,57).



Şekil 4. Eksitator aminoasit reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ve sonuçları

* Eksitator aminoasit

2.3.5. Nitrik Oksit (NO)

Gastrointestinal motilite, vazodilatasyon ve sinaptik nörotransmisyon gibi fizyolojik rolleri ve difüzyon kapasitesi olan bir gazdır. NO farklı 3 nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından üretilir: nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilen (iNOS). Nöronal NOS ve eNOS intrasellüler kalsiyum artışı ile aktive olur. Nöronal NOS eksitator nörotransmisyonda fizyolojik rol oynamaktadır. NMDA reseptörü aracılığı ile kalsiyumun hücre içine girişi nNOS'u uyarır. Endotelial NOS damar düz kasında gevşeme yaparken, iNOS hipoksi, sitokinler veya monosit/makrofaj/mikroglia'daki endotoksin tarafından, kalsiyumdan bağımsız olarak uyarılmakta sonuçta yüksek miktarda NO üretilmektedir. Serebral iskemi, nöron ve mikroglialar tarafından NO yapılmasını uyarılmaktadır. NO'nun birçok yan etkisi süperoksit anyonu (O_2^-) ile girdiği karşılıklı etkileşim sonucu oluşan toksik peroksinitrite ($ONOO^-$) bağlıdır. Glikolitik enzimlerin inhibisyonu, DNA hasarının ve nöronal apoptozisin indüklenmesi diğer potansiyel hasar mekanizmalarıdır. Nöronal NOS iskemi ve reperfüzyon anında NO yapımına yol açarken, iNOS sadece reperfüzyon döneminde NO yapımına katkıda bulunmaktadır (5). Nöronal formunun (nNOS) inhibisyonunun koruyucu, endotelial formunun (eNOS) inhibisyonunun ise beyin hasarını artırıcı etkisi olabileceği kabul edilmektedir (57,58).

2.3.6. Proinflamatuvar Sitokinler

Sitokinler hipoksi-iskemi gibi akut uyarılar karşısında beyinde lokal olarak üretilirler. Nöronlar, astrositler, mikroglia ve endotel üzerinden kan akımı ve ısı gibi sistemik parametreleri etkileyerek serebral hasara neden olurlar. Deneysel modellerle yapılan çalışmalarda hipoksik iskemik uyarıdan hemen sonra mikroglia aktivasyonu, beyin kan damarlarında nötrofil birikimi ve IL-1-beta ile TNF-alfa'nın arttığı gösterilmiştir. Nötropeni varlığında zedelenmenin daha az olduğu belirtilmiştir (74-76). İnsan çalışmalarında perinatal asfiksi sonrası beyin omurilik sıvısında IL-6 ve IL-8 düzeylerinin arttığı ve ensefalopatinin ağırlık derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77,78).

Epidemiyolojik veriler maternal infeksiyon ile yenidoğanın beyin hasarı arasında önemli bağlantı olduğunu göstermektedir. İnterlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör ve interferon gibi sitokinlerin amniyon sıvısı veya kandaki artmış düzeyleri perinatal beyin hasarı veya serebral palsi ile ilişkili bulunmuştur. Maternal veya fetal kaynaklı bu inflamatuvar mediyatörler immatür

kan beyin bariyerini geçerek ya doğrudan nöronları veya oligodendrogliaları hasara uğratmakta ya da bunların izleyen hipoksik-iskemiye duyarlılıklarını artırmaktadır (79).

2.3.7. Biyoaktif Lipidler ve İlişkili Mediyatörler

Lipid mediyatörler ve bunların parçalanma ürünleri serebral iskemik hasar patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Serebral iskeminin indüklediği hücre içi kalsiyum artışı fosfolipaz A₂'yi aktive ederek membranları doğrudan hasarlar, araşidonik asit ve "platelet activating factor" (PAF) gibi lipid mediyatörlerin yapımını başlatır. Postiskemik reperfüzyon sırasında oluşan SOR da membran fosfolipidleri ile reaksiyona girerek PAF benzeri aktiviteye sahip oksidize lipid formlarını oluştururlar. Bunlar da hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını artırarak, nöronlar veya mikroglialardan proinflammatuar mediyatör salınımını ve yapımını uyararak nöronal hasara katkıda bulunurlar. Perinatal asfiksiye maruz kalan term yenidoğanların plazma PAF düzeyi normale göre yüksek ve ensefalopati derecesi ile ilişkili bulunmuştur (80).

2.3.8. Mitokondriyal Disfonksiyon

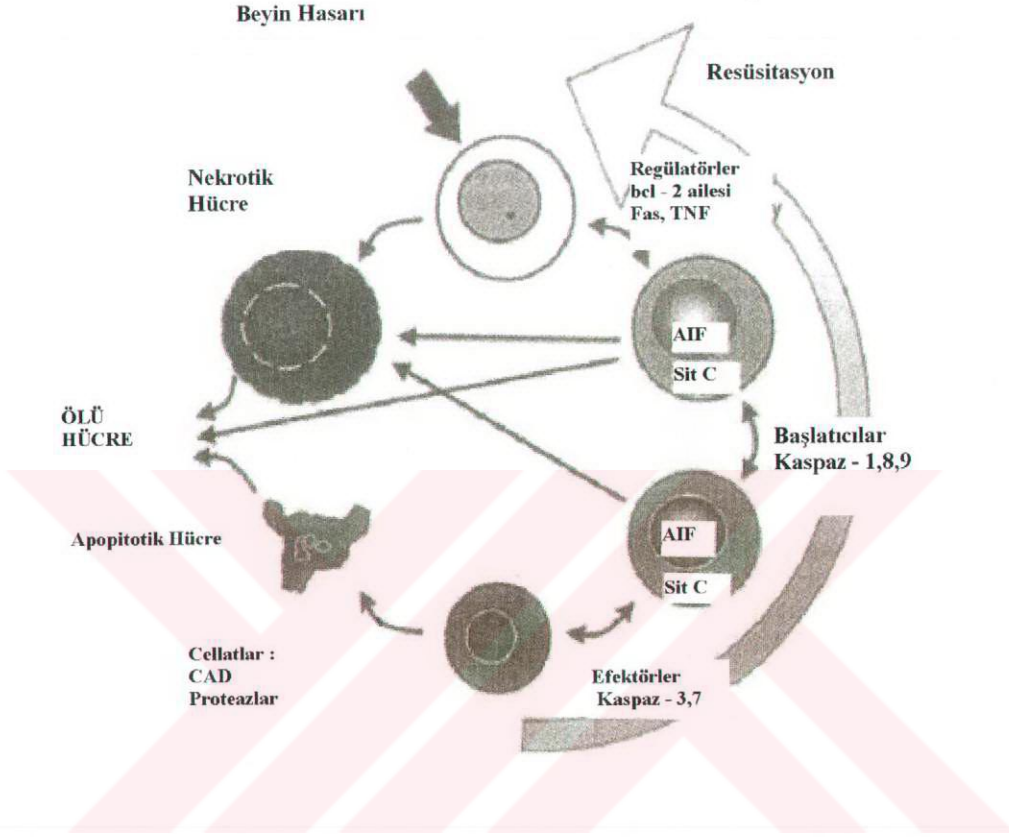
Hipoksik iskemi durumunda serbest oksijen radikalleri ve NO'nun toksik etkisine bağlı mitokondriyal disfonksiyon gelişmekte, aerobik ATP oluşumu daha da bozulmakta, iyon homeostazındaki yetersizlik sonucu hücre içi kalsiyumun artışı, eksitatör aminoasit ve NO'in aşırı yapımı ile sonuçlanan bir kısır döngü yaşanmaktadır (57).

2.3.9. Trofik Faktörler

Hipoksi-iskemiden sonra 72 saat içinde özellikle gelişmekte olan MSS'de trofik faktörler salgılanır. Transforme eden büyüme faktörü- beta 1 (TGF-1), kalsitonin gen ilişkili peptid, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2'nin (IGF-1 ve 2) düzeyleri artar. Sekonder hücre ölümünden bilinmeyen mekanizma ile bu trofik faktörlerin koruduğu düşünülmektedir. Trofik faktörler kalsiyum hemostazını iyileştirerek ve SOR'a karşı defans oluşturarak nöroprotektif rol oynamaktadırlar. Ayrıca IGF-1 apoptozu önlemekte, bFGF kalsiyumu bağlayan proteinleri ve IGF-1'in etkisini artırmaktadır (81).

2.3.10. Apoptoz ve Nekroz

Neonatal hipoksi-iskemi sonrası hücre ölümü nekroz ile sınırlı değildir. Deneysel koşullarda hipoksik iskemik immatür beyinde apoptotik ölümün morfolojik ve biyokimyasal kanıtları görülebilmektedir. Nekrotik ve apoptotik ölüm tipleri arasındaki denge uyarının ağırlık derecesi, hücre tipi, yeri ve matürasyon durumundan etkilenmektedir. Nekroz daha ağır etkilenen alanlarda, apoptoz ise daha çok hasarın kıyısındaki penumbra alanlarda gözlenir. Apoptotik ölümü nekroza ayıran birkaç önemli özellikten birincisi apoptozun normal beyin gelişimi için gerekli olan doğal, fizyolojik bir hücre ölüm şekli olmasıdır. İkincisi, apoptoz aktif bir süreç olup "caspases" denilen bir proteaz ailesinin aktivasyonuna bağlıdır. Apoptoz şelalesi farmakolojik olarak birkaç noktada bloke edilebilir. Üçüncüsü, hipoksik iskemideki apoptotik ölümün zaman süreci nekrotik ölüme göre daha yavaştır, bu durum terapötik yardım için daha uzun bir pencere dönemine olanak verir. Apoptoz, 2 yol ile aktive olur (Şekil 6), biri sitokrom C'nin mitokondriden sitoplazmaya translokasyonu (erken basamak) ve diğeri ise hücre membran ölümü reseptör aktivasyonu ile başlatılır. Transloke olan sitokrom C, ATP ile birleşince apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1) veya apoptozu başlatan faktör (AIF) ve prokaspaz-9 aktif formlarına dönüşür. Ölüm reseptörü–ligand karşılıklı etkileşimi sonucunda kaspaz-8 aktive olur. Kaspaz-8 veya 9'un aktivasyonu kaspaz-3'ün aktivasyonuna yol açar. Kaspaz aktivasyonu Bcl-2 protein ailesi (proapoptotik–Bax, antiapoptotik–Bcl-XL) tarafından ayarlanır. Akut nöronal hasarda kaspaz-9 yolağının daha baskın olduğu öne sürülmektedir. Reaktif oksijenler nöronlarda apoptozu indükleyebilmekte; bu etki mitokondriyal sitokrom C salınımı ile düzenlenmektedir. Aktive kaspaz-3'ün bilinen substratları olarak DNA onarım enzimi (ADP-riboz), endonükleazlar ve hücre iskelet proteinleri sayılabilir (Şekil 6) (5,82).



Şekil 5. Apoptotik ölüm mekanizması

AIF: Apoptozisi başlatan faktör

CAD:Kaspaz ile aktive DNase

Son yıllarda yenidoğanın hipoksik programlanmış beyin hücre ölümünde en önemli başrolü intranükleer kalsiyum artışının oynadığı, bu artışa cevaben proapoptotik Bax geni ekspresyonunun antiapoptotik bcl-2 genine göre daha fazla arttığı öne sürülmektedir. Bax proteini, başlatıcı kaspaz-9 ve efektör kaspaz -3 'ü aktive etmekte, bunun sonucunda hücre iskelet proteinleri parçalanmakta, kaspaz ile aktive DNase (CAD)'ı aktive ederek genomik DNA'nın parçalanmasına yol açmaktadır. Ayrıca intranükleer kalsiyum artışı, kalsiyum bağımlı endonükleazları aktive ederek nükleer DNA'nın kırılmasına ve hipoksik nöronal ölümle sonuçlanmasına da neden olmaktadır (82).

Spesifik gen (bcl-2 ve p53) varlığı ve bunun olayı hızlandırması, apoptoz hızlanması yeni görüşlerdir. Primer nöron ölümünden sonra saatler içinde reperfüzyon dönemi oluşmakta ve bu dönemde sekonder nöronal ölüm gelişmektedir. Hücre ölümü nekroz veya apoptoz şeklinde daha çok reperfüzyon döneminde olur. Bu kritik dönem geç beyin ölümünü engelleme şansının olduğu duyarlı dönem olarak kabul edilmektedir. Hipoksik iskeminin patogenezi hakkında bilinen bu mekanizmaların ışığı altında beyin hasarını azaltmak için bazı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir (Tablo 7). Ancak çoğu uygulamanın sonuçları deneysel modellerle yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (57).

Tüm bu uygulamalar içinde en etkili ve ümit verici olan hafif hipotermidir (83). Hafif hipoterminin enerji tüketimini azaltarak oluşturduğu nöroprotektif etki dışında, reperfüzyonu takiben gelişen ikincil enerji yetmezliğini düzelttiğini gösteren pek çok hayvan çalışması vardır (84-86). İnsan çalışmalarından elde edilen ön veriler kısmi hipoterminin perinatal asfiksidedeki etkinliğini destekler niteliktedir.

Tablo 7. Hipoksik iskemide beyin hasarını azaltan veya önleyen yaklaşımlar**Enerji tüketiminin azaltılması**

Glükoz

Barbituratlar

Hafif hiperkapni

Hipotermi

Glutamat salınımının inhibisyonu

Kalsiyum kanal blokerleri

Magnezyum

Adenozin veya adenozin agonistleri

Hipotermi

Serbest radikal temizleyicileri

Lamotrijin

Fenitoin

Glutamat reseptörlerinin blokajı

NMDA reseptör antagonistleri (MK-801, magnezyum, ketamin)

Non-NMDA (AMPA/kainate) reseptör antagonistleri (NBQX, CNQX)

Lökosit-Mikroglia-Sitokin etkilerinin inhibisyonu

Nötropeni

PAF antagonistleri

IL-1 reseptör antagonistleri

Antisitokin antikolar veya ilaçlar

İntrasellüler biyokimyasal değişikliklerin blokajı

Hipotermi

Serbest radikal sentez inhibitörleri (allopurinol, indometazin, demir şelatörleri, magnezyum)

Serbest radikal temizleyicileri (vitamin E, 21-aminosteroidler)

Nitrik oksit sentaz inhibitörleri (nitroarjinin deriveleri)

Antiapoptotik ajanlar, büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü-1, nöron büyüme faktörü, beyin nörotrofik faktör, büyüme hormonu)

Monosialogangliozidler (GM-1)

2.4. PERİNATAL ASFİKSİDE KLİNİK BULGULAR

Hipoksik iskemik ensefalopatide klinik bulgular hipoksi ve iskeminin ağırlığına ve bebeğin gebelik yaşına göre değişkenlik gösterir. Ağır etkilenmiş bebeklerde doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde derin bir letarji veya koma hali görülür. Solunum ritminde düzensizlik ve periyodik solunum vardır. Çoğu bebek hipotondur, spontan hareketleri azalmıştır. Az etkilenenlerde tonus artışı görülebilir. Postnatal 12-24 saat arasında ağır vakalarda koma devam ederken, hafif vakalarda uyanıklık halinde iyileşme görülür. Bu dönemde şiddetli konvülsiyonlar, jitterines ve apneik ataklar mevcuttur. İlk üç günde konvülsiyon % 50-70 oranında görülebilir. Devamlı serebral EEG monitörizasyonu yapılamadığı durumda konvülsiyonlar sık olarak gözden kaçır, bu nedenle gizli konvülsiyon olarak isimlendirilir. Anormal göz hareketleri, emme, ağız şapırdatma, kollarda kürek çekme, alt ekstremitelerde pedal çevirme, apne, bradikardi, hiperpne, vazomotor anormallikler konvülsiyon olarak değerlendirilmelidir. Postnatal 24-72 saat içinde ağır HİE olan bebeklerde bilinç giderek kötüleşir, solunum durması ve beyin sapı disfonksiyonları görülür. Bebeklerin çoğu bu dönemde kaybedilir. Prematürelde intraventriküler kanama sık gelişir ve beraberinde genellikle periventriküler hemorajik infarkt vardır. Term bebeklerde intrakraniyal basınç artışı bulguları olsa bile kanama nadirdir.

Hipoksik iskemik ensefalopatide nörolojik bulgular günler haftalar boyunca devam edebilir. Beslenme güçlüğü sık karşılaşılan bir bulgudur. Bazı bebekleri haftalar hatta aylarca nazogastrik tüple beslemek gerekebilir. Çoğu kez ekstremitelerde genel bir hipotoni vardır. Hipertoniye daha az rastlanır ve bu durum bazal gangliyon tutulumu olanlarda görülür (21,55). Prognozu belirlemede klinik bir sınıflama olan Sarnat ve Sarnat sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 8) (87).

Tablo 8. Hipoksik iskemik ensefalopatide klinik sınıflama (Sarnat ve Sarnat sınıflaması)

	1. derece	2. derece (otra)	3. derece (ağır)
Bilinç durumu	Hipereksitabilite, titreme	Letarji	Stupor veya koma
Kas tonusu	Normal	Hipotoni (üst ekstremite)	Ağır hipotoni
Refleksler	Normal / artmış (Moro kolay uyarılır)	Normal / azalmış	Azalmış / artmış
Beyin sapı fonksiyonları	Normal	Azalmış	Azalmış / yok
Solunum	Normal	Normal	Düzensiz / yok
Otonom sistem	Midriyazis Taşikardi	Miyozis, bradikardi Barsak hareketleri artmış	Şok
Konvülsiyon	Yok	Yok veya hafif	Sık, direçli
Prognoz	24 saat içinde düzelme Prognoz iyi	5 gün içinde düzelme olursa iyi, %20-40 nörolojik sekel	Mortalite ve sekel oranı çok yüksek

Hastaların büyük çoğunluğunda diğer organlarda etkilenir (Tablo 5). Fetal asfiksi bulguları olan yenidoğanların yaklaşık %20'sinde hiçbir organ tutulumu yoktur. Santral sinir sistemi etkilenmesi bebeklerin %62'sinde görülür. Sadece santral sinir sistemi tutulumu ise %16'dır. Nörolojik bulgu olmadan sistemik organ etkilenmesi oranı da yine %16'dır. En sık etkilenenler sırasıyla böbrekler, kalp, akciğerler, karaciğer ve barsaklardır (52,88). Barnett ve ark. (89) HİE'den ölen bebeklerin otopsi sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında, kardiyak tutulumun en sık olduğu bildirilmiştir.

2.5. PERİNATAL ASFİKSİ VE MİYOKARD

Fetal ve neonatal miyokard dokusu, hipoksidede öncelikli olarak perfüze edilmesine ve bu etki ortadan kalktığında kolay düzelme özelliğine sahip olmasına karşın, papiller kaslar ve miyokard hipoksiye oldukça duyarlıdır. Asfiktik uyarı sonucunda ortaya çıkabilecek klinik tablolar, disritmiye bağlı hafif kalp yetmezliğinden kardiyovasküler kollapsa kadar değişebilen geniş bir spektruma sahiptir (9). Bunun yanı sıra perikardiyal peteşiler, kardiyomiyopati, perikard efüzyonu ve miyokarda hemoraji de gelişebilir (89).

Hipoksiye bağlı iskemi, erişkinlerden farklı olarak yenidoğanlarda her iki ventrikülü de eşit oranda etkiler. Miyokardiyal iskemiden infarkta geçişte en önemli faktör hipoksinin devam süresidir. İskemik olay 20 dakikadan kısa sürdüğünde oluşan metabolik ve fonksiyonel değişiklikler geriye dönebilirken, daha uzun sürede kalıcı hasarlar meydana gelmektedir. Progresif hipoksemi, miyokardı metabolik asitlerin birikimi ile, reoksijenizasyonun, reperfüzyonun ve beta-sempatomimetiklerin düzeltmeyeceği kadar deprese edebilmektedir (90). Hipoksik-iskemik miyokard dokusunda ATP düzeyleri azalır. Gerekli enerji anaerobik glikoliz ile sağlanırken laktat ve hidrojen iyonları açığa çıkar. İntrasellüler potasyum kaybı ve elektrolit dengesizlikleri ilk dakikalarda ortaya çıkan diğer değişikliklerdir. İntrasellüler asidoz miyokard hücrelerini lizozomal enzimlere karşı daha duyarlı hale getirir. Aşırı laktik asit yapımına bağlı olarak hücre içi enzimatik olaylar inaktive olur ve glikoliz inhibe edilir. Bu durumda ATP eksikliği daha da artar. Enerji metabolizmasındaki yetersizlik miyokardın kasılma yeteneğinde azalma, kan basıncında, oksijen parsiyel basıncında düşme ve miyokardiyal perfüzyonda azalma ile sonuçlanır. Uzamış iskemide, özellikle reperfüzyon sonrasında hücre içi kalsiyum miktarında artış gözlenir. Bu sitozolik kalsiyum artışı iskeminin elektrofizyolojik değişikliklerinden sorumludur. İskemi sırasında hücre içinde artan serbest yağ asitleri, karnitin ve acil koenzim A da miyokard üzerine toksik etkiye sahiptir (91). Ağır iskemide son ürünlerin artışına bağlı glikolitik yolun inaktivasyonu, lipid ve mitokondriyal metabolizmaların inhibisyonu ve intrasellüler kalsiyum birikimi ile birlikte ATP düzeyi daha da azalır. Bu olayların tümü hücre duvarında hasara, ardından hücre ölümüne yol açar (92).

2.5.1. Kardiyak Doku Hasarının Saptanmasında Kullanılan Biyokimyasal Testler

Miyokard hasarını değerlendirmede en sık kullanılan testler arasında kreatin kinaz ve izoenzimleri, laktat dehidrogenaz, miyogloblin ve kardiyak troponinler yer alır (93).

2.5.1.1. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri

Kreatin kinaz miyositlerin sitozolünde sentezlenen bir dimerdir. Üç sitozolik izoenzimi (CK-1, CK-2, CK-3) ve bir mitokondriyal izoenzimi (CK-Mt) vardır. CK-1 (CK-MM) en çok çizgili kas dokusunda, CK-3 (CK-BB) daha çok beyinde bulunurken, CK-2 (CK-MB) miyokard dokusu için spesifiktir. Ancak hipotiroidi, kronik iskelet miyopatileri ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda CK-MB düzeyi yükselir ve tanıda karışıklığa yol açabilir(10). Erişkinde miyokardiyal doku hasarının gösterilmesinde CK-MB izoenzimi en sık kullanılan yöntemlerdendir (92). CK-MB zamana göre referans değerlerin üzerine 4-6 saat sonra çıkarken, maksimum düzeye ulaşması için gereken süre 24 saattir. CK-MB 48-72. saatte normal değerlere geri döner. Doku hasarının boyutu, eşlik eden iskelet kası hasarı ve reperfüzyon durumlarında bu süreler değişebilir (94). Miyokard infaktüsü nedeniyle başvuran erişkin hastalarda 3. saatten sonra duyarlılığının %92-100 olduğu gösterilmiştir (95). Ancak çocuklarda iskelet kasında CK-MB konsantrasyonun daha yüksek olması nedeniyle miyokard hasarını göstermede tanısıl değeri erişkinlerden daha düşükdür (96). Ayrıca gestasyon yaşı, cinsiyet, doğum şekli ve doğum ağırlığı kreatin kinaz aktivitesini etkiler (13).

2.5.1.2. Laktat Dehidrogenaz İzoenzimleri

Laktat dehidrogenaz (LDH), dokularda sitoplazma içinde bulunur, glikolizin son basamağı olan laktik asit ve pirüvik asitin birbirine dönüşümünde görevlidir. En yüksek aktiviteyi iskelet kası, karaciğer, böbrek ve eritrositlerde gösterir. Beş izoenzimi vardır. LDH-1 en fazla kalp, böbrek ve eritrositlerde bulunurken, LDH-5 en çok karaciğer ve iskelet kasında bulunur. LDH dokuya spesifik bir enzim olmadığından bir çok hastalıkta yükselebilir. Miyokard doku hasarı ortaya çıktıktan 12-18 saat sonra serum referans değerlerinin üzerine çıkar, 48-72 saatte en üst düzeye ulaşır, 6-10 günde normale döner (97).

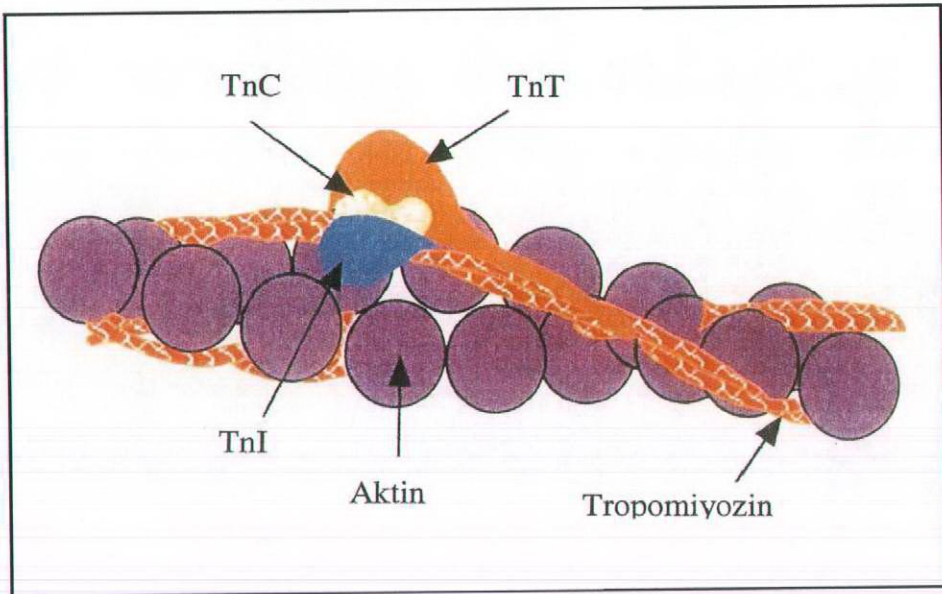
2.5.1.3. Miyoglobin

Miyoglobin düşük molekül ağırlıklı hem proteindir. Kalp ve iskelet kasında oksijen bağlayan protein olarak görev alır. Miyokard hasarından bir saat sonra serum konsantrasyonu artar ve 4-12 saatte en yüksek düzeyine ulaşır. Ancak klirensi çok hızlı olduğundan 12. saatten sonra klinik duyarlılığı azalır. İskelet kasındaki minör travmalar bile miyoglobin düzeyini yükseltebildiğinden miyokarda özgül bir enzim değildir. Ayrıca vücuttan atılımı böbrekler üzerinden olduğundan böbrek fonksiyonları bozulduğunda serum düzeyi yükselmektedir (10,98).

2.5.1.4. Kardiyak Troponinler

Miyozitler içinde kasılmada görev alan kontraktıl proteinler vardır. Aktin ve miyozin kontraktıl proteinlerin % 80'ini oluştururken geriye kalan kısmını troponin, tropomiyozin, C proteini ve alfa aktinin oluşturur. Miyozin kalın filamentlerin temel proteindir. Aktin ise ince filament yapısında olup, troponin ve tropomiyozine bağlıdır. Çizgili kaslardaki aktin ve miyozin arasındaki çalışmayı düzenleyen temel proteinler tropomiyozin ve troponindir (99).

Troponin üç alt birimden oluşur (Şekil 6). Troponin T (TnT), troponin kompleksini tropomiyozine bağlayan proteindir. Troponin I (TnI), aktin ve miyozinin bağlanmasını inhibe eder. Troponin C (TnC) ise kalsiyumu bağlayan proteindir. Kalsiyum varlığında aktin, miyozin-ATP azı aktive eder ve kas kontraksiyonu gerçekleşir (12).



Şekil 6. Troponin molekülü

Troponin molekülünün alt birimlerinden troponin I ve troponin T'nin klinik kullanımda önemi vardır. Kalp kasındaki ve iskelet kasındaki troponin moleküllerinin farklı aminoasit dizilimleri, kardiyak troponinlerin miyokard hücre hasarının belirlenmesinde duyarlı gösterge olarak kullanılmasını sağlamıştır. Kardiyak TnI, 31 aminoasitlik ilave dizilimi ile iskelet kasına spesifik TnI'dan farklılık gösterir (100).

Kardiyak troponin T (cTnT), iskelet kasından farklı bir gen tarafından kodlanır ve 11 aminoasitlik ilave dizilimle kalp kasına özgül bir protein olma özelliğini kazanır. Bununla birlikte fetal gelişim sırasında, rejenere olan iskelet kas dokusunda ve kronik renal hastalığı olan hastalarda cTnT izoformlarının salındığı bildirilmiştir (101-103). Ancak geliştirilen spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan yeni kuşak cTnT ölçümleri ile iskelet kası hasarlarında ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki yalancı pozitif sonuçlar önlenmiştir (104).

Kardiyak troponinlerin salınma kinetikleri CK-MB ile benzerlik gösterir. Miyokard doku hasarını takiben 4-6 saat içinde referans değerlerin üzerine çıkar, 18-24 saatte en yüksek düzeyine ulaşır. Başlangıçtaki bu artış, sitoplazma içinde yer alan ve % 3-6'lık kısmı oluşturan troponinden kaynaklanmaktadır. Serum troponin düzeyinin 10-14 güne kadar yüksek düzeylerde kalmasından ise % 94-97'lik kısmı oluşturan miyofibrillerdeki troponinlerin salınımı sorumludur (105).

Kardiyak troponin T miyokardiyal doku hasarının ortaya konmasında diğer biyokimyasal testlere göre daha duyarlıdır. Serum cTnT düzeylerinin ölçümü, özellikle miyokard iskemisi ve iskelet kası hasarı olan hastaların ayırıcı tanısında yararlıdır. Bu hastalarda serum CK-MB düzeylerindeki artışın miyokard doku hasarına özgüllüğü %50'nin altında kalırken cTnT'nin özgüllüğü %80'nin üzerindedir (106). Kardiyak troponinler normalde serumda ölçülemeyecek düzeydedir. Miyokardiyal doku hasarı oluştuğunda ise bu düzey belirgin şekilde artar. Diğer biyokimyasal testlere bir diğer üstünlüğü de serum düzeylerinin ilk saatlerde yükselmesi ve 10 güne kadar yüksek kalmasıdır (107). Bu özellik miyokard zedelenmesi için geç tanısıl bir belirleyici olarak da kullanılabilmesini sağlamıştır (12,108).

2.5.2. Çocuklarda Kardiyak Troponinlerin Kullanımı

Troponinin erişkin hasta gruplarında miyokard infarktüsü, iskemi, minör miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde başarı ile kullanımını takiben çocuk hastalarda kardiyak troponinler incelenmiştir (109-110). Hemodinamik olarak stabil olan siyanotik veya asiyanotik kalp hastalarında, kardiyak troponinlerin normal sınırlar içinde kaldığı, multiorgan yetmezliği ya da dekompanse kalp hastalığı olan ağır hasta çocuklarda ise cTnT düzeylerinin yükseldiği ve prognostik değeri olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum kardiyak troponin düzeylerinin erişkin hastalarla benzerlik gösterdiği ve miyokard hasarı sonrasında da yüksek kaldığı belirtilmiştir (111). Bir diğer çalışmada, çocuklarda cTnT'nin morbidite ve mortaliteyi belirlemede prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (112). Taggart ve ark. (113) CK-MB ve miyogloblin düzeylerinin hem kardiyak hem de nonkardiyak cerrahi sonrasında yükselmiş bulurken, serum troponin düzeylerinin sadece kardiyak cerrahi sonrasında yükseldiğini göstermişlerdir. Bu durum cerrahi operasyonların sonrasında kardiyak hasarın değerlendirilmesinde cTnT'nin güvenle kullanılmasını sağlamıştır. Kardiyak troponinlerin miyokarditte ve kardiyak kateterizasyon sırasında da yükseldiği bildirilmiştir (114,115).

2.5.3. Yenidoğanlarda Kardiyak Troponinlerin Kullanımı

Yenidoğanlarda kardiyak troponinler ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. İlk olarak 1995'te Adamcova ve ark. (13) sağlıklı term yenidoğanların kordon kanındaki kardiyak troponin T düzeylerini belirlemeye çalışmıştır. Hemolizsiz kan örneklerinde cTnT düzeylerini 0.05 ± 0.04 ng/ml bulurken, hemolizli kan örneklerinde cTnT düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Patolojik sonuçların değerlendirilmesinde hemolizin dışlanması gerektiğine dikkati çekmişlerdir. Daha sonra cTnT'nin asfiktik yenidoğanlarda yükseldiği, asfiksi ve kardiyovasküler etkilenmeyi saptamada CK-MB'ye göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir (16). Trevisanuto (116) ise bradikardi ve elektrokardiyografik geçiçi miyokardiyal iskemi bulgusu ile başvuran yenidoğanlar ile sağlıklı yenidoğanların cTnT düzeylerini karşılaştırdığında iki grup arasında fark saptamamıştır.

Shelton ve ark. (14) normal ve komplike gebeliklerde kordon kanında troponin düzeylerini incelemişler, MgSO₄ tedavisi alan anne bebeklerinde cTnT'nin kordon kanında

yükseldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada tek başına preeklampsinin serum troponin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı, artışın MgSO₄ tedavisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Narin ve ark. (17) ise preeklamptik anne bebeklerinde cTnT düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada MgSO₄ kullanımına ilişkin veri bildirilmemiştir.

Beta-sempatomimetikler ile akut tokolitik tedavi uygulanan gebelerin kordon kanında cTnT düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada cTnT ile CK, CK-MB ve EKG arasında korelasyon gösterilememiş, cTnT'nin neonatal miyokardiyal hasarı göstermede CK-MB'den daha yararlı olduğu belirtilmiştir (117).

Clark ve ark. (15) kordon kanı cTnT düzeylerinin; gestasyon haftası, cinsiyet, doğum ağırlığı ve doğum şeklinden etkilenmediğini, ancak solunum sıkıntısı gelişen yenidoğanlarda anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Trevisanuto ve ark. (118) da sağlıklı term bebeklerin kordon kanı troponin düzeylerinin maternal serum troponin düzeyinden etkilenmediğini göstermişlerdir.

Respiratuvar distresi olan preterm bebeklerde serum cTnT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiş, riskli pretermelerde serum cTnT düzeylerinin miyokardiyal doku hasarını belirlemede iyi bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür (119). Daha sonra yapılan bir başka çalışmada da özellikle hipotansiyon nedeniyle inotropik destek gerektiren solunum sıkıntısı olan yenidoğanlarda, postnatal serum cTnT düzeyleri sağlıklı bebeklerden çok yüksek bulunmuştur. Kardiyak troponin T'nin yenidoğanlarda kardiyak disfonksiyonun erken göstergesi olabileceği düşünülmüştür (120).

2.5.4. Preeklamptik Anne Bebeklerinde Kardiyak Troponin T'nin Tanısal Değeri

Preeklampsi, pek çok organın yapı ve fonksiyonunun bozulmasına yol açan bir sendromdur. Preeklamptik gebelerin bazılarında, plasentada fibrinoid nekroz ve makrofaj birikimi ile karakterize obstrüktif vasküler lezyonlar gözlenmiştir. Plasentadaki bu vasküler lezyonlar vazospazm ve azalmış uteroplental kan akımından sorumlu olabilir. Prenatal dönemde vasküler spazm ve azalmış uteroplental kan akımına bağlı olarak fetusda değişik dokularda etkilenmeler oluşur. Fetal miyokard da etkilenen dokulardandır (121). Preeklamptik annelerin bebeklerinde uterus vazospazmı ve azalmış uteroplental kan akımı da kardiyak hasara neden olabilir (107). Yüksek katekolamin konsantrasyonlarına sekonder koroner vazospazmın ve

diğer mekanizmaların miyokarda fokal fibroze yol açan fokal nekroza neden olduğu ileri sürölmüştür (106). Kardiyak troponin T'nin diğer biyokimyasal belirleyicilerle gözden kaçırılan minör miyokard zedelenmesini tanımlayabileceği üzerinde durulmaktadır. Narin ve ark. (17) çalışmasında preeklampitik anne bebeklerinde postnatal 6- 24 saat arasında bakılan serum cTnT düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu bebeklerde ekokardiyografik değişikler saptanmıştır. Yüksek düzeylerdeki cTnT'nin kardiyak açıdan riski işaret ettiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ağır plasental yetmezliği olan anne bebeklerinin kordon kanında cTnT yüksekliği gösterilmiştir (122). Narin ve ark. 2002'de yaptıkları bir diğer çalışmada da preeklampitik anne bebeklerinde serum endotelin ve cTnT düzeyleri, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (123).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Mart 2005 - Şubat 2006 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Kliniği ve Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde doğan değişik gestasyon haftasındaki 100 bebekte yapıldı. Çalışma için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin onayı alındı. Araştırmanın bütçesi İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından karşılandı. Çalışmaya dahil edilen gebeler proje hakkında bilgilendirildikten sonra gönüllü onay formu imzalatıldı.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubunu (Grup I) değişik gestasyon haftasındaki 50 preeklampitik anne bebeği (23 kız, 27 erkek), kontrol grubunu da (Grup II) değişik gestasyon haftasındaki 50 preeklampitik olmayan anne bebeği (30 kız, 20 erkek) oluşturdu. Grup I'i oluşturan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşları 36.1 ± 3.5 hafta (dağılım: 28-42 hafta), Grup II'yi oluşturan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşları 38.1 ± 1.9 haftaydı (dağılım: 34-42 hafta). Çalışmaya dahil edilen bebeklerin annelerinde kronik hastalık (diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kalp hastalığı, vb.) öyküsü yoktu. Kronik hipertansiyon tanısı alan annelerin bebekleri çalışmaya dahil edilmedi.

Preeklampsisi tanımlamasında, gebeliğin 20. haftasından sonra birden fazla ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması ile birlikte proteinüri ve/veya ödem varlığı esas alındı (124). Proteinüri spot idrar örneğinde "dipstick" test kullanılarak saptandı.

Çalışma kapsamındaki bebeklerin göbek kordonları doğumdan hemen sonra çift klemple klempe edildikten sonra umbilikal venden kan gazı, cTnT ve NPBI için kan örnekleri alındı.

Çalışmaya alınan bebeklerin annelerinin yaşları, gebelik sayıları, antenatal dönemle ilgili sorunlar, tokolik tedavi, indüksiyon tedavisi ve Mg tedavisi yapıp yapılmadığına ait bilgiler, fetal distres bulgular (NST, BFP, antenatal Doppler) annelerin kadın doğum dosyaları incelenerek öğrenildi.

Çalışmadaki bebeklerin gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları, doğum şekli, cinsiyetleri, Apgar skorları, doğum sırasındaki fetal monitorizasyon bulguları, postnatal özellikleri (asfiksi bulguları, solunum sıkıntısı vb.) ve laboratuvar sonuçları (kordon kan gazı, kordon cTnT seviyesi,

kordon NPBI seviyesi) hasta bilgi formuna kayıt edildi (Ek 1). Tüm bebeklere doğumda ayrıntılı sistemik muayene yapıldı. Yenidoğan Ünitesine yatırılan bebeklerin klinik durumları izlendi. Taburcu edilmeden önce bebeklerin hepsi nörolojik açıdan değerlendirildi

3.2. Kordon Kanının Alınması

Bebek doğduktan ve göbek kordonu çift klemp ile klempe edildikten sonra umbilikal venden heparinli ve normal iki enjektöre sırasıyla 2 ve 8 ml kan örneği alındı. Heparinli kan örneğinden kan gazı çalışıldı. Normal enjektöre alınan kan örneğinin 2.7 ml'si sitratlı tüpe, kalanı da kuru tüpe aktarıldı. Her iki tüp 1500 devir/dk'da 10 dakika santrifüj edildi. Sitratlı tüpten elde edilen plazma ve kuru tüpten elde edilen serum örnekleri -80°C ' de testlerin çalışılacağı güne kadar saklandı.

3.3. Kan Gazı Analizi

Kan gazı analizi kan örneği alınır alınmaz Radiometer firmasının 700 serisi cihazı ile çalışıldı. Kan gazında $\text{pH} < 7.00$ 'ın altındaki değerler asidoz kabul edildi. Baz açığı için -10 'nun üzerindeki değerler yüksek kabul edildi (2).

3.4. Kardiyak Troponin T (cTnT) Ölçümü

Kardiyak troponin T ölçümleri Roche firmasının "Elecsys 1010" cihazında aynı firmanın "Elecsys Troponin T" kiti kullanılarak "electrochemoluminescence immunassay (ECLIA)" yöntemi ile çalışıldı. Ölçümlerde alt sınır 0.01 ng/ml iken, 0.03 ng/ml ve üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. Ölçülemeyen değerler $< 0.01 \text{ ng/ml}$ olarak belirlendi.

3.5. Proteinine Bağlı Olmayan Demir (NPBI) Ölçümü

Protein bağlı olmayan demir ölçümü Gutteridge'in modifiye yöntemi ile yapıldı. Bleomisin dışında tüm ayıraçlar, ortamdaki metal iyonlarını uzaklaştırmak için Chelex 100 reçineden geçirildikten sonra kullanıldı. 0.5 ml DNA (1 mg/mL), 0.1 mL bleomisin (1.5 U/L), 0.1 mL MgCl_2 (50 mM), 0.1 mL tampon ($\text{pH } 7.4$) ile hazırlanan çalışma ortamına 0.05 mL örnek eklendikten sonra $0.1 \text{ mL askorbik asit}$ (0.75 mM) eklenerek 37°C de, çalkalayıcı su banyosunda 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında reaksiyonu durdurmak için ortama, 1 mL EDTA

(0.1 M) eklendikten sonra, reaksiyon sonucu oluşan malondialdehit (MDA) düzeylerinin ölçümü için 0.5 mL tiobarbitürik asit (%1/ 50 mM NaOH) ve 0.5 mL 3 mM HCl konuldu. Deney ortamı 80 °C'de 20 dakika inkübe edildi ve soğutuldu. Butanolle ekstre edilen MDA düzeyleri tayini için oluşan renk şiddeti spektrofotometrede 532 nm de okundu. Sonuçlar 0.1-3 µmol/L Fe standart ayıracağı ile hazırlanan standart eğrisi ile hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı" kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

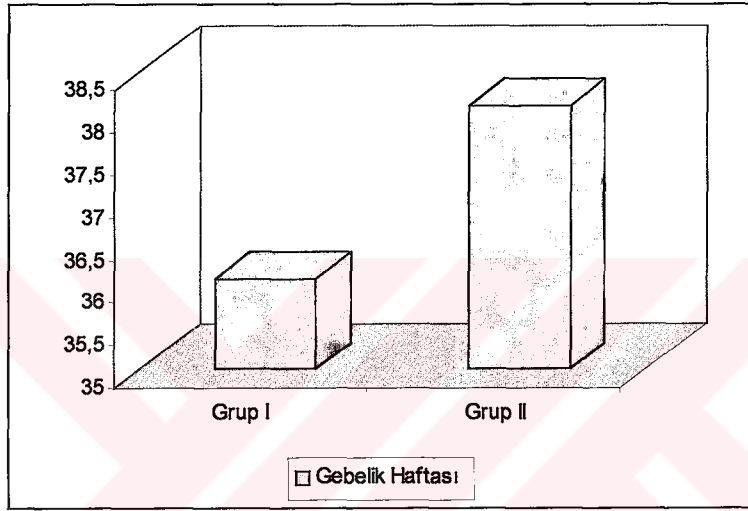
Çalışmaya gestasyon yaşı 28 – 42 hafta arasında değişen 100 yenidoğan alındı. Çalışma grubunu preeklampitik anne bebekleri (Grup I), kontrol grubunu preeklampitik olmayan anne bebekleri (Grup II) oluşturdu. Anne yaşları 18 ile 47 arasında değişmekte olup ortalama anne yaşı 29.6 ± 5.5 bulundu. Gruplar arasında anne yaşı ve gebelik sayısına göre istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grupların demografik verilerinin dağılımı tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Grupların demografik özellikleri

		Grup I, n=50 Ort \pm SD (Dağılım)		Grup II, n=50 Ort \pm SD (Dağılım)		P
Anne yaşı		29.5 \pm 6.2 (18 – 47)		29.8 \pm 4.7 (18 – 41)		0.813
Gebelik sayısı		2.8 \pm 2.3 (1 – 12)		2.1 \pm 1.0 (1 – 5)		0.402
Gebelik haftası		36.1 \pm 3.5 (28 – 42)		38.1 \pm 1.9 (34 – 42)		0.001**
Doğum ağırlığı, g		2456 \pm 945 (950 – 4550)		3059 \pm 493 (2000 – 4000)		0.001**
		n	%	n	%	
Doğum şekli	Vajinal	12	24.0	29	58.0	0.001**
	Sezaryen	38	76.0	21	42.0	
Cinsiyet	Kız	23	46.0	30	60.0	0.161
	Erkek	27	54.0	20	40.0	
Preterm bebek sayısı		27	54.0	12	24.0	0.002**
Tokoliz uygulanan bebek sayısı		1	2.0	-	-	1.000
İndüksiyon uygulanan bebek sayısı		15	30.0	13	26.0	0.656

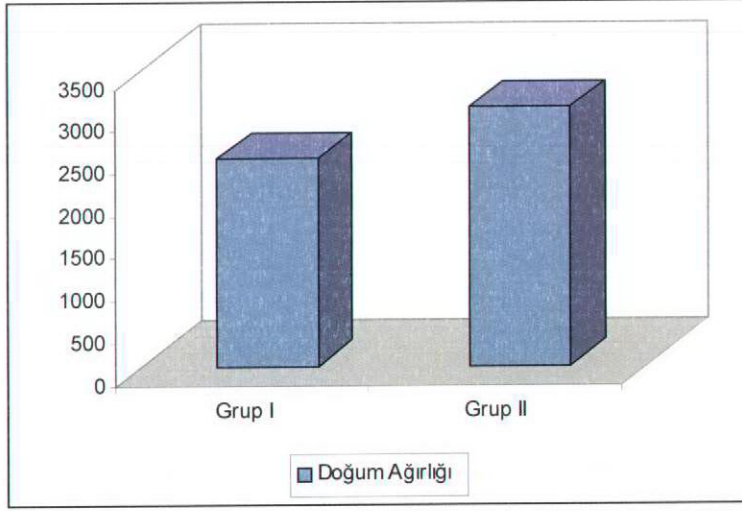
** $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Grup I'deki 50 bebeğin ortalama gebelik haftası 36.1 ± 3.5 hafta (dağılım: 28-42 hafta), Grup II'deki 50 bebeğin ortalama gebelik haftası 38.1 ± 1.9 hafta (dağılım: 34-42 hafta) bulundu. Grup I'deki bebeklerin gebelik haftası ortalamaları, Grup II'deki bebeklerin ortalama gebelik haftasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p < 0.01$). Şekil 7'de dağılım grafik olarak belirtilmiştir.



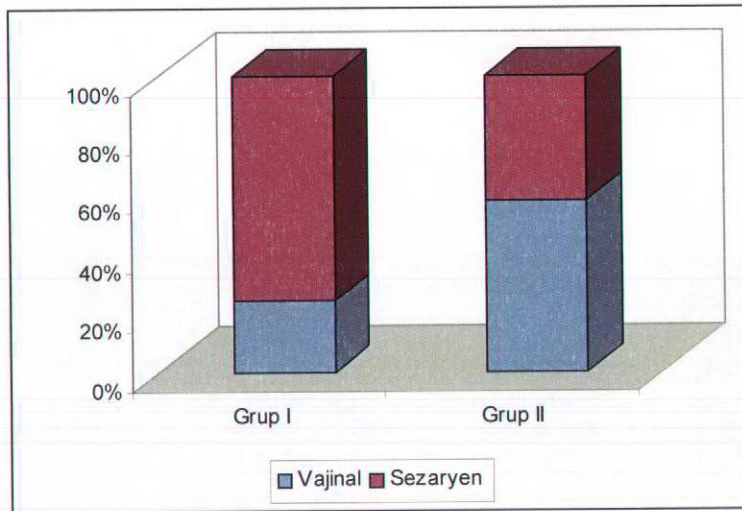
Şekil 7. Gruplara göre gebelik haftası dağılımı

Grup I'deki bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 2456 ± 945 g (dağılım:950-4550g), Grup II'deki bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 3059 ± 493 g (dağılım:2000-4000g) olarak saptandı. Grup I'in ortalama doğum ağırlığı, Grup II'nin ortalama doğum ağırlığından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p < 0.01$). Şekil 8'de dağılım grafik olarak belirtilmiştir.



Şekil 8. Gruplara göre doğum ağırlığı dağılımı

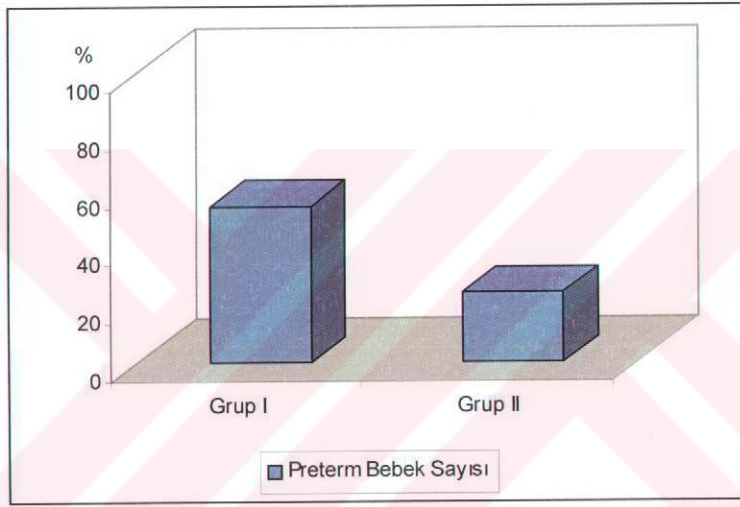
Grup I'deki bebeklerin 12'si (%24) vajinal yolla, 38'i (%76) sezaryan ile, Grup II'deki bebeklerin 29'u (%58) vajinal yolla, 21'i (%42) sezaryanla doğurtuldu. Grup I'de sezaryan ile doğum oranı Grup II'nin sezaryan ile doğum oranından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$). Şekil 9'de dağılım grafik olarak belirtilmiştir.



Şekil 9. Gruplara göre doğum şeklinin dağılımı

Grup I'yi 23 kız (%46), 27 erkek (%54) oluştururken, Grup II'yi 30 kız (%60), 20 erkek (%40) oluşturdu ($p>0.05$). Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Grup I'deki preterm bebek sayısı 27, Grup II'de 12 bulundu. Grup I'de preterm bebek oranı (% 54), Grup II'den (% 24) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekti. ($p<0.01$). Şekil 10'da dağılım grafik olarak belirtilmiştir.



Şekil 10. Gruplara göre preterm bebek sayısının dağılımı

Grup I'de sadece 1 bebeğe tokoliz uygulanırken; Grup II'deki hiçbir bebeğe tokoliz uygulanmamıştır ($p>0.05$).

İndüksiyon uygulanan bebek sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

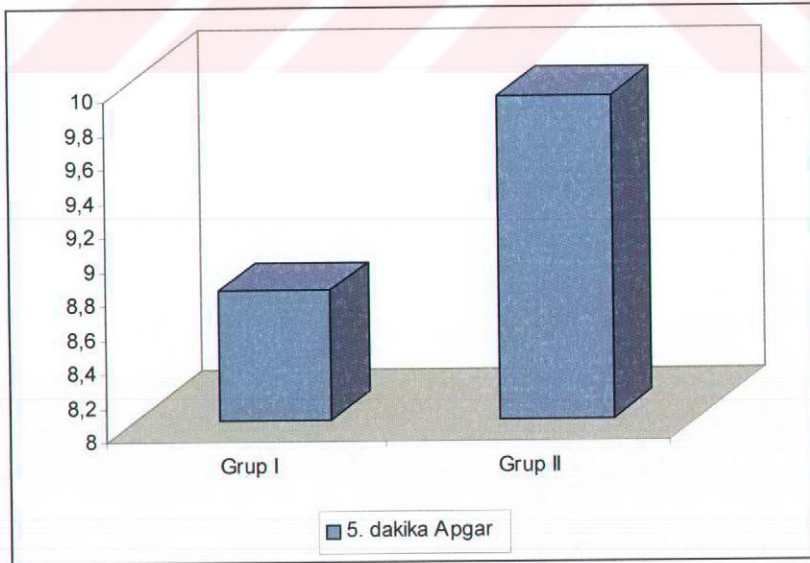
Vakaların Apgar skorları, kan gazı pH ve baz açığı sonuçları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Grupların Apgar skorları, kan gazı pH ve baz açığı sonuçları

	Grup I, n=50 Ort ± SD (Dağılım)	Grup II, n=50 Ort ± SD (Dağılım)	p
5. dakika Apgar skoru	8.8 ± 0.9 (6 – 10)	9.9 ± 0.3 (9 – 10)	0.001**
Baz açığı (mEq/L)	-2.28 ± 4.15 (-11.3 / +5.4)	-3.29 ± 2.99 (-13.3 / +3.9)	0.169
pH	7.29 ± 0,09 (7.07 – 7.46)	7.28 ± 0.08 (7.07 – 7.44)	0.845

** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Grup I'deki bebeklerin beşinci dakika Apgar skoru en düşük 6, en yüksek 10, ortalama 8.8 ± 0.9 , Grup II'deki bebeklerin beşinci dakika Apgar skoru en düşük 9, en yüksek 10, ortalama 9.9 ± 0.3 olarak saptandı. Grup I'in ortalama beşinci dakika Apgar skoru, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Şekil 11'de dağılım grafik olarak belirtilmiştir.

**Şekil 11.** Gruplara göre 5. dakika Apgar skorlarının dağılımı

Kan gazı incelemelerinde Grup I'deki bebeklerin pH ve baz açığı ortalama değerleri sırasıyla $7,29 \pm 0,09$, ve $- 2,28 \pm 4,15$ olarak bulundu. Grup II'deki bebeklerin kan gazında pH değeri ortalaması $7,28 \pm 0,08$, baz açığı ortalaması $- 3,29 \pm 2,99$ saptandı. Gruplar arasında pH ve baz açığı ortalama değerlerine göre istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kordon pH değeri Grup I'de 3 , Grup II'de 2 vakada < 7.10 saptanmıştır.

Her iki gruptaki bebekler postnatal döneme ait özellikler açısından incelendi (Tablo 11).

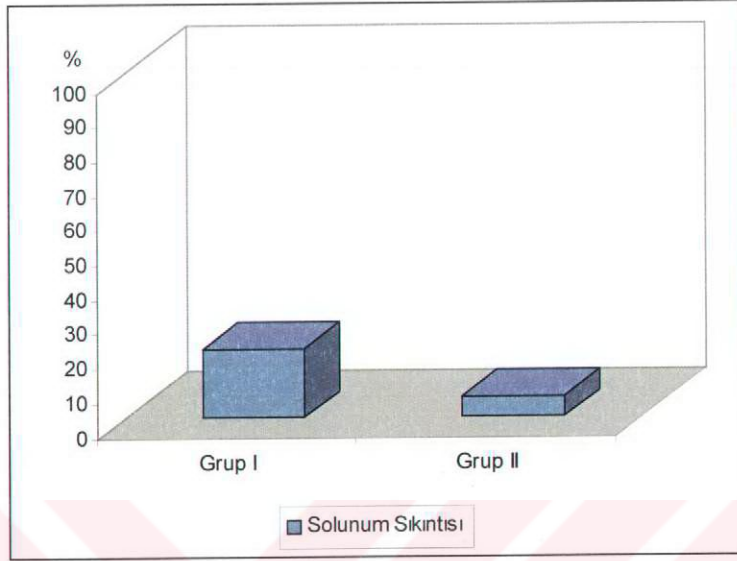
Tablo 11. Grupların postnatal klinik özellikleri

	Grup I (n=50)		Grup II (n=50)		p
	n	%	n	%	
Asfiksi bulguları	-	-	-	-	-
Solunum sıkıntısı	10	20.0	3	6.0	0.037*
Solunum desteği gereksinimi	7	14.0	1	2.0	0.059
İnotropik destek gereksinimi	2	4.0	-	-	0.495

* $p<0.05$ düzeyinde anlamlı

Asfiksinin klinik bulguları (HIE, konvülziyon, çoklu organ tutulumu) her iki gruptaki hiçbir bebekte gözlenmedi.

Solunum sıkıntısı Grup I'de 10 bebekte (7 RDS, 3 TTN), Grup II'de 3 bebekte (TTN) gelişti. Grup I'de solunum sıkıntısı görülme oranı (% 20), Grup II'den (% 6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Şekil 12'de dağılım grafik olarak belirtilmiştir.



Şekil 12. Gruplara göre solunum sıkıntısı dağılımı

Grup I'deki RDS gelişen 7 bebekte, Grup II'deki bir bebekte mekanik ventilatör desteğine gereksinim oldu. Grup I'de solunum desteği gereksinimi duyulan bebek oranı (% 14), Grup II'den (% 2) daha yüksek olmakla birlikte; bu yükseklik anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Grup I'de sadece 2 bebekte inotropik destek gereksinimi olurken, Grup II'deki hiçbir bebekte inotropik destek gereksinimi olmamıştır ($p>0.05$).

Taburculuk öncesi yapılan ayrıntılı fizik muayenede hiçbir bebekte erken nörolojik bulgu saptanmadı.

Grupların serum cTnT düzeyleri ve ortalama plazma NPBI sonuçları tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Grupların serum cTnT düzeyleri ve ortalama plazma NPBI sonuçları

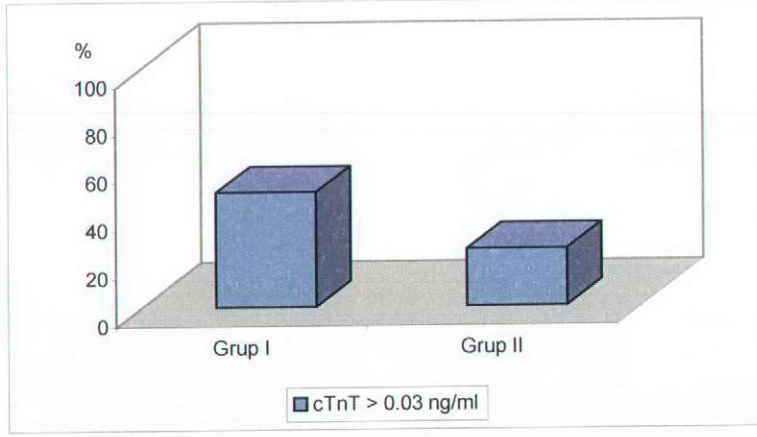
	Grup I (n=50)		Grup II (n=50)		p
	n	%	n	%	
cTnT ≥ 0.01 ng/ml	34	68.0	31	62.0	0.529
cTnT < 0.01 ng/ml	16	32.0	19	38.0	
cTnT ≥ 0.03 ng/ml	24	48.0	12	24.0	0.012*
cTnT < 0.03 ng/ml	26	52.0	38	76.0	
NPBI, µmol/L	2.02 ± 1.47		2.98 ± 1.44		0.001**
Ort ± SD (Dağılım)	(0 – 5.056)		(0 – 5.404)		

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

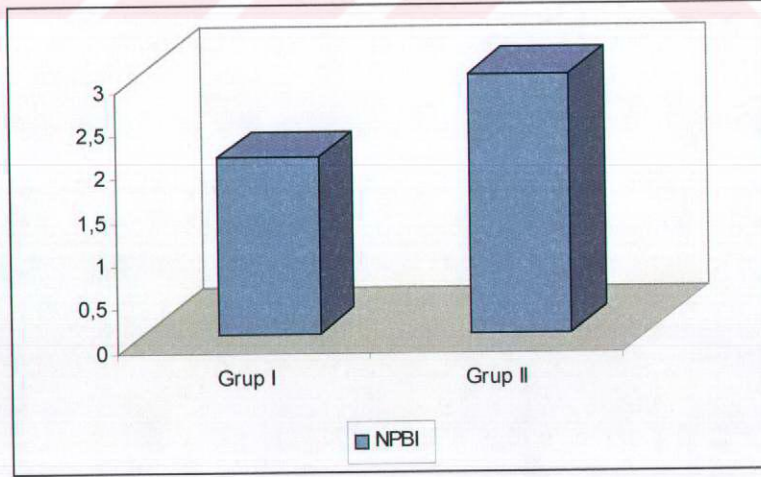
Serum cTnT düzeyinin ≥ 0.01 ng/ml olma oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I’deki bebeklerin % 68’inin ve Grup II’deki bebeklerin % 62’sinin cTnT düzeyi ≥ 0.01 ng/ml’dir.

Serum cTnT düzeyinin ≥ 0.03 ng/ml olma oranlarına göre gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Grup I’deki bebeklerin % 48’inin cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml iken, Grup II’deki bebeklerin cTnT düzeyinin ≥ 0.03 ng/ml olma oranı % 24’tür. Şekil 13’de dağılım grafik olarak belirtilmiştir.



Şekil 13. Gruplara göre serum cTnT dağılımı

Ortalama plazma NPBI düzeyi Grup I'deki bebeklerde $2.02 \pm 1.47 \mu\text{mol/L}$ (dağılım:0-5.056 $\mu\text{mol/L}$) Grup II'deki bebeklerde $2.98 \pm 1.44 \mu\text{mol/L}$ (dağılım:0-5.404 $\mu\text{mol/L}$) olarak ölçüldü. Grup I'in NPBI ortalaması, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p < 0.01$). Şekil 14'de dağılım grafik olarak belirtilmiştir.



Şekil 14. Gruplara göre plazma NPBI dağılımı

Her iki gruptaki bebeklerin serum cTnT ve plazma NPBI sonuçları Ek 2'de verilmiştir

Grup I'deki preterm bebek sayısı Grup II'dekinden anlamlı yüksek olduğu için, her iki gruptaki preterm bebeklerin serum cTnT düzeyi ve plazma NPBI düzeylerinin ortalamaları incelenmiştir. Tablo 13 'de preterm ve term bebeklerin serum cTnT düzeylerinin karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 13. Gruplardaki preterm ve term bebeklerin serum cTnT düzeyleri

		Preterm		Term		p
		n	%	n	%	
Grup I	cTnT \geq 0.03 ng/ml	15	55.6	9	39.1	0.247
	cTnT < 0.03 ng/ml	12	44.4	14	60.9	
Grup II	cTnT \geq 0.03 ng/ml	2	16.7	10	26.3	0.495
	cTnT < 0.03 ng/ml	10	83.3	28	73.7	

Her iki grupta da preterm bebekler ile term bebeklerin serum cTnT düzeylerinin \geq 0.03 ng/ml veya 0.03 ng/ml küçük olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 14'de preterm ve term bebeklerin ortalama plazma NPBI düzeylerinin karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 14. Gruplardaki preterm ve term bebeklerin ortalama plazma NPBI düzeyleri

		Preterm (Ort \pm SD)	Term (Ort \pm SD)	p
NPBI, μ mol/L	Grup I	2.20 \pm 1.52	1.81 \pm 1.42	0.357
	Grup II	3.38 \pm 1.41	2.85 \pm 1.45	0.276

Her iki grupta da preterm bebekler ile term bebeklerin plazma NPBI düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplardaki serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan vakaların ortalama plazma NPBI düzeyleri, serum cTnT düzeyi < 0.03 ng/ml olan vakalarla karşılaştırılmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların serum cTnT düzeylerine göre plazma NPBI ortalamaları

		cTnT ≥ 0.03 ng/ml (Ort \pm SD)	cTnT < 0.03 ng/ml (Or t \pm SD)	P
NPBI, μ mol/L	Grup I	2.26 \pm 1.68 (n= 24)	1.78 \pm 1.23 (n= 26)	0.264
	Grup II	2.30 \pm 1.81 (n= 12)	3.19 \pm 1.26 (n= 38)	0.062

Her iki grupta da serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebekler ile serum cTnT düzeyi 0.03 ng/ml'nin altında olan bebeklerin ortalama plazma NPBI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$).

Grup I'de serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebeklerle, 0.03 ng/ml'den düşük serum cTnT düzeyine sahip olanlar arasındaki karşılaştırmalar tablo 16 'da verilmiştir.

Tablo 16. Grup I'de cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebeklere ilişkin karşılaştırmalar

Ort \pm SD	Grup I				p
	cTnT ≥ 0.03 ng/ml (n=24)		cTnT < 0.03 ng/ml (n=26)		
5. dakika Apgar skoru	8.7 \pm 0.9		8.8 \pm 0.8		0.343
Baz açığı (mEq/L)	-2.06 \pm 4.49		-2.49 \pm 3.89		0.718
pH	7.27 \pm 0.10		7.31 \pm 0.08		0.207
	n	%	n	%	
Preterm bebek sayısı	15	62.5	12	46.7	0.247
İndüksiyon uygulanan bebek sayısı	7	29.2	8	30.8	0.902
Fetal distres	11	45.8	7	26.9	0.164
Solunum sıkıntısı	7	29.2	3	11.5	0.119
Magnezyum tedavisi	13	54.2	13	50.0	0.768

Grup I'de, serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebeklerle 0.03 ng/ml'den düşük olan bebeklerin beşinci dakika Apgar skorları, baz açığı ortalama değerleri ve pH ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Grup I'de, serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebekler ile 0.03 ng/ml'den düşük olan bebeklerin preterm bebek sayısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olanlarda preterm bebek oranı % 62.5 iken, serum cTnT düzeyi 0.03 ng/ml'den düşük olanlarda preterm bebek oranı % 46.7'dir.

Grup I'de, serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebekler ile 0.03 ng/ml'den düşük olan bebeklerin indüksiyon uygulanan bebek sayısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olanlarda indüksiyon uygulanan bebek oranı % 29.2 iken, serum cTnT düzeyi 0.03 ng/ml'den düşük olanlarda indüksiyon uygulanan bebek oranı % 30.8'dir.

Çalışmada fetal değerlendirme NST, BFP ve antenatal Doppler ultrasonografiyle yapıldı. Preeklampitik grupta 18 anneye Doppler yapılabildi ve hiçbirinde ağır plasental yetmezlik bulgusu saptanmadı. Grup I'de, serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebeklerle 0.03 ng/ml'den düşük olan bebeklerin fetal distres oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olanlarda fetal distres oranı % 45.8 iken, serum cTnT düzeyi 0.03 ng/ml'den düşük olanlarda fetal distres oranı % 26.9'dur.

Grup I'de, serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebeklerle 0.03 ng/ml'den düşük olan bebeklerde solunum sıkıntısı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olanlarda solunum sıkıntısı görülme oranı % 29.2 iken, serum cTnT düzeyi 0.03 ng/ml'den düşük olanlarda solunum sıkıntısı görülme oranı % 11.5'tir.

Grup I'de, serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebekler ile 0.03 ng/ml'den düşük olan bebeklerin annelerinde magnezyum tedavisi alma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olanlarda magnezyum tedavisi alma oranı % 54.2 iken, serum cTnT düzeyi 0.03 ng/ml'den düşük olanlarda magnezyum tedavisi alma oranı % 50'dir.

5. TARTIŞMA

Preeklampsi 20. gestasyon haftasından sonra gelişen birden fazla ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olduğu, proteinüri ve/veya ödem ile karakterize bir hastalık tablosudur. Kesin nedeni belli olmamakla beraber etiyolojide plasentanın anahtar rolü üzerinde durulmaktadır. Plasentanın embriyolojik gelişimi ve implantasyonu sürecindeki uterin damarların trofoblastik invazyonundaki eksiklik; plasental iskekiye, azalmış plasental oksijen transferine ve serbest oksijen radikallerinin salınımına yol açmaktadır (127,128).

Preeklampitik gebelerin bazılarında, plasentada fibrinoid nekroz ve makrofaj birikimi ile karakterize obstrüktif vasküler lezyonlar gözlenmiştir. Plasentadaki bu vasküler lezyonlar vazospazm ve azalmış uteroplazental kan akımına yol açarak fetusda pek çok organda fonksiyonel ve yapısal bozukluğa neden olabilir. Fetal miyokard da etkilenen dokulardandır (121). Uterin vazospazm ve azalmış uteroplazental kan akımı da preeklampitik anne bebeklerinde kardiyak hasara neden olabilir. (107).

Miyokardiyal doku hasarının belirlenmesinde değişik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan biyokimyasal testlerden biri kreatin kinazın CK-MB izoenzimidir. CK-MB miyokard zedelenmesinin tanısında yol gösterici olmasına rağmen, tamamen kalp kasına özgül değildir. Bir diğer dezavantajı da sadece 2-3 gün serumda yüksek kalmasıdır (10). Çocuklarda iskelet kasında CK-MB konsantrasyonunun daha yüksek olması nedeniyle miyokard hasarını göstermedeki tanısal değeri erişkinlerden daha düşüktür. Ayrıca gestasyon yaşı, cinsiyet, doğum şekli ve doğum ağırlığı kreatin kinaz aktivitesini etkiler (15,96).

Kalp kasına daha özgül ve duyarlı olan kardiyak troponin T, bir yapısal kardiyak proteindir. Normal populasyonda saptanamayan cTnT, miyokardiyal doku hasarı oluştuğunda CK-MB'den daha önce serumda yükselir. CK-MB'ye bir diğer üstünlüğü de serum düzeylerinin 10 güne kadar yüksek kalmasıdır. Bu özellik miyokard zedelenmesi için geç tanısal bir belirleyici olarak da kullanılabilmesini sağlamıştır (107). Erişkinlerde cTnT miyokard infaktüsünün saptanmasında, minör miyokardiyal hasarın belirlenmesinde ve prognostik değerlendirmede

kullanılmaktadır (110). Kardiyak troponin T'nin yenidoğanlarda da miyokard zedelenmesinin değerlendirilmesinde duyarlı bir gösterge olabileceğini destekleyen çalışmalar vardır. Moller ve ark. (16) perinatal asfiksinin postnatal tanısında cTnT'nin yüksek prediktif değere sahip olduğunu, asfiksi ve kalp yetmezliğinin birlikte olduğu durumların saptanmasında CK-MB'den daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Ağır plasental yetmezliği olan annelerin bebeklerinde ve MgSO₄ verilen annelerin bebeklerinde kordon kanında serum cTnT düzeylerinin yükseldiği çalışmalarda gösterilmiştir (122, 14).

Makikallio ve ark. (122) ağır plasental yetmezliğin fetal miyokard dokusu üzerine olan etkisini ve bu bebeklerdeki cTnT düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, antenatal Doppler ultrasonografide umbilikal venöz dönüşün azaldığı saptanan bebeklerde cTnT düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Umbilikal venöz dönüş bozulduğunda fetal kompensatuvar mekanizmaların kalp için yeterli nutrisyonel desteği sağlayamadığı, miyokardiyal doku hasarının olduğu ve serum cTnT düzeylerinin yükseldiği ileri sürülmüştür.

Shelton ve ark. (14) çalışmalarında normal ve komplike gebeliklerde kordon kanında cTnT düzeylerini incelemişler, MgSO₄ tedavisi alan anne bebeklerinde cTnT'nin kordon kanında yükseldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada tek başına preeklampsinin serum cTnT düzeyleri üzerine etkisi olmadığı, artışın MgSO₄ tedavisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Narin ve ark. (17) preeklamptik annelerin bebeklerinde postnatal 6-24 saat arasında bakılan serum cTnT düzeylerini incelemişler, saptanan cTnT yüksekliğinin miyokardiyal hasarın bir sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer biyokimyasal göstergelerle saptanamayan miyokard hasarının cTnT düzeyi ölçülerek saptanabileceğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada MgSO₄ kullanımına ilişkin veri bildirilmemiştir.

Çalışmamızda kordon kanında serum cTnT düzeyleri bakılmış ve preeklamptik grupta kordon serum cTnT düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Narin ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak cTnT düzeyi daha fazla sayıda bebekte ve kordon kanında bakılmış ayrıca çalışma grubuna preterm bebekler de dahil edilmiştir. Preeklamptik grupta Mg tedavisi alanlarla almayanların kordon cTnT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum cTnT yüksekliğinin MgSO₄ tedavisine bağlı olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada fetal değerlendirmede NST ve

biyofizik profil kullanılmıştır. Antenatal Doppler ultrasonografi yapılan preeklampitik annelerin hiçbirinde ağır preeklampitik yetmezlik bulgusu saptanmamıştır. Fetal distres bulguları olanlarla olmayanlar arasında kordon cTnT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Erişkin hastalarda 0.03 ng/ml üzerindeki cTnT değerleri akut miyokard infarktüsünün tanısında anlamlı kabul edilmektedir (125). Yenidoğanlardaki cTnT'nin normal değerlerine ilişkin yapılmış çalışmalarda ise Clark ve ark. (15) 95. persantil değerini 0.05 ng/ml olarak saptarken, bir diğer çalışmada 99. persantil değeri 0.047 ng/ml olarak bildirilmiştir (118). Trevisanuto ve ark. (118) sağlıklı yenidoğanlarda cTnT düzeylerini olguların %95'inde normal sınırlar içinde saptarken, Clark ve ark. (15) bu oranı %90 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 0.03 ng/ml ve üzerindeki cTnT değerleri yüksek kabul edilmiştir. Preeklampitik grupta kordon serum cTnT düzeyleri %48 oranında bu değerin üstünde saptanmış (maksimum düzey: 0,364 ng/ml) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Kontrol grubundaki ≥ 0.03 ng/ml üzerinde saptanan bebek oranı %24 olup maksimum düzey 0.052 ng/ml olarak ölçülmüştür.

Kardiyak troponin T'nin molekül ağırlığının büyük olması (37000 dalton) nedeniyle plasentadan geçmediği düşünülmektedir (15). Yapılan çalışmalarda da annelerin serum troponin düzeyleri ile kordon kanı troponin düzeyleri arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (118,122). Çalışmamızda annelerin serum cTnT düzeyleri incelenmemiştir.

Clark ve ark. (15) kordon kanı cTnT düzeylerinin; gestasyon haftası, cinsiyet, doğum ağırlığı ve doğum şeklinden etkilenmediğini belirtmişlerdir. Ancak gestasyon haftasının ve perinatal özelliklerin serum cTnT düzeyini etkilediğini bildiren çalışmalar da vardır. Panteghini ve ark. (126) 26-28 gestasyon haftasındaki pretermilerin serum cTnT düzeylerinin, 32 haftadan büyük pretermilerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda preeklampitik gruptaki preterm bebek sayısı kontrol grubundan daha fazladır. Preeklampitik grupta, serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml olan bebekler ile 0.03 ng/ml'den düşük olan bebeklerin preterm bebek sayısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Serum cTnT yüksekliğinin gestasyon haftasından etkilenmediği gösterilmiştir. Ancak çalışmadaki en düşük gestasyon haftası 28 haftadır.

Respiratuvar distresi olan preterm bebeklerin kordon kanında cTnT düzeyleri, kontrol grubundan yüksek bulunmuş, miyokard hasarını belirlemede anlamlı bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür (15). Trevisanuto ve ark.(119) da solunum sıkıntısı olan preterm bebeklerde serum cTnT düzeylerinin miyokardiyal doku hasarını belirlemede iyi bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir. Daha sonra yapılan bir çalışmada da özellikle hipotansiyon nedeniyle inotropik destek gerektiren solunum sıkıntısı olan yenidoğanlarda, postnatal serum cTnT düzeyleri sağlıklı bebeklerden çok yüksek bulunmuştur. Kardiyak troponin T'nin yenidoğanlarda kardiyak disfonksiyonun erken göstergesi olabileceği düşünülmüştür (120).

Çalışmamızda preeklampitik grupta solunum sıkıntısı gelişen bebek sayısı kontrol grubundan daha fazladır. Bunun nedeni preeklampitik gruptaki preterm bebek sayısının daha fazla olmasıdır. Preeklampitik grupta serum cTnT düzeyleri ≥ 0.03 ng/ml olan bebekler incelendiğinde solunum sıkıntısı gelişme oranı ile serum cTnT düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. İnotropik destek gereken bebek sayısı (n=2), inotropik tedavi ile serum cTnT düzeyi arasındaki ilişkiyi yorumlamak için yetersizdir.

Adamcova ve ark. (117) beta sempatomimetiklerle akut tokolitik tedavi alan annelerin bebeklerinde kord kanı cTnT düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda tokolitik tedavi alan anne sayısı (n=1), tokolitik tedavi ile cTnT düzeyleri arasındaki ilişkiyi yorumlamak için yeterli değildir.

Çalışmamızda, beşinci dakika Apgar değerlendirilmesi preeklampitik grupta kontrol grubundan anlamlı düşüktür, ancak baz açığı ve pH ortalamaları arasında fark saptanmamıştır. Preeklampitik gruptaki Apgar düşüklüğü preterm bebek sayısının kontrol grubundan fazla olmasına bağlanmıştır. Yüksek serum cTnT düzeyi ile; beşinci dakika Apgar skoru, kordon kan gazı pH'sı ve baz açığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. İndüksiyon tedavisinin uterus kasılmalarına bağlı rölatif plasental yetmezliğe yol açabileceği düşünülse de, bu çalışmada indüksiyon tedavisi ile serum cTnT düzeyleri arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Perinatoloji alanındaki önemli gelişmelere rağmen asfiksi, serebral felcin (serebral palsi) en önemli nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir (3). Hipoksik olayın başlangıç zamanının belirlenebilmesi günümüzde tamamen mümkün olamamakta, fetal hipoksiyi tanımlamada ve prognozu öngörmeye fetal kalp atım hızı monitorizasyonu yetersiz kalmaktadır (32-33). Fetal oksijenizasyon patofizyolojisinin karmaşık olması fetusunun strese yanıtını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Nöron koruyucu tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler, ağır hipoksik ensefalopati gelişme riski olan yenidoğanların erken dönemde özellikle antepartum tanınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Proteine bağlı olmayan demir, asfiktik olay sırasında yükselmekte ve kordon kanındaki yüksek düzeyler nörolojik etkilenmenin antepartum kökenli olduğunu göstermektedir(129).

Organ hasarında serbest radikal oluşumuna rol açan faktörler etkilidir. Bunlar, hiperoksi iskem-reperfüzyon hasarı, hipoksiyi takiben prenatal veya postnatal reoksijenizasyon, araziidonik asit kaskatının aktivasyonu ve fagosit aktivasyonudur (129).

Nöronal membranlar poliansatüre yağ asitlerinden zengin olduğu için beyin dokusu serbest radikal hasarına duyarlıdır. Hipoksik uyarı serbest oksijen radikal yapımını artırır. Bunlar hızlı büyüyen yenidoğan beyni için önemli derecede hasar verici etkiye sahiptirler (1,4,5). Son yıllarda hipoksik yenidoğanlarda eritrosit ve plazmadaki artmış proteine bağlı olmayan demir konsantrasyonu, artmış serbest radikal yapımının ve perinatal beyin hasarının indirekt bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (6,68).

Demir hücre hasarında temel aracı olarak görev alır. Fenton reaksiyonu vasıtasıyla toksik hidroksi radikal oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonda rol alan demir, transport veya depo proteinlerine bağlı olmayan serbest demirdir. Fazla demir yükü ve artmış transferrin saturasyonuna bağlı olarak yükselen serbest demir konsantrasyonunun, doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir (63,129).

Plazma serbest demiri yenidoğan döneminde en yüksek düzeydedir (6). Yenidoğanlarda özellikle pretermelerde, transferrin saturasyonu yüksektir. Bu durum asidoz sırasında önem taşımakta ve demirin serbestleşmesine neden olmaktadır. İn vivo çalışmalarda hipoksik fare beyininde, intrasellüler serbest demir düzeylerinin arttığı, demir ve serbest radikal yapımının artması sonucunda nöronal ölümün olduğu ve antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (65,66). Ayrıca hasarlı dokudaki artmış proteolitik aktivite, depo

proteinlerinden demir salınımına neden olmaktadır (67). İnsan çalışmalarında da asfiksi ve asidoz varlığında proteine bağlı olmayan plazma demirinin arttığı gösterilmiştir (68-70). Özellikle farklılaşmakta olan oligodendrositler demir içerikleri fazla olduğu için serbest radikal hasarına duyarlıdır (71).

Buonocore ve ark. (4) 384 yenidoğanı postnatal 24. aya kadar izledikleri çalışmada, nörolojik sekel saptanan çocukların kordon kanlarındaki plazma serbest demir düzeylerinin, nörolojik gelişimi normal olanlardan belirgin oranda yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek plazma serbest demir düzeylerini ($> 15.2 \mu\text{mol/L}$) beyin hasarının erken göstergesi olarak kabul etmişler, yüksek konsantrasyonlar için %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu belirtmişler ve intrauterin oksidatif stresi belirlemede kullanılabilir güvenilir bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Plazma NPBI düzeyinin $0 - 1.16 \mu\text{mol/L}$ arasında olması % 100 iyi nörolojik prognoz olarak kabul edilmiş, en iyi prediktif eşik değerin $3,83 \mu\text{mol/L}$ olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda preeklampatik grupta ortalama plazma NPBI düzeyi $2.02 \pm 1.47 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $2.98 \pm 1.44 \mu\text{mol/L}$ olup, istatistiksel olarak preeklampatik grupta plazma NPBI düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur. Asfiktik yenidoğanlarda hipoksik iskemik periyod sonrasındaki prenatal ya da postnatal dönemdeki reperfüzyon veya reoksijenizasyon beyin hasarını başlatmaktadır. Demir bu dönemde bağlı olduğu proteinlerden ayrılmakta ve plazma NPBI konsantrasyonu artmaktadır. Preeklampatik anne bebeklerinin plasental iskemiye bağlı olarak kronik intrauterin oksidatif strese maruz kaldıkları bilinmektedir. Ancak kronik hipoksiye fetusun geliştirdiği adaptasyon ve serebral koruyucu mekanizmaların sonucunda beklenenin aksine preeklampatik grupta plazma NPBI düzeyinin artmadığı düşünülmektedir. Ayrıca bu grupta hiçbir bebekte ağır plasental yetmezlik bulgusunun olmaması plazma NPBI düzeyinin yüksek düzeylere çıkmamasını açıklayan diğer bir neden olabilir.

Kontrol grubunda plazma NPBI düzeyinin daha yüksek olması tam olarak açıklanamamıştır. Bu grupta en belirgin farklılık vajinal doğum oranının daha fazla olmasıdır. Doğum eyleminde uterus kontraksiyonları sırasında intramiyometriyal basınç, intraatreriyel basınçtan yüksek olduğu zaman hem spiral arterlerde, hem de intervillöz boşluğun venöz direnajında bozulma olur. Hipertonik veya çok sık gelen uterus kasılmaları, umbilikal kord kan akımında bozulmaya yol açarak fetal hipoksiye neden olabilir (129). Ayrıca yenidoğanlar

intrauterin düşük oksijenli ortamdan, yüksek oksijenli ortama geçerken bir miktar oksidatif strese maruz kalabilmektedir. Kontrol grubunda daha yüksek plazma NPBI düzeyinin bu fizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ortalama plazma NPBI düzeyi Buonocore'nin (4) belirttiği patolojik sınırın ve eşik değerin çok altındadır.

Lu ve ark. (130) postnatal ilk 24 saatte plazma NPBI düzeyi baktıkları çalışmalarında kontrol grubunda saptanabilen NPBI oranını %33,3, HIE olmayan asfiktik grupta %66,6, HIE olan asfiktik grupta %86,6 olarak belirlemişlerdir. HIE gelişen ve gelişmeyen asfiktik iki grup arasında saptanabilen NPBI oranları arasında bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubunda saptanabilen NPBI oranı Dorrepaal'ın çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur (6). Dorrepaal ve ark (6) çalışmasındaki gibi kontrol grubunda NPBI saptanmayan vakalarla, NPBI saptanan vakaların özellikleri arasında bir fark bulunamamış ve kontrol grubu vakalarında NPBI saptanmasının nedeni açıklanamamıştır. Beşinci ay nörolojik değerlendirmede HIE olan asfiktik grupta gelişimsel skorun diğer iki gruptan daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu grupta plazmada NPBI saptanan çocukların %40'ında nörolojik sorun bildirilmiştir. Bu çalışmada saptanan plazma NPBI düzeyleri belirtilmemiş, nörolojik hasar ile NPBI düzeyleri arasında ilişki kurulmamıştır.

Çalışmamızın bulgularına göre, kronik uteroplasental yetmezliğin olduğu preeklampatik anne bebeklerinde kardiyak tutulum sonucunda cTnT artarken, fetal serebral koruyucu mekanizmaların varlığı kronik hipoksik durumlarda serebral etkilenmeyi önlemekte ve NPBI düzeyleri artmamaktadır. Kordon NPBI düzeyi akut hipoksik asfiktik olaylarda daha belirleyici olabilir. Plazma NPBI düzeyinde yükselmenin olabilmesi için reoksijenizasyon veya reperfüzyon hasarının olması gerekmektedir. Çoğu asfiktik bebekte bu hasar postnatal dönemde geliştiği için, maliyet de göz önüne alınırsa, kordon kanı yerine postnatal dönemde bakılan plazma NPBI düzeylerinin prognostik değeri daha fazla olabilir. HIE gelişen ağır asfiktik bebeklerde prognozu belirlemek için plazma NPBI düzeyinin postnatal bakılma zamanı da önemli olabilir.

Sonuç olarak kordon serum cTnT düzeyi antenatal kardiyak hasarın belirlenmesinde güvenilir bir göstergedir. Ancak, kordon plazma NPBI düzeyi ile serebral hasar arasında ilişki bulunamamıştır. Optimal NPBI bakılma zamanını belirlemek ve NPBI'nin nörolojik prognoz üzerine olan etkisini kesinleştirmek için daha geniş hasta gruplarında çalışmalar uygun olacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 50'si preeklampitik annelerden (çalışma grubu), 50'si preeklampitik olmayan (kontrol grubu) sağlıklı annelerden doğan değişik gestasyon haftalarında 100 yenidoğan alınmıştır. Bebeklerin kordon kanında serum cTnT düzeyi, plazma NPBI düzeyi ve kan gazı bakılmıştır.

Her iki gruptaki bebeklerin demografik özellikleri incelendiğinde, preeklampitik anne bebeklerinin gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları düşük, sezaryanla doğum oranları kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Grupların Apgar skorları, kordon kan gazı pH'sı ve baz açığı sonuçları değerlendirildiğinde, preeklampitik grupta beşinci dakika Apgar skorları düşük saptanmış, kan gazı pH'sı ve baz açığı değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Bebeklerin postnatal özellikleri incelendiğinde, hiçbir bebekte asfiksinin klinik bulguları gözlenmemiş, preeklampitik grupta solunum sıkıntısı gelişen bebek sayısı kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur.

Serum cTnT düzeyinin ≥ 0.03 ng/ml olma oranlarına göre değerlendirilme yapıldığında preeklampitik grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışma grubundaki bebeklerin % 48'inin serum cTnT düzeyi ≥ 0.03 ng/ml iken, kontrol grubunda bu oran % 24 bulunmuştur.

Yüksek serum cTnT düzeyi ile; beşinci dakika Apgar skoru, kordon kan gazı pH'sı ve baz açığı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Yüksek serum cTnT düzeyi ile; prematürelilik, induksiyon tedavisi, fetal distres varlığı, solunum sıkıntısı gelişme ve magnezyum tedavisi arasında ilişki saptanmamıştır.

Ortalama plazma NPBI düzeyleri incelendiğinde, preeklampitik grupta ortalama plazma NPBI düzeyi 2.02 ± 1.47 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda 2.98 ± 1.44 $\mu\text{mol/L}$ olup, istatistiksel olarak preeklampitik grupta plazma NPBI düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

7. KAYNAKLAR

1. Volpe JJ.(2001): Hypoxic-ischemic encephalopathy: intrauterine assessment. In: Volpe JJ (ed): Neurology of the Newborn (4th ed), WB Saunders, Philadelphia, 277-293.
2. Carter BS., Haverkamp AD., Merenstein GB.(1993): The definition of acute perinatal asphyxia, Clin Perinatol, 20, 287-304.
3. Amato M., Donati F.(2000): Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and interventions, Europ J Pediatr Neurol, 4, 203-209.
4. Buonocore G., Perrone S., Longini M., et al.(2003): Non protein bound iron as early predictive marker of neonatal brain damage, Brain, 126, 1224-1230.
5. Grow J., Barks JDE.(2002): Pathogenesis of hypoxic-ischemic injury in the term infant : current concepts, Clin Perinatol, 29, 585-602.
6. Dorrepaal CA., Berger HM., Benders MJN., et al.(1996): Non protein bound iron in postasphyxial reperfusion injury of the newborn, Pediatrics, 98, 883-889.
7. Buonocore G., Perrone S., Carlini M., et al.(2001): Non protein bound iron plasma levels in critically ill newborns (abstract), Biol Neonate, 80, 93-94.
8. Daga SR., Prabhu PG., Chandrashekhar L., et al.(1983): Myocardial ischaemia following birth asphyxia, Indian Pediatr, 1983, 20, 567-571.
9. Cabal LA., Devaskar U., Siasi B., et al.(1990): Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants, J Pediatr, 96, 705-710.
10. Adams JE., Abendschein DR., Jaffe AS.(1993): Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?, Circulation, 88, 750-763.
11. Gerhardt W., Kats H., Ravkilde P., et al.(1992): Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury, Clin Chem, 38, 1194-1195.
12. Kanaan US., Chiang VW.(2004): Cardiac troponins in pediatrics, Pediatr Emergency Care, 20, 323-329.
13. Adamcova M., Kokstein Z., Palicka V., et al.(1995): Troponin T levels in the cord blood of healthy term neonates, Physiol Res, 44, 99-104.
14. Shelton SD., Fouse BL., Holleman CM., et al.(1999): Cardiac troponin T levels in umbilical cord blood, Am J Obstet Gynecol, 181, 1259-1262.

15. Clark S., Newland P., Yoxall CW., Subhedar NV.(2001): Cardiac troponin T in cord blood, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 84, 34-37.
16. Moller JC., Thielsen B., Schaible TF., et al.(1998): Value of myocardial hypoxia markers (creatine kinase and its MB-fraction, troponin T, QT-intervals) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia, *Biol Neonate*, 73, 367-374.
17. Narin N., Çetin N., Kılıç H., et al.(1999): Diagnostic value of troponin T in neonates of mild preeclamptic mothers, *Biol Neonate*, 75, 137-142.
18. Menkes JH.(1989): Definition of perinatal asphyxia, *J Pediatr*, 114, 168.
19. Brann AW.(1986): Hypoxic-ischemic encephalopathy (asphyxia), *Pediatr Clin North Am*, 33, 451-464.
20. Nelson KB.(2003): Defining hypoxic-ischemic birth events, *Dev Med Child Neurol*, 45, 71-72.
21. Can G.(2004): Perinatal asfiksi. Erdem G, Yurdakök M. (ed): *Neonatoloji, Türk Neonatoloji Derneği*, Ankara, Alp ofset, 719-728.
22. Mannig FA., Bondaji N., Harman CR., et al.(1998): Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates, *Am J Obstet Gynecol*, 178, 696-706.
23. Önderoğlu L.(2004): Fetal izlem ve prenatal tanı. Erdem G, Yurdakök M. (ed): *Neonatoloji, Türk Neonatoloji Derneği*, Ankara, Alp ofset, 50-65.
24. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists.(2002): Care of the neonate. In: Gilstrap LC, Oh W (eds): *Guidelines for perinatal care. 5th edition*. Elk Grove Village (IL), American Academy of Pediatrics, pp. 196-197.
25. Thorp JA., Sampson JE., Paris VM., et al.(1989): Routine umbilical cord blood gas determinations?, *Am J Obstet Gynecol*, 161, 600-605.
26. Helwig JT., Parer JT., Kilpatrick SJ., et al.(1996): Umbilical cord blood acid-base state: what is normal?, *Am J Obstet Gynecol*, 174, 1807-1814.
27. Ruth VJ., Raivia KO.(1988): Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the apgar score, *Br Med J*, 297, 24-27.

28. Yoemans ER., Hauth JC., Gilstrap LC., et al.(1985): Umbilical cord pH, pCO₂ and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries, *Am J Obstet Gynecol*, 151, 798-800.
29. Winkler CL., Hauth JC., Tucker M., et al.(1991): Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical arterial acidemia, *Am J Obstet Gynecol*, 164, 637-641.
30. Goodwin TM., Belai I., Hernandez P., et al.(1992): Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia, *Am J Obstet Gynecol*, 167, 1506-1512.
31. King TA., Jackson GL., Josepy AS., et al.(1998): The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery, *J Pediatr*, 132, 624-629.
32. Low JA.(1995): Limitations in the clinical prediction of intrapartum fetal asphyxia, *Am J Obstet Gynecol*, 172, 801-805.
33. Low JA., Galbraith RS., Muir DW., et al.(1984): Factors associated with motor and cognitive deficit in children after intrapartum fetal hypoxia, *Am J Obstet Gynecol*, 148, 533-539.
34. Ross MG., Gala R.(2002): Use of umbilical artery base excess. Algorithm for the timing of hypoxic injury, *Am J Obstet Gynecol*, 187, 1-9.
35. Low JA., Lindsay BG., Derrick EJ.(1997): Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications, *Am J Obstet Gynecol*, 177, 1391-1394.
36. Portman RJ., Carter BS., Gaylord MS., et al.(1990): Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia. A scoring system, *Am J Obstet Gynecol*, 162, 174-177.
37. Apgar V.(1966): The newborn (Apgar) scoring system reflections and advice, *Pediatr Clin North Am*, 13, 645-650.
38. Leuthner SR., Das UG.(2004): Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia, *Pediatr Clin N Am*, 51, 737-745.
39. Marrin M., Paes BA.(1988): Birth asphyxia: does the Apgar score have diagnostic value?, *Obstet Gynecol*, 72, 120-124.
40. Silverman F., Suidan J., Wasseman j., et al.(1985): The Apgar score: Is it enough?, *Obstet Gynecol*, 66, 331-335.
41. Sykes GS., Johnson E., Ashworth F.(1982): Do Apgar score indicate asphyxia?, *Lancet*, 1, 494-497.

42. Naeye RL., Peters EC., Bartolomew M., et al.(1989): Origins of cerebral palsy, *Am J Dis Child*, 143, 1154-1159.
43. Nelson KB., Ellenberg JH.(1981): Apgar score as predictors of chronic neurologic disability, *Pediatrics*, 68, 36-40.
44. Parer JT., Livingston EG.(1990): What is fetal distress?, *Am J Obstet Gynecol*, 162, 1421-1425.
45. Cibils LA.(1977): Clinical significance of fetal heart rate patterns during labor. IV. Agonal patterns, *Am J Obstet Gynecol*, 129, 833-844.
46. Gimovsky ML., Caritis SN.(1982): Diagnosis and management of hypoxic fetal heart rate patterns, *Clin Perinatol*, 9, 313-324.
47. Hutson JM., Mueller-Heubach E.(1982): Diagnosis and management of intrapartum reflex heart rate changes, *Clin Perinatol*, 9, 325-337.
48. Painter MJ., Depp R., O'Donoghue PD., et al.(1978): Fetal heart rate patterns and development in the first year of life, *Am J Obstet Gynecol*, 132, 271-274.
49. Painter MJ., Scott M., Hirsch RP., et al.(1988): Fetal heart rate patterns during labor: neurologic and cognitive development at six to nine years of age, *Am j Obstet Gynecol*, 159, 854-858.
50. Volpe JJ.(2001): Neonatal seizures. In: Volpe JJ (ed): *Neurology of the Newborn* (4th ed), WB Saunders, Philadelphia, 178-214.
51. Robertson C., Finer N.(1985): Term infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Outcome at 3-5 years, *Dev Med Child Neurol*, 27, 473-477.
52. Martin –Ancel A., Garcia-Alix A., Gaya F., et al.(1995): Multiple organ involvement in perinatal asphyxia, *J Pediatr*, 127, 786-793.
53. Piazza AJ.(1999): Postasphyxial management of the newborn, *Clin Perinatol*, 26, 749-765.
54. Evans DJ., Levene MI.(1999): Hypoxic-ischaemic injury. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds): *Textbook of Neonatology* (3rd ed), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1231-1251.
55. Volpe JJ.(2001): Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. In: Volpe JJ (ed): *Neurology of the Newborn* (4th ed), WB Saunders, Philadelphia, 331-394.
56. Volpe JJ.(2001): Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. In: Volpe JJ (ed): *Neurology of the Newborn* (4th ed), WB Saunders, Philadelphia, 296-330.

57. Volpe JJ.(2001): Hypoxic-ischemic encephalopathy: biochemical and physiological aspects. In: Volpe JJ (ed): *Neurology of the Newborn* (4th ed), WB Saunders, Philadelphia, 217-276.
58. Vannucci RC., Palmer C.(2002): Hypoxia-ischemia: neuropathology, pathogenesis and management. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds): *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant* (7th ed), Mosby, St Louis, 847-867.
59. Yager JY., Brucklacher RM., Vannucci RC.(1992): Cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and early recovery in immatures rats, *Am J Physiol*, 262, 672-677.
60. Palmer C., Roberts RL., Bero C.(1994): Deferoxamine post-treatment reduces ischemic brain injury in neonatal rats, *Stroke*, 1039-1045.
61. Palmer C., Towfighi J., Roberts RL., Heitjan DF.(1993):Allopurinol administered after inducing hypoxia-ischemia reduces brain injury in 7-day old rats, *Pediatr Res*,33,405-411.
62. Vannucci RC., Perlman JM.(1997): Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, *Pediatrics*, 100, 1004-1014.
63. Berger HM., Mumby S., Gutteridge JMC.(1995): Ferrous ions detected in iron-overloaded cord blood plasma from preterm and term babies: implications for oxidative stres, *Free Radic Res*, 22, 555-559.
64. Lindeman JH., Houdkamp E., Lentjes EGW., et al.(1992):Limited protection against iron-induced lipid peroxidation by cord blood plasma, *Free Radic Res Commun*, 16, 285-294.
65. Waterfall AH., Singh G., Fry JR., Marsden CA.(1996): Acute acidosis elevates malonaldehyde in rat brain in vivo, *Brain Res*, 712, 102-106.
66. Ying W., Han SK., Miller JW., Swanson RA.(1999): Acidosis potentiates oxidative neuronal death by multiple mechanisms, *J Neurochem*, 73, 1549-1556.
67. Rothman RJ., Serroni A., Farber JL.(1992): Cellular pool of transient ferric iron, chelatable by deferoxamine and distinct from ferritin, that is involved in oxidative cell injury, *Mol Pharmacol*, 42, 703-710.
68. Buonocore G., Zani S., Sargentini I., et al.(1998): Hypoxia-induced free iron release in the red cells of newborn infants, *Acta Paediatr*, 87, 77-81.

69. Ciccoli L., Rossi V., Leoncini S., et al.(2003): Iron release in erythrocytes and plasma non protein-bound iron in hypoxic and non hypoxic newborns, *Free Radic Res*, 37, 51-58.
70. Yu T., Kui LQ., Ming QZ.(2003): Effect of asphyxia on non-protein-bound iron and lipid peroxidation in newborn infants, *Dev Med Child Neurol*, 45, 24-27.
71. Comporti M., Signorini C., Buonocore G., et al.(2002): Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing, *Free Radic Biol Med*, 32, 568-576.
72. Buonocore G., Perrone S.(2004): Biomarkers of hypoxic brain injury in the neonate, *Clin Perinatol*, 31, 107-116.
73. Ogihara T., Hirano K., Ogihara H., et al.(2003): Non-protein-bound transition metals and hydroxyl radical generation in cerebrospinal fluid of newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy, *Pediatr Res*, 53, 594-599.
74. Ivacko JA., Sun R., Silverstein FS.(1995): Hypoxic, ischemic brain injury induces an acute microglial reaction in perinatal rats, *Pediatr Res*, 39, 39-47.
75. Hudome S., Palmer C., Roberts RL., et al.(1997): The role of neutrophils in the production of hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat, *Pediatr Res*, 41, 607-616.
76. Bona E., Andersson AL., Blomgren K., et al.(1999): Chemokine and inflammatory cell response to hypoxia-ischemia in immature rats, *Pediatr Res*, 45, 500-509.
77. Martin-Ancel A., Carcia-Alix A., Pascual-Salcedo D., et al.(1997): Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestation, *Pediatrics*, 100, 789-794.
78. Savman K., Blennow M., Gustafson K., et al.(1998): Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia, *Pediatr Res*, 43, 746-751.
79. Nelson KB., Willoughby RE.(2000): Infection, inflammation and the risk of cerebral palsy, *Curr Opin Neurol*, 13, 133-139.
80. Akisu M., Kültürsay N., Coker I., et al.(1998): Plasma platelet activating factor levels in newborn infants with and without perinatal asphyxia: is it an additional marker of perinatal asphyxia?, *Acta Paediatr Jpn*, 40, 427-431.
81. Hagberg H., Bona E., Gilland E. (1998): Mechanisms of perinatal brain injury . In: Kurjak A(ed): *Textbook of Perinatal Medicine Vol. 1*, Parthenon Publishing Group, New York, 90-106.

82. Delivoria-Papadopoulos M., Mishra OP.(2004): Nuclear mechanisms of hypoxic cerebral injury in the newborn, *Clin Perinatol*, 31, 91-105.
83. Thoresen M.(2000): Cooling the newborn after asphyxia-physiological and experimental background and its clinical use, *Semin Neonatal*, 5, 61-73.
84. Thoresen M., Penrice J., Lorek A., et al.(1995): Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet, *Pediatr Res*, 37, 667-670.
85. Haaland K., Loberg EM., Sten PA., et al.(1997): Posthypoxic hypothermia in newborn piglets, *Pediatr Res*, 41, 505-512.
86. Wagner CL., Eicher DJ., Katikaneni LD., et al.(1999): The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia?, *Pediatr Neurol*, 21, 429-443.
87. Sarnat HB., Sarnat MS.(1976): Neonatal encephalopathy following fetal distress: clinical and electroencephalographic study, *Arch Neurol*, 33, 696-705.
88. Perlman JM., Tack ED., Martin T., et al.(1989): Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia, *Am J Dis Child*, 143, 617-620.
89. Barnett CP., Perlman M., Ekert PG.(1997): Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective, *Pediatrics*, 99, 797-799.
90. Fisher DJ.(1984): Oxygenation and metabolism in the developing heart, *Semin Perinatol*, 8, 217-226.
91. Siess M.(1980): Some aspects on the regulation of carbohydrate and lipid metabolism on cardiac tissue, *Basic Res Cardiol*, 75, 47-51.
92. Johnssude CL., Towbin JA.(1998): Myocardial infaction in childhood. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds): *The Science and Practice of Pediatric Cardiology* (2nd ed), Williams Wilkins, Baltimore, 1933-1982.
93. Hartmann F., Kampmann N., Frey N., et al.(1998): Biochemical markers in the diagnosis of coronary arter disease, *Eur Heart J*, 19(suppl N), N2-N7.
94. Apple FS., Henderson AR.(1999): Cardiac function. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds): *TIETZ textbook of Clinical Chemistry*, WB Saunders, Pennsylvania, 1178-1203.

95. Leung FY., Galbraith LV., Jablonsky G., et al.(1989): Re-evaluation of the diagnostic utility of serum total creatine kinase and creatine kinase-2 in myocardial infarction, *Clin Chem*, 5, 1435-1440.
96. Eppenberger HM., Eppenberger M., Richterich R., Aebl H.(1964): The ontogeny of creatine kinase isoenzymes, *Dev Biol*, 10, 1-16.
97. Wolf PL.(1989): Lactate dehydrogenase isoenzymes in myocardial disease, *Clin Lab Med*, 9, 655-665.
98. Roberts R.(1977): Myoglobinemia as index to myocardial infarction, *Ann Intern Med*, 87,(6),788-789.
99. Katz AM.(1998): Myocyte structure and function. In: Topol E (ed): *Textbook of Cardiovascular Medicine* (1sted), Williams Wilkins, Philadelphia, 2449-2461.
100. Bodor GS., Porterfield D., Voss E., et al.(1995): Cardiac troponin I is not expressed in fetal and adult human skeletal muscle tissue, *Clin Chem*, 41, 1710-1715.
101. Anderson PA., Malouf NN., Oaleley AE., et al.(1991): Troponin T isoform expression in humans: A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart and adult and fetal skeletal muscle, *Circ Res*, 69, 1226-1233.
102. Bodor GS., Porterfield D., Voss E., et al.(1997): Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease. Evidence of cardiac troponin expression in skeletal muscle, *Clin Chem*, 43, 476-484.
103. McLaurin MD., Apple FS., Voss EM., et al.(1997): Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle, *Clin Chem*, 43, 976-982.
104. Baum H., Braun S., Gerhardt W., et al.(1997): Multicenter evaluation of second generation assay for cardiac troponin T, *Clin Chem*, 43, 1877-1884.
105. Katus HA., Remppis A., Scheffold T., et al.(1991): Intracellular compartmentation of cardiac troponin T, and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 67, 1360-1367.
106. Editorial(1991): Troponin T and myocardial damage, *Lancet*, 338, 23-24.
107. Keffer JH.(1996): Myocardial markers of injury. Evolution and insights, *Am J Clin Pathol*, 105, 305-320.

108. Adamcova M.(2003): Troponins in children and neonates, *Acta Paediatr*, 92, 1373-1375.
109. Hamm CW., Ravkilde J., Gerhardt W., et al.(1992): The prognostic value of serum troponin T in unstabl angina, *N Engl J Med*, 327, 146-150.
110. Ravkilde J., Horder M., Gerhardt W., et al.(1993): Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction, *Scand J Clin Lab Invest*, 53, 677-685.
111. Hirsch R., Landt Y., Porter S., et al.(1997): Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assesment of cardiac injury, *J Pediatr*, 130, 872-877.
112. Lipshultz SE., Rifai N., Sallan SE., et al.(1997): Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury, *Circulation*, 96, 2641-2648.
113. Taggart DP., Hadjinikolas L., Wong K., et al.(1996): Vulnerability of pediatric myocardium to cardiac surgery, *Heart*, 76, 214-217.
114. Alehan D., Aybakan C., Celiker A.(2003): Cardiac troponin T and myocardial injury during routine cardiac catheterization in children, *Int J Cardiol*, 87, 223-230.
115. Soongswang J., Durongpisitkul K., Ratanarapee S., et al.(2002): Cardiac troponin T: its role in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children, *Pediatr Cardiol*, 23, 531-535.
116. Trevisanuto D., Lachin M., Zaninotto M., et al.(1998): Cardiac troponin T in newborn infants with transient myocardial ischemia, *Biol Neonate*, 73, 161-165.
117. Adamcova M., Kokstein Z., Palicka V., et al.(2000): Cardiac troponin T in neonates after acute and long-term tocolysis, *Biol Neonate*, 78, 288-292.
118. Trevisanuto D., Pitton M., Altinier S., et al.(2003): Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB concentrations in umbilical cord blood of healthy term neonates, *Acta Paediatr*, 92, 1463-1467.
119. Trevisanuto D., Zaninotto M., Altinier S., et al.(2000): High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome, *Acta Paediatr*, 89, 1134-1136.
120. Clark SJ., Newland P., Yoxall CW., Subhedar NV.(2004): Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89, 348-352.

121. Barron MW.(1992): The syndrome of preeclampsia, *Gastroenterol Clin North Am*, 21, 851-872.
122. Makikallio K., Vuolteenaho O., Jouppila P., Rasanen J.(2000): Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels, *Am J Obstet Gynecol*, 183, 726-31
123. Narin N., Narin F., Tutus A., Tayyar M.(2002): Increased endothelin in infants of pre-eclamptic mothers, *Pediatr Int*, 44, 131-133.
124. Sibai BM. (1996): Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds): *Obstetrics: normal and problem pregnancies* (3rd ed), New York, Churchill Livingstone, 935-996.
125. The Joint European Society of Cardiology / American Collage of Cardiology Committee (2000): Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American Collage of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction, *JACC*, 36, 959- 969.
126. Panteghini M., Agnoletti G., Pagani F., Spandrio M.(1997): Cardiac Troponin T in serum as a marker for myocardial injury in newborns, *Clin Chem*, 43, 1455-1457.
127. Steer P., Lupton M., Oteng E.(2005): Maternal illness in pregnancy: hypertensive disease in pregnancy. In: Robertson's Textbook of Neonatology (4th ed), Elsevier, Churchill Livingstone, 177-195.
128. Shah D. (2006): Hypertensive disorders of pregnancy. In: Fanoroff and Martin's Neonatal- Perinatal Medicine (8th ed), Mosby, Philadelphia, 307-320.
129. Perrone S., Bracci R., Buonocore G. (2002): New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress, *Acta Paediatr Suppl*, 438, 135-138.
130. Yu T., Kui LQ., Ming QZ. (2003): Effect of asphyxia on non-protein-bound iron and lipid peroxidation in newborn infants, *Dev Med Child Neurol*, 45(1), 24-27.

EK-1 HASTA TAKİP FORMU

KONU: Değişik gestasyon haftasındaki preeklampitik anne bebeklerinin kordon kanında kadiyak troponin T (cTnT) ve proteine bağlı olmayan demir (NPBI) düzeylerinin karşılaştırılması

Adı Soyadı: _____ **Adres:** _____ **Tel:** _____
Anne yaşı: _____ **Doğum tarihi:** _____ **Doğum saati:** _____
Gestasyon haftası: _____ **Doğum tartısı:** _____ **SGA** _____ **AGA** _____ **LGA** _____

Cinsiyet: K E

Doğum şekli: Vaginal Sezaryan **endikasyon:** _____

Prenatal özellikler Preeklampsi
 Koryoamnionit
 Tokolitik tedavi **süre:** _____
 Magnezyum tedavisi **süre:** _____
 Fetal distres bulguları
 İndüksiyon

Kordon kan gazı: pH: _____ pCO₂: _____ HCO₃: _____ BE: _____

Apgar: _____ / _____

Asfiksi bulguları: Yok HIE Konvulziyon Çoklu organ tutulumu

Solunum sıkıntısı: Var Yok

Solunum desteği: O₂ Mekanik ventilasyon

İnotropik destek: Var Yok

Nörolojik bulgu Var Yok

Kardiyak troponin T seviyesi: _____

Proteine bağlı olmayan demir seviyesi: _____

EK-2 Serum cTnT ve Plazma NPBI Sonuçları

Grup I Vaka No	cTnT (ng/ml)	NPBI (μ mol/L)	Grup II Vaka No	cTnT (ng/ml)	NPBI (μ mol/L)
1	0,157	2,264	1	0,021	3,784
2	0,3	1,556	2	0,052	0,276
3	0,106	1,456	3	0,011	4,964
4	0,26	0,968	4	0,017	2,672
5	<0,010	2,604	5	0,013	2,004
6	<0,010	1,024	6	<0,010	4,952
7	<0,010	1,844	7	<0,010	3,74
8	<0,010	4,896	8	0,041	3,652
9	<0,010	2,088	9	0,042	5,008
10	<0,010	2,548	10	0,034	5,404
11	0,061	3,368	11	0,048	2,044
12	<0,010	1,952	12	<0,010	4,868
13	0,038	4,34	13	0,047	1,5
14	0,014	0,912	14	0,014	4,01
15	0,025	0,875	15	0,018	2,696
16	<0,010	4,478	16	0,015	4,435
17	0,061	4,317	17	0,024	4,728
18	0,022	2,092	18	0,018	3,071
19	0,033	2,757	19	0,037	1,139
20	<0,010	2,353	20	0,033	4,11
21	0,077	0	21	0,04	1,196
22	<0,010	1,932	22	0,029	2,46
23	<0,010	0,4	23	0,021	3,7
24	<0,010	3,903	24	<0,010	4,132
25	<0,010	0,85	25	0,016	3,642
26	0,015	1,007	26	<0,010	4,496
27	0,299	3,982	27	0,034	2,125
28	0,018	0,907	28	<0,010	3,914
29	0,038	4,885	29	<0,010	2,104
30	<0,010	1,253	30	0,029	4,18
31	0,075	5,056	31	<0,010	4,376
32	0,019	0,132	32	<0,010	3,316
33	0,023	1,48	33	0,041	0
34	0,364	0	34	<0,010	2,424
35	0,038	0,628	35	<0,010	3,204
36	0,07	2,936	36	0,01	2,152
37	0,038	0,772	37	<0,010	1,2
38	0,066	0	38	0,011	2,468
39	0,061	4,24	39	<0,010	4,412
40	0,022	2,132	40	<0,010	2,244
41	0,117	3,42	41	<0,010	3,724
42	0,024	0,276	42	0,017	3,616
43	0,073	0	43	0,015	0
44	0,049	2,32	44	<0,010	4,172
45	0,077	2,916	45	<0,010	2,024
46	<0,010	1,892	46	0,02	1,824
47	0,061	0,756	47	0,04	1,204
48	0,015	0,376	48	0,026	0
49	<0,010	0,756	49	<0,010	3,624
50	0,033	1,342	50	<0,010	2,044

ÖZGEÇMİŞ

AD - SOYAD : LEYLA KARADENİZ
DOĞUM TARİHİ : 1/12/1970
YABANCI DİL : İngilizce
ADRES :Soyak Sitesi, C/10 Blok, D:12
Bağlarbaşı, Üsküdar- İstanbul
TELEFON : 0 (216) 492 66 33

EĞİTİM

1984-1987 : Denizli Lisesi, Denizli
1987-1993 : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir (Fakülte üçüncülük derecesi)
1993-1997 : Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul

EĞİTİM SONRASI ÇALIŞMA

1993 - 1997 :Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü
Pediatric Asistanı
15/3/1998-30/5/1998 :Beykoz Devlet Hastanesi, İstanbul,
Pediatric Uzmanı
1998 - 2000 :Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü
1/12/2000-1/3/2001 :Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA
Divisions of Neonatology and Pulmonary Biology
2001 - 2002 :Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
2002 - 2005 :İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
ABD Neonatoloji Bilim Dalı
Neonatology Yan Dal İhtisası
18/5/2004-18/6/2004 :Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
Neonatal Intensive Care Unit
20005- :Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi