

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**PERİNATAL ASFİKSİDE UMBİLİKAL ARTER İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DÜZEYİNİN TANISAL
DEĞERİ**

**Ulaş FİDAN
Tbp. Yzb.**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA
2008**

Ulaş FİDAN
Tbp. Yzb.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

ANKARA
2008

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**PERİNATAL ASFİKSİDE UMBİLİKAL ARTER İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ**

Ulaş FİDAN
Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
İskender BAŞER
Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.

**Ankara
2008**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Perinatal Asfikside Umbilikal Arter İskemi Modifiye Albumin(İMA) Düzeyinin Tanısal Değeri” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dz. Tbp. Alb. İskender BAŞER

Üye : Prof. Dz. Tbp. Alb. İskender BAŞER (Bşk.)

Üye : Prof. Dz. Tbp. Alb. Vedat ATAY

Üye : Prof. Tbp. Alb. Yusuf PEKER

Üye : Prof. Tbp. Alb. Bedrettin SEÇKİN

Üye : Prof. Tbp. Alb. Murat DEMİRİZ

ONAY :

Tbp. Yzb. Ulaş FİDAN’ın 09 / Ekim / 2008 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2007 yılı kararı gereğince Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada, perinatal komplike doğumlarda oluşan perinatal asfiksida, umbilikal arterde İskemi Modifiye Albumin(İMA) düzeylerinin tanısal değeri üzerine yapılmıştır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. uzmanlık öğrenciliği döneminde, eğitim ve öğretimimde büyük emeği olan, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı ve tez danışmanım Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. İskender BAŞER' e şükran ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca eğitim ve öğretim dönemim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen sayın hocalarım; Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Esat ORHON' a, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Ali ERGÜN' e Doç.Tbp.Kd.Alb. Tansu KÜÇÜK' e, Doç.Tbp.Kd.Alb. Namık Kemal DURU' ya, Doç.Tbp.Kd.Alb. Müfit Cemal YENEN' e, Doç.J.Tbp.Alb. Murat DEDE' ye, Doç.Tbp.Alb. Sadettin GÜNGÖR' e, (E)Yrd.Doç.Tbp.Alb. Ümit GÖKTOLGA' ya, Yrd.Doç.Tbp.Bnb. Seyit Temel CEYHAN' a, Yrd.Doç.J.Tbp.Yb. Emre KARAŞAHİN' e, Yrd.Doç.Tbp.Bnb. İbrahim ALANBAY'a ve kliniğimizdeki tüm personele her türlü yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmamda bana yardım ve bilgilerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim dalından Doç.Tbp.Bnb. Halil YAMAN ve Uzm.Öğr. Hv.Tbp.Ütğm. Özlem ÖZTÜRK'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum günden beri büyümemde ve yetişmemde maddi ve manevi her türlü fedakârlıktan kaçınmadıkları için anneme ve babama; sevgisi, saygısı, bağlılığı, sabrı ve her hususta gösterdiği özveri ve desteği için eşime; ve burada bahsedemediğim, bugünlere gelmemde bana emeği geçmiş olan herkese teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tbp. Yzb. Ulaş FİDAN

ÖZET

Perinatal Asfikside Umbilikal Arter İskemi Modifiye Albumin (İma) Düzeyinin Tanısal Değeri

İskemi modifiye albumin (İMA), myokardial iskemi ve akut koroner sendromun tanısı ve izleminde kullanılan yeni bir belirteçtir. Bizde komplike doğumlarda meydana gelen kord basısı ve plasental iskemi durumunda İMA seviyelerinin yükselmesini düşünerek çalışma planladık. Bu çalışmada umbilikal arterde artan İMA seviyeleri tespit edilmiştir. Komplike olmayan termde doğumlar (n:24, kontrol grubu) ve asfiksiye neden olan dekolman plasenta veya kordon prolapsusu gibi doğumlarda umbilikal arter İMA seviyeleri karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde, Mann-Whitney U testi, t-testi ve Kolmogorov-Smirnoff testi kullanılmıştır. Ortalama İMA değerleri asfiktik yenidoğanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak (p:0.0001) yüksek bulunmuştur. Bizim bu çalışmamızın sonuçlarına göre, umbilikal arter İMA seviyelerindeki artış, klinik olarak ortaya çıkan perinatal asfiksi ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler : Asfiksi, İskemi modifiye albumin, Umbilikal arter
Yazar Adı : Tbp. Yzb. Ulaş FİDAN
Danışman : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. İskender BAŞER

ABSTRACT

Diagnostic Value of Umbilical Artery Ischemia Modified Albumin Levels in Perinatal Asphyxia

Ischemia-modified albumin (IMA) is a new marker of myocardial ischemia and monitoring acute coronary syndromes. We hypothesized that reduced blood flow, such as that resulting from vascular compression in complicated labors or placental ischemia, may increase IMA. The aim of this study was determine whether increased levels umbilical artery of IMA. Umbilical artery serum IMA levels from women with uncomplicated term births (control group, n:24), with pregnancy complicated resulting births with asphyxia by such as abruption placenta, cord prolapsus (n:24) were compared. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test, the t-test, and Kolmogorov-Smirnoff test. The mean IMA levels was significantly higher in the neonates with asphyxia than control group ($p < 0.0001$). Our study results support that increased umbilical artery serum IMA levels might be correlated with the clinical developments of perinatal asphyxia.

Keywords : Asphyxia, Ischemia-modified albumin, Umbilical artery
Author : Ulaş FİDAN, MD
Counselor : İskender BAŞER, MD, Professor of Obstetrics and
Gynecology

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Etyoloji.....	3
2.3. Patogenez.....	5
2.3.1. Asfikside hücre içi metabolik olaylar ve reperfüzyon hasarı.....	6
2.3.2. Fetal Sirkülasyon ve doğum sonrası değişiklikler.....	8
2.3.3. Beyin Hasarın Mekanizması.....	12
2.4. Asfiksinin Patogenezi(Özet.....	14
2.5. Perinatal Asfikside Klinik Bulgular.....	14
2.6. Perinatal Asfiksiye Metabolik Yanıt.....	16
2.7. Fetal İzlem ve Perinatal Asfikside Tanı Yöntemleri.....	20
2.7.1. Tarihçe.....	20
2.7.2. Antenatal Dönemde Fetal İyilik ve Takip.....	22
2.7.3. İntrapartum Fetal İzlem.....	25
2.7.4. Postpartum Değerlendirme	33
GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat	UA	: Umbilikal arter
Ca	: Kalsiyum	UV	: Umbilikal ven
DA	: Duktus arteriozus	VCI	: Vena cava inferior
DV	: Duktus venozus	VCS	: Vena cava süperior
DNA	: Deoksiribonükleik	dL	: Desilitre
asit		kg	: Kilogram
EAA	: Eksitatör aminoasit	L	: Litre
EFM	: Elektronik fetal	m	: Metre
monitörizasyon		mmHg	:
FAST	: Fetal akustik	milimetreciva(basınç)	
stimülasyon testi		µm	: Mikrometre (Mikron)
FBP	: Fetal biyozik profil	µU	: Mikroünite
FKH	: Fetal kalp hızı	mg	: Miligram
FO	: Foramen ovale	mL	: Mililitre
Hİ	: Hipoksik iskemik	mm	: Milimetre
Hb	: Hemoglobin	mmol	: Milimol
IGF-1	: 'Insuline like growth	ms	: Milisaniye
factor'		mV	: Millivolt
İMA	: İskemi modifiye	pCO ₂	: Parsiyel
albumin		karbondioksit basıncı	
HCO ₃	: Bikarbonat	pO ₂	: Parsiyel oksijen
K ⁺	: Potasyum	basıncı	
Na ⁺	: Sodyum	%	: Yüzde
NMDA	: N-metil-D-aspartat	/	: Bölü
NOS	: Nitrik oksit sentetaz	>	: Büyüktür
NST	: Non stres test	≥	: Büyük-eşittir
O ₂	: Oksijen		
PAF	: Platelet aktive edici		
faktör			
SSS	: Santral sinir sistemi		

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Hipoksik iskemik hasara sekonder nöronal hasarın mekanizması	7
2.2.	Fetal sirkülasyon	10
2.3.	Erken deselerasyon	29
2.4.	Geç deselerasyon	29
2.5.	Variabl deselerasyon	30
2.6.	Uzamış deselerasyon	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Perinatal asfikside etyoloji(1)	4
2.2. Perinatal asfikside etyoloji(2)	4
2.3. Kronik parsiyel ve akut tam perinatal asfiksinin klinik özellikleri	15
2.4. Hipoksik iskemide multiorgan disfonksiyonları	16
2.5 Hipoksik iskemik ensefalopati nedenleri	19
2.6. Hipoksik iskemik ensefalopati derecelendirilmesi	19
2.7. Fetal distressin perinatal tanı yöntemleri	21
2.8. Fetal biyofizik profil skorlaması	23
2.9. Fetal taşikardi nedenleri	27
2.10 Azalmış fetal kalp atım variabilitesi nedenleri	28
2.11 Variabl deselerasyonlar ve intrapartum olaylarla ilişkileri	30
2.12 Apgar skorlama sistemi	33
2.13 Umbilikal kord normal değerleri	36
4.1 Olgu ve kontrol grubunun özellikleri	40
4.2 Olgu ve kontrol grubundaki değişkenlerin Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluk değerlendirilmesi	41
4.3 Parametrik değişkenlerin olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel farkları a)Yaş b)BMI c)D.ağır. d)pH e) İMA	42
4.4 Parametrik olmayan değişkenlerin olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel farkları a) Parite b) gestasyonel hafta c) Apgar	43

1. GİRİŞ

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

İlk defa Winokel 1893 yılında fetal distressin tespiti için fetal kalp hızını (FKH) oskülte ederek fetal durum hakkında bilgi edinmeye çalışmıştır(3). Yine yenidoğanın resusitasyona olan ihtiyacını belirlemek için 1953 yılında Dr. Virginia Apgar kendi adıyla anılan bir skorlama sistemi geliştirmiştir (4,5).

Kubli ve ark. 1972 yılında UA kanı pH değerinin infantın resusitasyon ihtiyacını belirlemede yararlı bir parametre olduğunu belirtmişlerdir(6). Han 1963 yılında fetusun saçlı derisine tatbik ettiği elektrotlarla kalp aksiyon akımlarını almayı ve bu yoldan FKH'nın sürekli yazdırılmasını başarmıştır(7).

Perinatal asfiksinin antepartum tanısında; non-stres test, kontraksiyon stres test, fetal biyofizik profil skorlaması (FBP), ultrasonografi ve doppler incelemeleri, fetal akustik stimülasyon testi, amniotik sıvı indeksi ve kordosentez, intrapartum değerlendirmede; intrapartum elektronik fetal monitörizasyon (EFM), fetal skalp pH'sının değerlendirilmesi, amnios sıvısında mekonyum ve fetal pulse oksimetre, neonatal dönemde;Apgar skorlama sistemi ve fetal asit-baz değerlerinin ölçümü gibi yöntemler kullanılmakla birlikte, bugün için en değerli yöntem umbilikal kord kan gazlarının tespiti ile fetal ve neonatal asit-baz dengesinin değerlendirilmesidir(8).

Subklinik asfiksiyi tanımlayabilmek, asfiksi tanısının konulmasında gözlemci hatasını ortadan kaldırabilmek, postpartum letarjiyi doğum

travmasından ayırt edebilmek için objektif testlerle perinatal asfiksiyi ve yenidoğanın durumunu ortaya koyarak, yenidoğan bakımına ihtiyaç duyabilecek olguları netleştirmek gerekmektedir. Bu amaçla umbilikal arter(UA) kan gazlarının ve pH'sının ölçülmesi gerekmektedir ve bunlarla birlikte bizim bu çalışmamıza esas olan İskemi Modifiye Albumin(İMA) düzeyleri belirlenerek, yenidoğanın ne kadar ciddi asfiksiye maruz kaldığını belirleyerek, yönetim buna göre şekillenmelidir.

Çalışmamızda, neonatal iyiliğin değerlendirilmesinde ve hipoksi-asidozun tespitinde asfiksinin perinatal dönemde yenidoğana olan etkisinin belirlenmesinde İMA seviyelerinin tanı koymada ve tutum belirlemede etkinliğini ortaya koymaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kelime anlamı olarak asfiksi, 'nabızsızlık' anlamındadır. Anlam olarak 'hipoksi' parsiel oksijen azlığı iken, 'iskemi' ise, dokuda kan akımının azalması olarak tanımlanmaktadır. 'Asfiksi' ise hem hipoksi hemde iskemi olaylarını birlikte içerir. Perinatal dönemde asfiksi, doku oksijenasyonunun bozulması sonucunda, organ ve sistemlerin fonksiyonlarının bozularak, asidoz gelişimi ve nihayet eğer tedavi edilmez veya gerekli resusitasyon yapılmaz ise ölüm ile sonuçlanan bir klinik durumdur. Yani asfiksi bir tanı değil, sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun için buna neden olan etkenin tanımlanarak, buna yönelik tanı ve tedavinin uygulanması yaşamsal önemdedir(9,10). İnsidans çok değişken olarak verilmekle birlikte, genel olarak 36. haftadan küçük gestasyonel yaşı olan olgularda %9, 36 haftadan büyük gestasyonel yaşı olan olgularda insidans %0.5 olarak rapor edilmektedir. Perinatal ölümlerin %20'sinden sorumludur. Eğer ölü doğumlar dahil edilirse, bu oran %50'lere çıkmaktadır(9).

2.2. Etyoloji

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

Bu sebepler Tablo 2-1'de özetlenmiştir(11).

Tablo 2.1. Perinatal asfikside etyoloji(1)

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

Ayrıca etyolojik faktörler maternal, fetal ve doğum ile ilgili faktörler açısından değerlendirildiğinde, perinatal asfiksinin olası nedenlerini Tablo 2-2'de görüldüğü gibi özetleyebiliriz.

Tablo 2.2. Perinatal asfikside etyoloji(2)

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

Tablolarda da görüldüğü gibi etyolojik sınıflandırmayı oldukça genişletebiliriz. Ancak bu etyolojik faktörler incelendiğinde, perinatal asfikside %90 sebep antepartum ve intrapartum dönemde oluşmaktadır(10). Geri

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

2.3. Patogenez

Perinatal asfiksideki patogenezi anlayabilmek için öncelikle yetişkinlerde ortaya çıkan asfiksinin patogenetik mekanizmasına bakmak gerekmektedir. Yetişkin bir insanda herhangi bir nedenle hipoksik-iskemik bir durum ortaya çıktığı zaman öncelikle bu durumun ortaya çıkış şeklinin incelenmesi gerekir. Yani asfiksinin akut/subakut/kronik olarak çıkması açısından değerlendirilmelidir. Çünkü bu ortaya çıkış zamanına göre, metabolizmada değişiklikler ve adaptasyon mekanizmaları ortaya çıkmaktadır. Kronik veya subakut bir asfikside, kan akımı önceliklere hayati organlara (beyin, kalp, adrenaller) yönelir. Eğer hipoksi 3 saatten daha fazla sürerse bu organlarında oksijenlenmesi bozularak koma tablosu ortaya çıkmaya başlar(10).

Eğer asfiksi 10 dakika içerisinde ortaya çıkarsa, bu mekanizma devreye giremez ve hızla beyin ölümü gerçekleşir(10). Fetusta da iskemiye yanıt yukarıdaki mekanizmalara benzer şekilde oluşmaktadır. Hipoksik ortamın en fazla etkilediği ve fonksiyonlarını bozduğu doku, şüphesiz nöronal dokulardır. Çünkü bu dokuların oksijensizliğe olan dayanıklılığı oldukça az ve geri dönüşümsüzdür.

Ancak birçok çalışmada tek başına hipoksinin sanıldığı kadar beyin dokusunda hasara neden olmadığı gösterilmiştir. Retina ve santral sinir sistemi (SSS) nöronlarının tam anoksik ortamda 20-60 dakika kalsalar bile, geri dönüşü olmayan hasarın olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle asfiktik beyindeki zedelenme yalnız oksijenin veya enerji veren moleküllerin azalmasına bağlı değildir. Nitekim hayvanlarda yapılan çalışmalarda tek başına hipoksinin değil, hipoksi ile birlikte iskemi de varsa hipoksik-iskemik

(Hİ) zedelenmenin bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca Hİ beyin zedelenmesinin asıl bulguları akut hipoksi- iskemi döneminde değil, daha çok reperfüzyon-reoksijenizasyon döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu patogenetik süreçte hücre içi asidoz ve kalsiyum intoksikasyonu önemlidir. Hücre içi kalsiyum artışının başlıca nedeni ise sinapslarda eksitator aminoasitlerin salınımıdır(10,12).

2.3.1. Asfikside hücre içi metabolik olaylar ve reperfüzyon hasarı

Hipoksiye ilk metabolik cevap anaerobik glikolizdir. Çünkü enerji ihtiyacı için en kısa sürede karşılanabilecek yol budur. Eğer anaerobik glikoliz ile yeterli ATP yapımı olmaz ise, aerobik ortamdaki kadar ATP yapımı için anaerobik glikoliz hızının 15 kat artması gereklidir. Sonuçta laktik asit birikimi olur ve buna bağlı asidoz oluşur. Yeterli ATP yapımı olmayınca hücre içindeki enerjiden zengin fosfatlar parçalanmaya başlar, plazmada artan ksantin bunun bir göstergesidir(10,12,13).

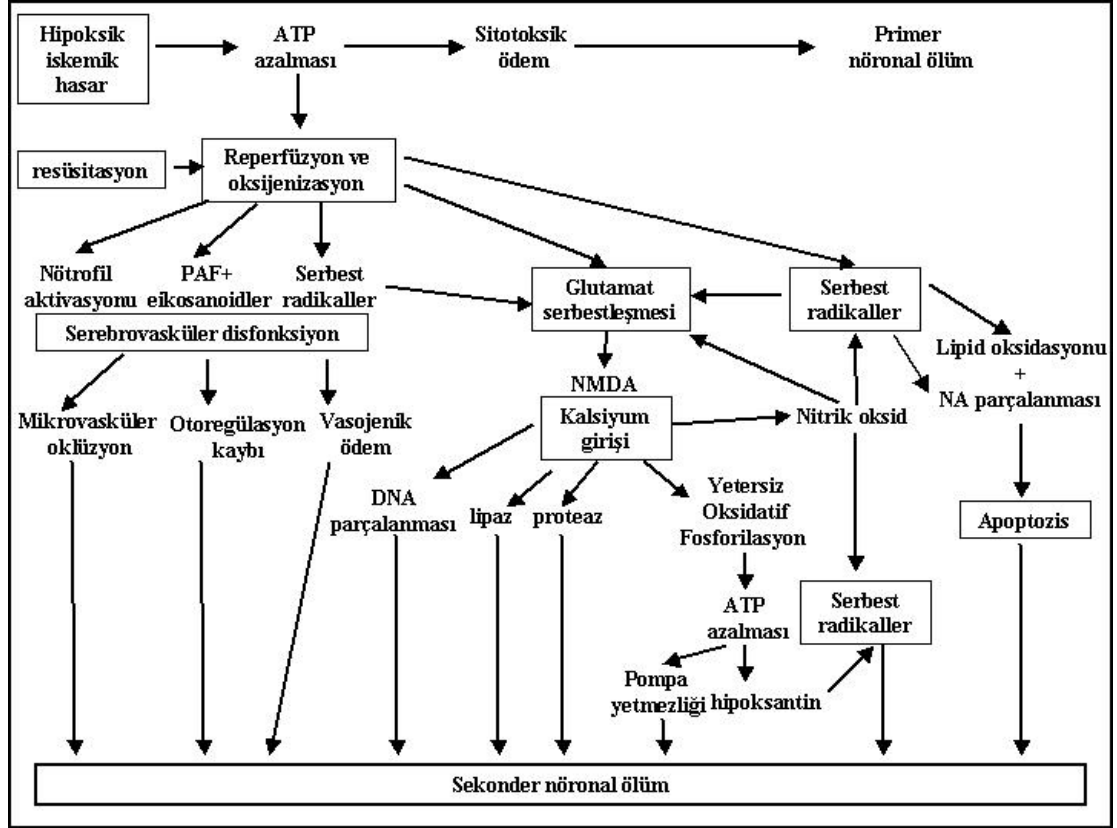
Plazma ve hücre içi asidoz tedavisinin aynı olmadığı unutulmamalıdır. Plazma pH'sının düzeltilmesi her zaman hücre içindeki asidozun da düzeleceği anlamına gelmez. Hatta bikarbonat(HCO_3^-) tedavisi plazma pH'sını düzeltirken paradoksal olarak hücre içi asidozu arttırabilmektedir (10,13). Hipoksi-iskemi sırasında beyin en önemli enerji kaynağı olan glikozun nöronlara taşınması da bozulmaktadır.

Hipoksik-iskemik(Hİ) doku zedelenmesinin en önemli nedenlerinden birisi; sinapslarda eksitator nörotransmitterlerin birikmesidir. Bu birikmenin başlıca nedeni hipoksik-isekemik ensefolapati de presinaptik sinir uçlarından eksitator nörotransmitterlerin salınımlarının artması ve yeniden alımlarının azalmasıdır(13,14). İnsanlarda en çok bulunan eksitator nörotransmitter, bir aminoasit olan L-Glutamat'tır. Daha az miktarda bulunan L- Aspartat da önemli bir eksitator aminoasittir(EAA). EAA'ler postsinaptik etkilerini özel reseptörlere bağlanarak gösterirler.

Bir hücrenin ölümü değişik nedenlere bağlı olabilir. Ancak hepsinde ortaya çıkan ortak sonuç; sitoplazma içerisinde kalsiyum birikmesidir. Glutamat reseptörlerinin uyarılması ile sitoplazma içindeki serbest kalsiyum

artar. Serbest kalsiyumun artması bir çok enzimin aktivasyonuna yol açarak hücre içi zedelenmeye neden olur(13,14).

Şekil 2.1.' de hipoksik iskemik hasara sekonder nöronal hasarın mekanizması özetlenmiştir (15).



Şekil 2.1. Hipoksik iskemik hasara sekonder nöronal hasarın mekanizması

Hipoksinin doku hasarına neden olduğu eskiden beri bilinmektedir. Ancak doku hasarının büyük bir kısmı hipoksiye neden olan iskeminin düzelme döneminde, reperfüzyon sırasında olur ve bu zedelenme serbest radikallerin ortaya çıkışına bağlıdır. Serbest radikallerin hücre düzeyinde bilinen ve hücre bütünlüğünü etkileyen en önemli yol, hücre zarında ve diğer hücre organellerinin çeperindeki lipid yapıda meydana getirdikleri peroksidasyondur. Bu durum hücre zarının yapısını ve fonksiyonlarını bozar (16).

Hipoksik iskemik ortama fetal yanıtı incelemeden önce, fetal dolaşım sisteminin özelliklerini ve bu patofizyolojik mekanizmalar ile tanı yöntemlerini inceleyelim.

2.3.2. Fetal Sirkülasyon ve doğum sonrası değişiklikler

Fetal sirkülasyon erişkinden hem anatomik hemde fonksiyonel yönden farklıdır. Fetal kanın oksijenlenmek için akciğerlerden geçmez. Bu görevi plasenta üstlenmiştir. Ayrıca, sağ ventrikülden atılan kanın büyük kısmı akciğerlere uğramaz. Fetal gelişim ve olgunlaşma için gerekli olan besin maddeleri ve oksijen plasentadan tek bir umbilikal ven (UV) ile fetusa gelir. Ardından duktus venozus yoluyla karaciğer dokusu büyük oranda by-pass edilerek vena cava inferiora ve sağ kalbe iletilir. Ek olarak, fetal kalp odacıkları, seri değil, paralel olarak çalışır, bu da kalbe ve beyine vücudun geri kalanından daha fazla oksijenlenmiş kan gönderilmesini sağlar.

Oksijenlenmiş kan fetusa UV aracılığı ile taşınır. UV karın boşluğuna umbilikal halkadan girer ve abdominal duvarın ön yüzü boyunca yükselerek karaciğere ulaşır. Bu ven daha sonra duktus venozusa ve portal sinüse ayrılır. Duktus venozus UV'nin ana dalıdır ve direkt olarak vena cava inferiora (VCI) girmek için karaciğerin içinden geçer. İçinden geçtiği dokulara oksijen sağlamadığı için iyi oksijenli kanı direkt olarak kalbe taşır. Karşıt olarak, portal sinüs kanı öncelikle, oksijenin ayrılacağı karaciğerin sol tarafındaki hepatik venlere taşır. Daha sonra göreceli olarak oksijensiz kan karaciğerden, vücudun alt kısmından gelen daha az oksijenli kan ile karışacağı VCI'a geri akar. VCI'dan fetal kalbe akan kan, bu nedenle direkt olarak duktus venozustan gelen arteryel benzeri kan ve diyafram seviyesinin altında yerleşen dokulardan dönen daha az miktarda oksijenlenmiş kanın karışımından oluşur. VCI'dan kalbe taşınan kanın oksijen içeriği bu nedenle plasentadan ayrıldıktan daha düşüktür.

Sol ventriküle gelen iyi oksijenlenmiş kan, beyin ve kalbin ihtiyacını karşılar ve daha az oksijenlenmiş kan sağ ventriküle girerek vücudun geri kalanının ihtiyacını karşılar. İki ayrı dolaşım sağ atriyumun, gelen kanı oksijen içeriğine göre etkin biçimde sol atriyum veya sağ ventriküle yönlendiren yapısı sayesinde sağlanır. Kanın oksijen içeriğine göre böyle ayrılması

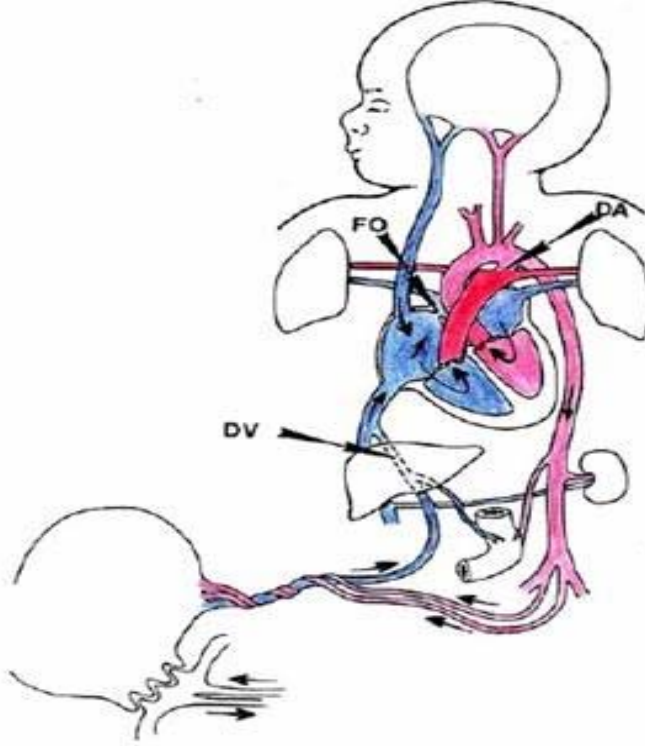
VCI'daki kan akış düzeniyle kolaylaştırılır. Kan atriya girildiğinde, interatriyal septum diye adlandırılan krista dividens tercihi olarak duktus venozus ve VCI'un orta yerinden gelen iyi oksijenlenmiş kanı foramen ovale içinden sol kalbe oradan da kalbe ve beyine doğru yönlendirir. Bu dokular gerekli oksijeni aldıktan sonra, kalan daha az oksijenli kan vena kava superior (VCS) yoluyla sağ kalbe döner.

VCI'un yan duvarı boyunca akan daha az oksijenlenmiş kan sağ atriya girer ve triküspit kapak tarafından sağ ventriküle yönlendirilir. Beyin ve vücudun üst kısmından gelen daha az oksijenlenmiş kanın direkt olarak sağ kalbe yönlendirilmesini sağlamak için, VCS sağ atriya girildiğinde inferior ve anterior yönde devam eder. Benzer olarak, koroner sinüs ağzı hemen triküspit kapağın üstünde yer alır böylece kalpten gelen daha az oksijenlenmiş kan da sağ ventriküle döner. Bu kan akış biçiminin sonucu olarak, sağ ventriküldeki kan sol ventriküldeki kandan %15-20 arasında daha az satüredir.

Sağ ventrikülden çıkan kanın büyük kısmı (%87) daha sonra duktus arteriyozustan inen aortaya yönlendirilir. Duktus arteriyozustaki ve umbilikal-plasental damarlardaki düşük direnç ve yüksek pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ ventrikülden çıkan kanın sadece %13'ü akciğerlere girer. Duktus arteriyozusun içinden geçen kanın üçte biri vücuda taşınır ve sağ ventrikülden çıkan kanın geri kalanı plasentaya, distale gittikçe UA halini alan, iki hipogastrik arter yoluyla gönderilir. Plasentanın içinde, bu kan oksijen ve diğer besinleri toplar ve daha sonra UV'den tekrar dolaşıma döner.

Doğumdan sonra, umbilikal damarlar, duktus arteriyozus, foramen ovale ve duktus venozus normalde kontrakte olur ve kapanır. Duktus arteriyozusun fonksiyonel olarak kapanması ve akciğerlerin açılması ile sağ ventrikülden ayrılan kan öncelikle pulmoner damarlara girer ve sol kalbe dönmeden önce burada oksijenlenmiş hale gelir. Böylelikle fetal yaşamda paralel olarak çalışan ventriküller artık etkin biçimde çalışmaya başlarlar. Abdominal duvar boyunca umbilikal kord ve kord içinde UA olarak giden hipogastrik arterlerin daha distal kısımları atrofiye uğrar ve doğumdan sonraki 3-4 gün içinde yok olur. Duktus venozus doğumdan sonra 10-96 saat içinde kontrakte olur ve 2-

3 hafta içinde ligamentum venozumu oluşturarak anatomik olarak kapanır. Fetal dolaşım Şekil 2.2.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2 Fetal sirkülasyon

DV:duktus venozus FO: foramen ovale DA:duktus arteriozus

İntrauterin dönemde fetus, gaz değişimi için plasentaya bağlı durumdadır. Fetusun dolaşım sisteminde en düşük dirence sahip plasenta sistemik dolaşımdan kanı alır. Fetus kalp atımının %40'ı plasentadan geçer (17).

Fetusda iki büyük sağdan sola şant vardır. İlki; sağ atriyumdan-sol atriyuma foramen ovale yoluyla, ikincisi ise; pulmoner arterden-aortaya duktus arteriozus yoluyla. İntrauterin hayatta pulmoner arterdeki kontraksiyon nedeni ile yüksek vasküler direnç oluşur ve fetal kalp atım hacminin yalnızca küçük bir yüzdesi akciğerlerden geçer. Fetus plasentadan UV yoluyla gelen ve pO_2 'si 20-25 mmHg'yla en iyi oksijenizasyonu olan kanla durumunu en iyi şekilde idame ettirir. Foramen ovale ve duktus arteriozus yoluyla sağdan sola şant sonucu; UV'den VCI'a gelen iyi oksijenlenmiş kan,

foramen ovale yoluyla sol atriyuma ve ventriküle ve oradan aortaya geçerek en iyi oksijenlenmiş kanın myokard ve beyine gitmesi sağlanmış olur(17).

Doğumda bu sistemde iki büyük değişiklik olur; plasenta devre dışı kalır ve fetusta solunum başlar.

Akciğerlerin genişlemesi pulmoner vasküler dirençte belirgin düşmeye neden olur ve bebeğin solunmasıyla birlikte oksijenizasyon artar. Bu değişikliklerle birlikte;

- Pulmoner venler yoluyla sol atriyuma gelen kan artar ve sol atriyum basıncı sağ atriyumunu geçer. Böylece foramen ovale fonksiyonel olarak kapanır.

- Pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler direncin altına düştüğü zaman duktus arteriyozus fonksiyonel olarak kapanır. Böylece fetal dolaşımdan yenidoğan dolaşımına geçilir.

Fetus normalde relatif olarak hipoksemik ($pO_2=20-24$ mmHg) olduğu için ve doğum sırasında strese bağlı O_2 tüketiminde ve gaz değişiminde kesinti olduğundan doğum sırasında fetus asfiksi yönünden risk altındadır. Ancak fetusun bu durumdan korunmak için koruyucu mekanizmaları vardır;

- Vücut ve solunum hareketlerini kısıtlayarak oksijen ve enerji gereksinimini azaltır,
- Kandan oksijen ekstraksiyonunu (salınımı) artırır, eritropoetin konsantrasyonu artar, fetal eritrosit yapımı artar,
- Fetal hemoglobinin (Hb) O_2 'ye afinitesi yetişkin Hb' nine göre daha yüksektir,
- Fetal dokular erişkine kıyasla daha yüksek hızda perfüze olurlar, bunun nedeni kanın hızlı dolaşımıdır,
- Fetal dokuların O_2 bağlama yeteneği artmıştır ve fetusta erişkine göre asidoza karşı daha büyük doku rezistansı vardır (17),
- Fetusun asfiksiyi kompanse edecek diğer mekanizmaları da; bradikardi ve 'diving' refleksidir. Bu refleksle kan

- akımının akciğerler, barsak, karaciğer, böbrek ve dalak yerine; kalp, beyin ve adrenallere gitmesi sağlanır (17),
- Beyin içinde kan akımı beyin sapı, orta beyin ve serebelluma kan akımını döndererek öncelikle buraların oksijenasyonu sağlanır,
 - Katekolaminleri arttıracak sempatik cevap oluşur. Böylece periferel rezistans ve myokart kontraktilesi artarak fetal bradikardiye rağmen perfüzyon sağlanmaya çalışılır. Sempatik stimulus ile karaciğer glikojen depolarından anaerobik glikolizi hızlandırılarak SSS ve myokardial enerji gereksinimini sağlamaya çalışılır,
 - İmmatür beyin glikoza alternatif olarak anaerobik glikoliz ile oluşan pruvat, laktat ve ketonları enerji kaynağı olarak kullanabilir. Diabetik anne çocukları gibi hiperinsülinemili infantlar daha az alternatif enerji ürettiklerinden hipoksik iskemik durumlara karşı daha risk altındadırlar.

2.3.3. Beyin Hasarın Mekanizması

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

Primer Nöronal Hasar: Hipoksik-iskemik olay süresince intrasellüler enerji azalır. Etkilenen pek çok hücrede enerji tükenmesi membran pompa yetersizliğine neden olur. Hücre içine su girer, sitotoksik serebral ödem ve primer nöronal ölüm oluşur. Pek çok çalışmada gösterildiği gibi resüsitasyonu takiben sağlam kalan nöronlarda da aynı durum görülebilir. Sağlam kalan nöronlar hücre içine Ca girişi ve postiskemik serebrovasküler disfonksiyon nedeniyle daha ileri hasarlara karşı daha hassastır(9).

Postiskemik serebrovasküler disfonksiyon: Resüsitasyon sonrası oluşan reperfüzyon ve reoksijenizasyon sonucunda pek çok mekanizma serebrovasküler disfonksiyonaun gelişmesinde rol oynar. Burada Nötrofiller, Platelet aktive edici faktör ve Eikosanoidler (trombaksan, prostaglandinler ve

lökotrienler) ve Serbest Radikaller önemli rol oynarlar. Bütün bunlar daha çok damar endoteli ve permeabilitesi üzerine etki ederek serobrovasküler disfonksiyona neden olurlar. Özellikle reperfüzyon sırasında serbest yağ asitleri ve prostaglandin metabolizmasından oluşan serbest radikaller direkt olarak damarlara etkiyle kan beyin bariyerinin permeabilitesinin artmasına, indirekt olarak ta nötrofil aktivasyonu ve PAF yapımının stimülasyonuna yol açar. Serebrovasküler otheregölasyondaki bu anormallikler normal olan nöronların iyileşme yeteneklerini tehlikeye sokarak sekonder nöronal hasara yol açar(9).

Sekonder Nöronal Hasar ve apoptozis: Postasfiktik dönemde nöron ölümü HI olayın direkt sonucu olarak nekrozla başlayabileceği gibi apoptoz sonucu da oluşabilir. Apoptozis; karmaşık ve iyi anlaşılamayan hücreler arası sinyal sistemindeki bozukluğa bağlı gelişen programlı hücre ölümüdür. Sekonder nöron ölümü muhtemelen birbirleriyle ilişkili bu iki olayın birlikte sonucudur. Reoksijenizasyon ve reperfüzyon ile oluşan Serbest radikallerin etkisi ile nöronlardan serbestleşen glutamat (hızlı uyarıcı nörotransmitter-eksitatör nörotransmitter)'in etkisi ile Ca²⁺ 'un hücre içerisine girişi uyarılır. Glutamat postsinaptik iyon kanallarındaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden etki eder. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nöronal NO sentetaz (NOS) ile NO yapımına yol açar. NO' da membranlardan geçerek glutamat salınımının uyarılmasına da yol açar. NO ayrıca moleküler oksijen ile reaksiyona girerek DNA hasarı ve membran lipid oksidasyonuna yol açan Süperoksit, peroksit ve peroksinitrit serbest radikallerini oluşturur. Bunlar apoptoz'un potansiyel indükleyicisidirler. Vasküler endotelyal NOS tarafından üretilen NO'nun ise nöronal etkilerinin aksine vasküler yapı üzerinde faydalı etkileri vardır. Bunlar vazodilatasyon, nötrofil aktivasyonunun ve platelet agregasyonunun inhibisyonudur. Bütün bunlara karşılık gelişmekte olan SSS'de bazı trofik faktörler de uyarılarak nöronların tamirine yardımcı olurlar. Bunların en önemlisi iyi bir nörotrofik olan ve hasarlı bölgedeki astrositlerden salınan IGF-1 (Insülün like growth factor) dır. Buradaki etkisinin mekanizması bilinmemektedir(10).

2.4. Asfiksini Patogenezi(Özet)

Yukarıda açıklandığı gibi hücre seviyesinde anaerobik metabolizma membran permeabilite değişiklikleri sonucunda dokularda ve kanda laktat ve laktik asit konsantrasyonları hızla artar, potasyum hücreden kana geçer hiperpotasemi oluşur. Doku ve kanda laktik asit birikimi sonucu metabolik asidoz gelişir, solunum desteği sağlanmaz ise hiperkarbi ve hipoksi belirginleşir. Asfiksini başlangıcında kan pH'sı 7.3 iken 10. dakikada 6.8' e kadar düşer. PCO₂ 45 mmHg'dan 150 mmHg'ya kadar yükselir. PO₂ 25 mmHg'dan 0'a kadar düşer(10). Organizma özellikle serebral hasarı önlemek için kardiak debiyi arttırır, eğer asfiksi devam ederse serebral damarlardaki otonöregülasyonunda bozulması ile serebral perfüzyon basıncı sabit tutulamamaktadır. Serebral arterioller sistemde vazodilatasyon oluşmamakta ve beyin kan akımında önemli bir azalma görülmekte ve yukarıda anlatılan beyin hasarları devam etmektedir. Asfiksi devam ettiği sürece, kardiak atım giderek azalır ve hipotansiyon gelişir. Bu böbrek ve myokard beslenmesini negatif yönde etkiler. Sonuçta bir yanda renal kortikal nekroz gelişirken diğer yandan da kardiyojenik şok gelişir. Ayrıca diğer organ ve sistemlerde de patolojiler oluşarak multiorgan disfonksiyonu oluşur. İrreversibl olarak kabul edilen bu safhada hastalar genelde kaybedilir. Yenidoğan beyninin oksijensizliğe rölatif direnci ve laktatlar gibi keton cisimciklerini enerji kaynağı olarak kullanabilmesi bebek lehine faktörler iken; doğum biçimi, beyin matürasyonu, hipoglisemi, asidoz, bireysel ve genetik faktörlerde tabloyu negatif yönde etkiler(10). Histopatolojik olarak incelendiğinde, beyinde serebral ödem, selektif nöron nekrozu, periventriküler lökomalazi, fokal serebral infarktlar(fokal-multifokal iskemik beyin nekrozu) görülmektedir.

2.5. Perinatal Asfikside Klinik Bulgular

Asfiksi klinik görünüm ve ortaya çıkışı olarak; akut, kronik, tam veya parsiyel olabilir. Pratikte en sık kronik parsiyel olarak karşımıza çıkmaktadır(18). Sonuçta tüm tiplerin ortak sonucu, hipoksi, hiperkarbi ve

metabolik asidozdur. Tablo 2-3'de perinatal asfiksilerinin aralarındaki farklar özetlenmiştir.

Tablo 2-3 Kronik parsiyel ve akut tam perinatal asfiksisinin klinik özellikleri

	Kronik-parsiyel asfiksi	Akut-tam asfiksi
Geçen süre	1-3 sa	< 10 dk
Etyolojik faktörler	Ablasyo plasenta Plasental hipofüzyon Uterin hipertoniye	Ablasyo plasenta Uterus rüptürü Kordonun tam obstrüksiyonu Maternal kardiyak arrest
Beyin ödemi	Var	Yok
Konvülsiyon	Var	Var/Yok
Serebral kan akımında yeniden düzenlenme	Yeterli	Yetersiz
Klinik bulguların ortaya çıkışı için sessiz dönem	Var (6-48 saat)	Yok

Tablo 2-3 'de de görüldüğü gibi kronik parsiyel asfikside bir takım düzenleyici mekanizmalar(yukarıda bahsedilen) devreye girmektedir. İşte bu mekanizmaların intrauterin dönemde devreye girmesi ile bazı bulgular ortaya çıkmakta ve bunlar birçok klinik tanı metodu ile ortaya konulmaktadır. İşte bu tanı metodlarında kullanılan yöntemler ve bizim çalışmamızdaki hipotezimizin tanıya olan katkısını ilerleyen bölümlerde tartışacağız. Yani kullanılan birçok tanı metodu aslında yukarıda bahsedilen kronik parsiyel asfiksisinin tanınması ve önlemlerin alınmasına ilişkindir. Yoksa akut tam asfikside tanı zaten tablonun kendisiyle ortaya çıkmakta ve tedavi için karar, zaten kısa sürede verilmektedir.

Asfikside birçok organ ve sistem mevcut tablodan etkilenmektedir. Yani multiorgan disfonksiyonu oluşmaktadır. Hipoksik iskemide oluşan multiorgan disfonksiyonları Tablo 2-4'de özetlenmiştir.

Tablo 2-4 Hipoksik iskemide multiorgan disfonksiyonları

Kardiyovasküler	Ventrikül fonksiyonlarında bozulma Myokard iskemisi Papiller kas nekrozu Vazokonstrüksiyon, vazodilatasyon, permeabilite artışı
Renal	Akut renal yetmezlik Miyoglobinüri Hematüri
Gastrointestinal	Anormal motilite Nekrotizan enterokolit
Pulmoner	Mekonyum aspirasyonu Persistan pulmoner hipertansiyon Apne Respiratuvar distress sendromu
Hematolojik	Dissemine intravasküler koagulopati
Metabolik	Hiponatremi (Uygunsuz ADH sendromu) Hipoglisemi Hipokalsemi Karaciğer enzimlerinde yükselme Hiperürisemi Metabolik asidoz Hiperpotasemi CK, CK-MB, CK-BB artışı

Sonuçta hipoksi hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkileyen ciddi bir klinik tablodur. Bazı dokular daha dayanıklı iken (örn. kas dokusu) bazı dokular daha hassastır (örn. nöronal doku). Bunun için en erken klinik bulgu nörolojik sistem ile ilgili olarak ortaya çıkar.

2.6. Perinatal Asfiksiye Metabolik Yanıt

Metabolizmanın asfiksiye yanıtı, hipoksinin şiddetine göre değişmekte ve bu yanıtlar doku hasarlanmasının patofizyolojik mekanizmasını oluşturmaktadır. Bazen hipoksinin şiddeti ile orantılı olmayan bir metabolik ve sistemik yanıtı gözlemleyebilmekteyiz.

1- Hafif Hipoksi: İlk dönem bulguları, refleks mekanizmalarla ortaya çıkar; bradikardi ve hipertansiyon bazı organların kanlanmasıdaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (19). Buradaki major hormonal cevap;

- a- Plazma kortikotropin düzeyinin artışı,
- b- Glukokortikoidlerin artışı,
- c- Katekolaminlerin artışı
- d- Arginin-Vasopresin, renin ve natriüretik peptitlerin artışı,
- e- İnsülinin azalmasıdır.

Bunların bazıları asfikside dolaşım adaptasyonunun korunması için gereklidir. Katekolaminler adrenal medulladan salınırlar ve asfiksi esnasında myokardiyal fonksiyonların korunmasını sağlayarak yaşam süresini artırırlar. Arginin-vasopresin tansiyonun yükselmesine neden olarak bradikardiyi korur ve sistemik akımdaki dağılımı düzenler. Hepatik glikojenolizin artması ise plazma glukoz düzeylerinin sabit tutulmasını sağlar. Asfiksinin erken döneminde kardiyak output korunurken, kan dağılımında değişiklikler ortaya çıkmaktadır(19).

2- Orta Derecede Hipoksi: İlk dolaşım cevabı duktus venozus, duktus arteriyozus ve foramen ovalette gözlenen şantın artışıdır. Bu sayede beyin, kalp ve adrenallere giden kan akımı artar.

Kalp hızı azalmaktadır, kan basıncı hafif artmaktadır, bununla ilişkili olarak serebral perfüzyon ve santral venöz basınç artmaktadır ve kardiyak outputta minimal değişiklikler olmaktadır(19). Daha az korunan vital organlarda selektif vazokontrüksiyondan dolayı kan akımı azalır; bu değişiklik ilk olarak mide, böbrekler, kas dokusu ve deride görülür(19). Pulmoner hipertansiyon ve fizyolojik kapasitans damarlardaki konstrüksiyon sonucunda santral venöz basınçta da hafif yükselme görülebilir(20).

3- Şiddetli Hipoksi: Vücudun kullanabileceği son adaptif mekanizmalar devreye girer. Asfiksi süresi uzarsa beynin ve kalbin oksijenlenmesi azalır. Myokard enerjisini depolanmış glikojenden sağlamaktadır. Serum O₂ basıncında ve pH'sında düşme süreklilik gösterirse glikojen depoları tükenir ve eş zamanlı olarak myokard fonksiyonları bozulur.

Kalp hızı ve kardiyak output azalır, kan basıncı düşer, oksidatif fosforilasyon yetersiz hale gelir ve enerji depoları azalmış olur(21).

Sonuçta myokardiyal fonksiyonlarda ve vital organların kanlanması azalma ortaya çıkar. Myokardın son dönem yetmezliğinde ise santral venöz basınçta belirgin yükselme, aortik basınçta düşme ve kalp hızında azalma gözlenir(21). Bu fazın geç döneminde beyin hasarı oluşur(21).

Erken dönemde konjesyon kapiller permeabilitenin artmasına neden olur. Sıvı kaçağı, hücreler arası mesafede sıvı birikimi ve hidrostatik basınç artışı nedeniyle dolaşımın daha çok bozulmasına, konjesyonun artışına neden olur. Hipoksi ve perfüzyonun daha da bozulması nedeniyle endotel hücrelerinde koagülasyon nekrozu ve hücre ölümüne yol açar. Perikard, plevra, timus, kalp, adrenaller ve meninkslerde konjesyon ve peteşiler ortaya çıkar. İntrauterin asfiksinin uzaması pulmoner arter düz kaslarında, hiperplaziye yol açar ki, bu da infantta hipertansiyona yol açar. Kronik fetal hipoksi ve akut hipoksik iskemik hasarlanma, doğum sonrasında olgunun gestasyonel yaşına uygun spesifik nöropatolojik değişikliklere neden olur(21).

Bu etkilenme Hipoksik İskemik Ensefalopati(HİE) olarak adlandırılır. Yenidoğanda ortaya çıkan HİE'nin nedenleri Tablo 2-5'de gösterilmiştir.

HİE hafif, orta ve ağır olmak üzere evrenlenmektedir(22).

Hafif (grade I) ensefalopati: Bebekler hiperalert (irritabl), devamlı bir noktaya bakar durumda (staring), spontan motor hareketleri normal veya azalmıştır. Taktil stimullara Jitteriness şeklinde cevap verirler. Moro refleksi alınan ve zayıf emme refleksi olan bebeklerdir. Genellikle 24-48 saatte normale dönebilirler.

Orta (grade II) ensefalopati: Letarjiktirler. Konvülziyonlar görülür. Hipotoni gibi belirgin tonus değişiklikleri görülür. Kollarda bacaklara göre hipotoni daha belirgindir. Parasempatik aktivite belirgindir. Primitif refleksler zayıflamış, tüple beslenme gerektirirler. Zayıf tiz sesle serebral ağlama görülür.

Ağır-ciddi (grade III) ensefalopati: Bu yenidoğanlar ciddi hipotonik, komatöz ve spontan hareketleri olmayan bebeklerdir. Primitif refleksleri ve emme refleksi sıklıkla yoktur. Konvülziyonlar sık ve uzamış olabilir.

Bazılarında konvüziyon aktivitesi yoktur ve EEG izoelektrik patern gösterir. Apne, bradikardi ve düzensiz solunum görülür. Klinik bulgular Tablo 2-6'da özetlenmiştir.

Tablo 2-5 Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedenleri

Hipoksi-İskemi	
İnfeksiyon	Neonatal menenjit
SSS malformasyonları	
İntrakranial kanamalar	
İlaçlar	Maternal analjezi/anestezi Neonatal sedatifler/antikonvülzanlar Maternal ilaç bağımlılığı
Metabolik nedenler	Hiponatremi Hipoglisemi Hipokalsemi Aminoasidemiler Pridoksin bağımlılığı Laktik asidemiler Üre siklus bozuklukları

Tablo 2-6 Hipoksik İskemik Ensefalopati Derecelendirmesi

	Evre I	Evre II	Evre III
Şuur	İrritabl 'hiperalert'	Letarjik	Stupor-koma
Primitif refleksler			
Emme	Zayıf	Tüp ile	Yok
Moro	Kuvvetli	Zayıf	Yok
Okulovestibüler	Normal	Hiperaktif	Zayıf-yok
Tonik boyun	Hafif	Belirgin	Yok
Otonomik fonksiyon	Sempatik	Parasempatik	Deprese
Pupil	Midriyatik	Miyotik	Değişken
Kalp hızı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Sekresyon	Artmış	Azalmış	Değişken
GİS motilitesi	Normal	Artmış	Değişken
Konvüziyonlar	Yok	Sık	Uzamış-yok
Süre	Saatler	10-14 gün	Saatler/haftalar

Tablo 2-6'da görülen hipoksik iskemik ensefalopati derecelendirmesi yenidoğan bebekler için yapılan bir sınıflamadır. Burada yenidoğanın genel durumu göz önüne alınarak yapılan değerlendirme sonucunda, nasıl bir klinik tablo ile karşı karşıya olunduğu ve bundan sonra nasıl bir klinik takip ve tedavi modalitesinin izleneceği konusunda fikir oluşturmaktadır.

Ancak, doğumdan hemen sonra, bebeğin yukarıda anlatılan şekilde değerlendirilmesiyle tutum belirlendiği zaman, çoğu kez müdahale ve yenidoğan bakımı konusunda belki de uygun olmayan bir merkezde doğumun gerçekleştirildiği gerçeği ile karşı karşıya kalınmaktadır. Bunun için yenidoğanın nasıl bir nörolojik, metabolik veya fiziksel özellikleriyle doğacağıнын antenatal dönemde tespit edilmesi, en başta, doğacak olan fetusun sağlığı açısından, daha sonra maternal emosyonel durum ve bakım açısından çok önem taşımaktadır. Bundan dolayı antenatal dönemdeki takipler ve perinatal evrede değerlendirme çok önemlidir. Bunun içindir ki, yüksek riskli bir yenidoğan durumu ile karşılaşma olasılığında, olgunun daha merkezi tersiyer bir yere nakli ve burada, iyi koşullarda hemen yenidoğan bakımına verilecek şekilde doğumunun gerçekleştirilmesi sağlık sistemimizin en başta gelen görevi olan koruyucu hekimlik açısından da kritik öneme sahiptir.

2.7. Fetal İzlem ve Perinatal Asfikside Tanı Yöntemleri

2.7.1. Tarihçe

İlk kez 1818 yılında İsveç'li cerrah Francois Majör anne karnına direkt kulağını dayayarak, fetusun kalp seslerini dinlemiştir. 3 yıl sonra Fransız bilim insanı Lejumeau Kergaradec Majör'den habersiz, fetal kalp seslerini uterus çanı ile dinlemiştir. Kergaradec, uterus çanı ile fetal kalp seslerinin dinleyerek, gebelik tanısı, ikizlerin tanısı, fetusun prezentasyonu ve pozisyonunu tahmin etmede oldukça faydalı olduğunu öne sürmüştür. Kergaradec'ten 12 yıl sonra bu keşfin önemini Evory Kennedy kavramış ve 1833 yılında 'Doğum Hekimliğinde Oskultasyon Gözlemleri' adlı kapsamlı bir çalışma yayınlamıştır(23).

Kilian, fetal kalp seslerinin oskültasyonunun yapılabileceğinin ortaya çıkmasından 30 yıl sonra, fetal kalp seslerinin durumuyla fetal distres tanısının koyulabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada dakikada atımın 100'den az olması veya 180'den fazla olmasının fetal distresi işaret ettiğini söylemiştir(24).

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

Günümüzde fetal distres açısından riskin belirlenmesinde antenatal, intrapartum ve postpartum dönemde birçok tanı metodundan yararlanılmaktadır. Bu tanı metotları Tablo 2-7'de özetlenmiştir.

Tablo 2-7 Fetal Distresin Perinatal Tanı Yöntemleri

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

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

Bizde çalışmamızda esas olarak, yenidoğan kordon kanındaki asit-baz değerleriyle, İskemi Modifiye Albumin (İMA) değerlerini karşılaştırdık. Bu karşılaştırmada diğer tanı metotlarını da kullanarak, yenidoğanın hipoksiye olan maruziyetinde İMA seviyelerinin önemi hakkında fikir vermeye çalıştık. Bunun, yenidoğanın asfiksiye perinatal dönemde ne kadar ciddi olarak karşı karşıya geldiği konusunda tanı metodu olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

2.7.2. Antenatal Dönemde Fetal İyilik ve Takip

- Uterin Büyüme Takibi

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

- Fetal Hareket Sayısı

Fetal hareketlerin özellikle 3. trimester boyunca anne tarafından hissedilmesi iyi bir fetal iyilik halinin göstergelerinden biridir. Bu yöntem hem basit hem de hiçbir maliyeti olmayan bir taktır. Neldam'ın yaptığı bir prospektif çalışmada, fetal hareket sayımı yapan 1000 gebede hiç fetal ölüm olmazken, hareket sayımı protokolünün uygulanmadığı 1000 hastada 8 tane ölüm gözlenmiştir(25). Şimdiye kadar birçok fetal hareket sayma protokolü

önerilmişse de, en çok kabul edilen akşam dinlenme saatlerinde 2 saat boyunca 10 ve daha fazla fetal hareketin olmasıdır(26). Bu metotla fetal mortalite 4 kat azalmıştır(26).

- Ultrasonografi ve Fetal Biyofizik Profil

Ultrasonografi son 30 yıldır obstetrik takibin vazgeçilmez bir unsuru haline gelmiştir. Öyle ki artık günümüzde, ultrasonografi olmaksızın, bir fetusun değerlendirilmesi düşünülemez. Ultrasonografide bir çok parametre kullanılarak oluşturulan fetal biyofizik profil (FBP) dört dinamik (fetal solunum, hareket, tonus ve non stres test) ve bir tane uzun dönem değişkenin (amniotik sıvı) toplamından oluşmaktadır(Tablo 2-8). FBP'deki parametrelerin 4 tanesi doğrudan ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. İlk defa 1980 yılında Manning ve ark. ları tarafından yayınlanmıştır(27). 8-10 olan skor durumunda, fetal iyiliğinin 6'nın altında ise fetal sıkıntı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. O zamandan günümüze birkaç değişiklikle gelmiş ve halen çok önemli bir fetal değerlendirme testi olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2-8 Fetal Biyofizik Profil Skorlaması

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

NST: Non stres test

Bu konu içerisinde modifiye biyofizik profil'den de bahsetmek yerinde olacaktır. Deneyim arttıkça en iyi prediktif değeri olan testlerin hem akut (fetal kalp hızı akserelasyonu, fetal hareket, fetal tonus ve fetal solunum) hem de kronik (amniotik sıvı volümü, uterin kontraksiyona kalp hızı cevabı) parametreler olduğunun farkına varılmıştır. NST kolay uygulanabilir olmasına karşılık 3,2/1000 gibi biraz yüksek biraz yanlış negatiflik oranına sahiptir(27). Amniotik sıvı volümü, NST'ye ek olarak değerlendirildiğinde, bir akut ve birde kronik parametreye bakılmış olacaktır. Modifiye FBP uygulamasının haftalık kontraksiyon stres test (ileride tartışılacak) ile benzer sonuçlar verdiği görülmüştür(28). Ayrıca kontraksiyon stres teste göre daha az invaziv olması avantajlarından biridir. Modifiye FBP'de standart NST amniotik sıvı ile kombine edilir. Deserelasyonların olmadığı reaktif bir NST ile 5 cm'den büyük toplam amniotik sıvı hacmi durumunda test negatif olarak kabul edilir. Eğer NST non reaktif ve deserelasyon varsa, amniotik sıvı 5 cm'den az ise klasik FBP skorlaması doğrulama testi olarak yapılmalıdır. Eğer FBP 8-10 ise 4 gün sonra modifiye FBP tekrarlanır.

FBP skorlamasının içerisinde bahsettiğimiz NST önemli bir tanı antepartum tarama testidir. Yalnız tek başına fetal izlem olarak kullanılması durumunda bazı sakıncalı sonuçlar doğurabilmektedir. Bunun için bunun yanında USG'ninde katılarak modifiye FBP yapılmasının daha güven verici olduğu kesindir.

- Kontraksiyon Stres Test

Fetal oksijenasyonun sınırdan olduğu durumlarda, fetusa giden oksijenin azaltılması temeline dayanan testler uygulanarak fetal iyilik hakkında veriler elde edilebilir. İlk başlarda bu amaçla maternal egzersiz ve oksijen konsantrasyonu azaltılmış gaz karışımlarının verilmesi testleri uygulanırdı(29). Daha sonraki yıllarda uterus kontraksiyonları sonucunda oluşan intramyometrial basıncın, arteriyel basıncı aşmasında durumunda aynı fizyolojik mekanizma ile hipoksik ortam yaratılabileceği görülmüştür(30). Bu durumda oksijenasyonu iyi olan fetusta herhangi bir etkilenme olmaz iken rezervleri yetersiz ve oksijenasyonu iyi olmayan fetusta geç deserelasyonlar

ortaya çıkmaktadır. Bu bilimsel veriler 1996 yılında Hammerher'in yaptığı çalışma ile ortaya konulmuştur(31). Bu konuda yıllar içerisinde birçok çalışma yapılmış ve sonuç olarak, kontraksiyon stres pozitif olarak değerlendirilen(yani kontraksiyon ile birlikte geç deserelasyonun oluşması) fetuslarda postpartum düşük Apgar skoru, ölü doğum ve neonatal bakım oranlarında artış ile pozitif korele olarak bulunmuştur.

- Diğer Testler

Antenatal dönemde daha nadiren kullanılan başka testlerde vardır. Bunlardan biri FAST (Fetal akustik stimülasyon testi)'dir. FAST standart NST testiyle birlikte kullanılır. Fetus anne karnında nispeten sessiz bir ortamda bulunmaktadır. Maternal bağırsak, kalp sesleri ve günlük sesler ortalama 5-60 desibel civarındadır. 100-105 desibel civarında verilen bir ses uyku halindeki bir fetusun uyanmasına neden olur. Akselerasyonlar fetal uyanma durumunu gösterir. Bu sebeple FAST antenatal testi kısaltmak için kullanılabilir ve neonatal asidoz için artmış riski olan fetus popülasyonunu belirlemede kullanılabilir(32). Kordosentez daha çok fetal genetik, infeksiyöz, izoimmünizasyon...vb gibi durumlarda tanı ve gerekirse in-utero tedavi amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Onun için fetal iyilik halinin tespitinde pek yeri yoktur.

2.7.3. İntrapartum Fetal İzlem

Esas olarak perinatal dönemdeki bir çok fetal olayın aydınlatılması ve son yıllarda oldukça fazla dava konusu olan ve hukuksal açıdan, biz kadın doğum hekimlerinin canını sıkan durumlar, hep bu intrapartum dönemden kaynaklanmaktadır. Bunun yıllardan beri, postnatal hayatta nörolojik bozukluğa sahip olan bebeklerde 'doğumdan kaynaklanan' şeklinde ki ön yargılar tüm dikkatleri intrapartum olaylara ve bunların takibine yöneltmiştir. İntrapartum fetal izlemde kullanılan temel yöntem olan elektronik fetal monitorizasyon(EFM) ve bunun yanında daha az oranda kullanılan fetal skalp pH ve pulse oksimetre yöntemlerini açıklamadan önce bazı temel noktaları bilmek gerekmektedir.

- EFM'da Temel Paternler

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

Bazal fetal kalp atım hızı: Normal fetal bazal kalp atım hızı 120-160 arasında değişmektedir. NICHD bazal hızı 10 dakikadan fazla süren değişiklik olarak tanımlamaktadır. Daha kısa süreli değişimler periyodik olarak adlandırılır. Ancak bazen bu periyodik değişimler 10 dk'dan fazla sürebilir. Bunun için maternal ve fetal duruma göre karar verilemeli ve değerlendirilmelidir(31).

Fetal taşikardi: 160 atım/dk'nın üzerinde olan fetal atım hızıdır. Taşikardiler artmış sempatik ve/veya azalmış parasempatik uyarımla genelde birlikte gelirler ve sıklıkla variabilite kaybı ile beraberdir. Fetal taşikardi nedenleri Tablo 2-9'da özetlenmiştir(31). Taşikardilerin çoğu termde görülür ve çoğunlukla önem arzetmez. Ancak preterm dönemde görülmüşse ve açıklanabilen bir maternal sebep yoksa üzerinde durulmalı ve takip edilmelidir(31).

Tablo 2-9 Fetal Taşikardi Nedenleri

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

Fetal bradikardi: 120 atım/dk'nın altında olan fetal kalp hızı olarak tanımlanır. Ancak çoğunlukla variabilitesi iyi olan 90-120 arasındaki atımlar güven vericidir. Hafif derecede bazal bradikardi doğumun ikinci evresinde normal olarak kabul edilmektedir. Fetal bradikardi durumunda fetal kalp bloğu, maternal bağ dokusu hastalıkları(SLE gibi), maternal hipotermi, uzamış hipoglisemi, beta bloker tedavisi akla gelmelidir(31). Bazen, maternal kalp atımlarını kaydeden monitörler yanlışlıkla fetal bradikardi olarak değerlendirilmektedir. Bunun için elektrotların doğru yerleştirildiğinden emin olunmalıdır.

Variabilite: Anlık fetal durum hakkında karar verirken en önemli parametre variabilitedir. Variabilite kelime anlamı olarak değişkenlik olarak ifade edilebilir. Yani fetusun o anki uyaranlara olan değişken cevap durumunu ifade eder. Variabiliteden bahsederken, kısa ve uzun dönem variabilitenin belirtilmesi gerekir. Kısa dönem variabilite, birbirin takip eden kalp siklusları arasındaki aralıkların normal değişimi nedeniyle oluşan düzensizliklerdir. Sempatik ve parasempatik sistemin iletilerinden kaynaklanmaktadır. Uzun dönem variabilite ise fetal kalp atımının dakikada 3-5 siklus frekansla dalgalanmasıdır.

Gebelik haftası ilerledikçe, otonom sistemin maturasyonuna bağlı olarak hem kısa hem de uzun dönem variabilite atmaktadır. Bu olay ilerleyen

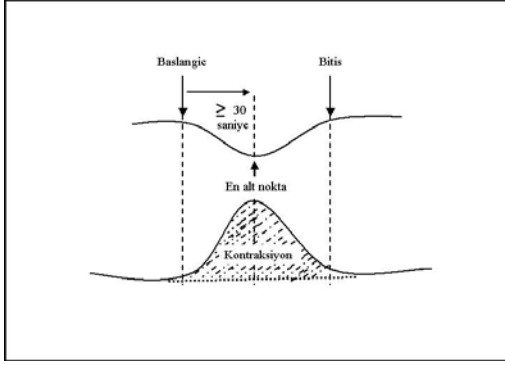
haftalar ile birlikte kardiyovasküler sistemde parasempatik sistem hakimiyetinin sonucudur ve giderek bazal kalp hızında azalmaktadır. Azalmış variabilite genellikle prematürite ile birlikte yada fetal santral sinir sistemini baskılayan durumlarda ortaya çıkmaktadır(31)(Tablo2-10). Deserelasyonlarla fetal hipoksinin varlığı ortaya konulmadıkça, variabilitenin azalması veya yokluğu, hipoksi ve asidoza bağlı, fetal SSS baskılanmasını göstermez(31).

Tablo 2-10 Azalmış fetal kalp atım hızı variabilitesi nedenleri

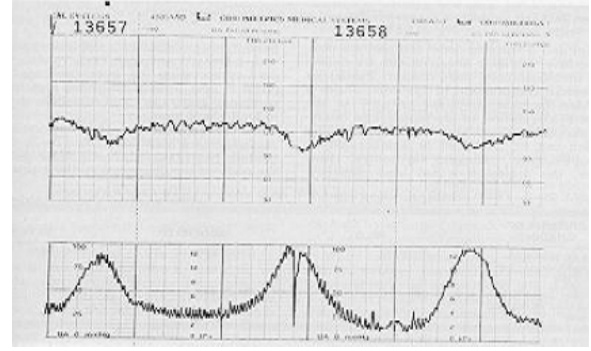
Hipoksi/asidoz
İlaçlar
- SSS depresan ilaçlar
- Parasempatolitikler
Fetal uyku siklusları
Konjenital anomaliler
Aşırı prematürite
Fetal taşikardi
Nörolojik bozukluklar

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

Erken deselerasyon: Kademeli olarak başlayan ve bazale kademeli olarak dönen deserelasyonlardır. Uterin kontraksiyon siklusunda erken başlayıp, kontraksiyonun maksimum olduğu sırada en düşük seviyede olup, kontraksiyonun bitimi ile birlikte bazale dönerler(Şekil 2-3). Atımın yavaşlamasının derecesi kontraksiyonun şiddeti ile orantılıdır. Ancak nadiren 100'e kadar düşer. Erken deserelasyonun fetal baş basısı sonucu vagal refleksi kalp ritminin yavaşlamasına neden olan serebral kan akımında yavaşlama olarak değerlendirilmektedir(31). Erken deselerasyon genellikle servikal dilatasyon 4-7 cm iken görülmektedir ve fetal hipoksi, asidoz veya düşük apgar skorları ile birlikte değildir.



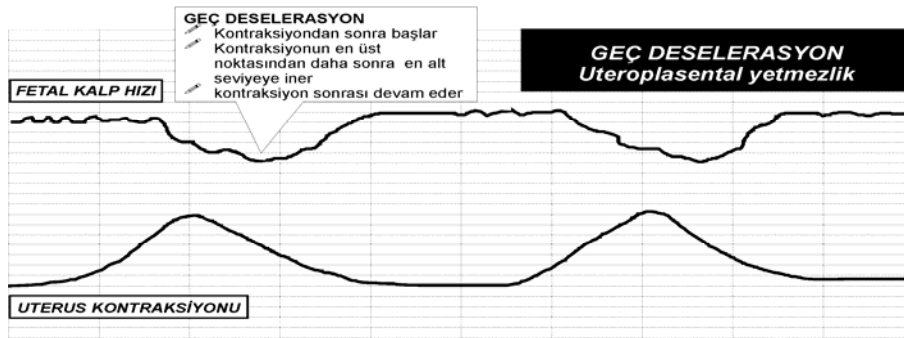
(a)



(b)

Şekil 2-3: Erken deselerasyon (a) özelliği (b) örnek

Geç deselerasyon: Şekil olarak erken deselerasyonlara benzemekle birlikte, uterin kontraksiyonun başlangıcından 30 sn ve daha sonra görülmektedir. Deselerasyonun en düşük noktası kontraksiyonun tepe noktasından sonradır. Bazale dönüş kontraksiyon bitiminden sonradır. Deselerasyonun öncesi ve sonrasında akselerasyon yoktur (Şekil 2-4). Geç deselerasyonlar kalıcı olurlarsa ve düzeltilmezse güven vermezler. Geç deselerasyonun ortaya çıkışı hipoksi, asidoz ve hipotansiyonla ilişkili olabileceği halde, esas neden fetal oksijen basıncının düşmesidir. Eğer geç deselerasyon, variabilite kaybı ve bazal fetal kalp atım hızı artışı ile birlikte ise daha ciddidir. En sık geç deselerasyon nedeni aşırı oksitosin uyarısına bağlı uterin hiperaktivite veya hipertonusdur(31). Kronik hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, postterm gebeliklerde plasental değişim azaldığında geç deselerasyonlar ortaya çıkabilir.

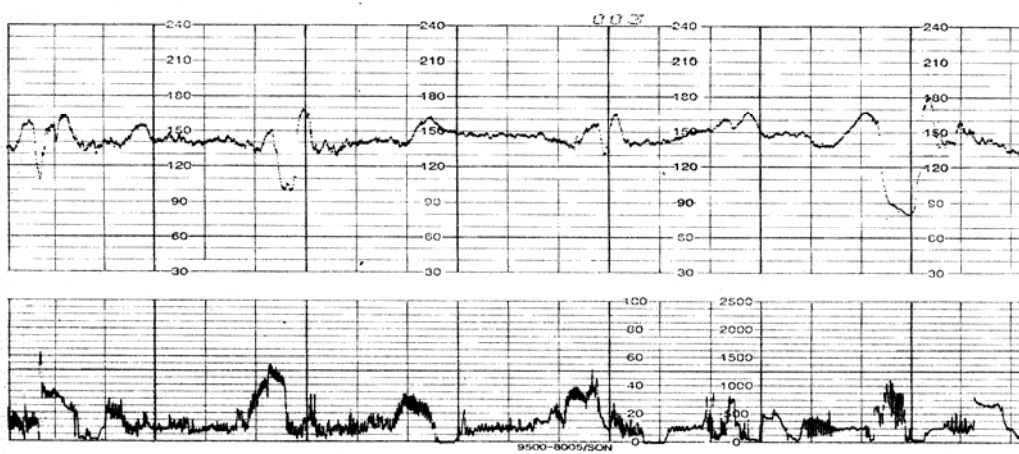


Şekil 2-4: Geç deselerasyon

Variabl deselerasyon: İntrapartum en sık görülen deselerasyon tipidir. Her açıdan şekli, süresi, kontraksiyonlarla ilişkisi ve şiddeti değişkendir. Sıklıkla umbilikal kord kompresyonun bağlıdır. Genelde kalp atım hızında küçük ani akselerasyonları bu deselerasyona öncülük eder ve/veya sonrasında görülür(31)(Şekil 2-5). Variabl deselerasyon sebepleri bunun intrapartum olaylarla olan ilişkisi Tablo 2-11’da özetlenmiştir.

Tablo 2-11 Variabl deselerasyonlar ve intrapartum olaylarla ilişkileri

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



Şekil 2-5 Variabl deselerasyon

Variabl deselerasyonların intrapartum yönetimi için, bunları güven veren ve vermeyen diye gruplandırmak yerinde olacaktır(31).

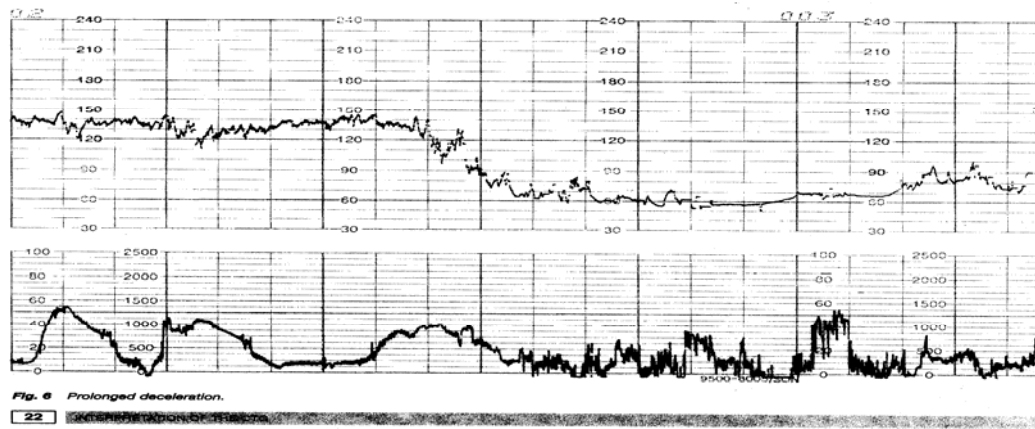
Güven veren variabl deselerasyonların özellikleri:

- Deselerasyonlar 30-45 saniyeden fazla sürmez

- Deselerasyonun en derin noktandan bazale hızlı bir dönüş olur
- Bazal fetal kalp hızının ortalama kısa dönem variabilitesi vardır
- Bazal hız artmaz

Güven vermeyenler ise yukarıda sayılan özellikleri göstermeyen olgulardır.

Uzamış deselerasyonlar: 2 dakikadan daha fazla süren tek bir deselerasyondur. Ani gizli kordon sarkması, belirgin plasental yetersizlik sebep olabilir. Ayrıca hipertonic yada tetanic uterin kasılmalar uzamış deselerasyona neden olabilir(31). Uzamış deselerasyona yaklaşımda öncelikle olgunun sebebine yönelilmelidir. Eğer ilk neden bir daha tekrarlamaz ve fetus önceden iyi oksijenlenmiş ise plasenta fetusu korumada çok etkilidir. Bu durumda plasental resusitasyona izin vermek acil cerrahi girişimden daha iyi bir seçenektir. Bir uzamış deselerasyon örneği Şekil 2-6'da gösterilmiştir.



Şekil 2-6 Uzamış deselerasyon

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

Sinüzoidal patern: Genellikle ağır fetal anemi bulgusudur. Çok nadiren intrapartum yapılan analjezik veya amnionittede görülebilir(31).

Değişken bazal hız :Kısa dönem variabilitenin olmadığı ve nörolojik olarak yüksek olasılıkla anormal bir fetusun varlığını gösterir. Bu durum genel preterminal bir olayı gösterir(31).

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

- Fetal Skalp pH

Fetal skalp pH'sının intrapatum olarak izlenmesi aslında pek kullanılmayan bir metottur. Çünkü bu yöntemin uygulanabilmesi için kullanılacak olan cihazların ve bunların transservikal olarak yerleştirilmesi oldukça zahmetlidir. Eğer bunu uygulayacak olan klinikte, 10-15 dakikada sonuç verecek şekilde kan analizi yapılabilecek bir sistem yoksa, fetal skalp kan örnekleme yapılmamalıdır(31).

- Fetal Nabız Oksimetre

Fetal Pulse Oksimetre intrapartum fetal iyiliğinin değerlendirilmesinde kullanılan invaziv olmayan yeni bir metoddur. Genellikle nonreaktif intrapartum EFM bulguları saptandığında kullanılır(31). Membranlar rüptüre olduktan sonra nabız oksimetre cihazı vaginal yoldan fetal başa, yanağa veya sırtta yerleştirilerek fetal oksihemoglobin satürasyonu ölçülebilir. Doğum eylemi süresince oksijen satürasyonu ortalama olarak %30-70 arasında değişmektedir. Bu sonuçlara ve hayvan deneylerine dayanarak normal

oksijen satürasyonunun alt sınırı %30 olarak belirlenmiştir. %30'un altındaki satürasyon değerleri 2 dakika veya daha uzun sürüyorsa fetal bozuklukla ilişkili bulunmuştur.

2.7.4. Postpartum Değerlendirme

- **Apgar skorlaması:** Doğum sonrası yenidoğanın durumunu değerlendirmede sistematik ve kabul gören bir değerlendirme 50 yıl öncesine kadar yoktu. Virginia Apgar 1953 yılında, hızla tüm dünyada kabul gören ve kendi adıyla anılan yenidoğanı değerlendirme sistemini ortaya koymuştur(33). Apgar, infantların klinik durumunun daha bilimsel değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu yaklaşımla şiddetli asfiktik bebeklerin başlangıçta yanlış olarak değerlendirilmesini ve sağlıklı bebekte gereksiz müdahaleyi önleyebilmeyi amaçlamıştır(33). Bu skorlama sisteminin başlangıçtaki amacı; yenidoğan için basit ve açık bir derecelendirmenin gerçekleştirilmesi, resüsitasyon metodları ve etkilerinin gözlenmesi, farklı hastanelerdeki erken perinatal uygulamaların sonuçlarının karşılaştırılması, sağ kalabilecek yenidoğanların önceden belirlenmesi ve yenidoğan için çok önemli olan hayatın ilk birkaç dakikasında yakın gözlem sağlanmasıydı(34). Tablo 2-12'de apgar skorlama sistemi özetlenmiştir.

Tablo 2-12 Apgar skorlama sistemi

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

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

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

7-10 puan; Normal olarak kabul edilmektedir.

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

Düşük Apgar skoru her zaman asfiksiyi göstermez. Prematürelde veya gestasyonel yaşa göre küçük infantlarda, infantların hipotonik olması, ekstremitelerinin siyanotik gözlenmesi, cevap verme reaksiyonlarının düşük olması nedeniyle Apgar skoru düşük olarak tespit edilebilmektedir. Yine maternal analjezik veya anestezi nedeniyle depresyonda olan olgular, doğum travmaları, metabolik bozukluklar veya infeksiyöz durumlar, nörovasküler hastalıklar, SSS, kardiyak veya pulmoner anomalilerde Apgar skoru düşük olduğu halde bu vakalar asfiktik olarak değerlendirilmez(35). Perinatal asfiksini tek başına Apgar skorlaması ile değerlendirilmesinin yeterli olmayacağı, daha objektif değerlendirme için kan gazı analizinin de dikkate alınması önerilmektedir. Bununla birlikte perinatal durumun değerlendirilmesinde geleneksel yaklaşım Apgar skorlarının kullanılması yönündedir(36).

- Yenidoğanda kordon kanı çalışmaları

Fetal durumun tam olarak anlaşılabilmesi için fetal dokulardaki oksijen konsantrasyonunun ve asit baz değişkenlerinin ölçülmesi gerekmektedir. Fetüste tüm venöz dönüş umbilikal arter(UA) ile plasentaya iletilmektedir. Bundan dolayı UA'den alınan kanda yapılan ölçümler fetusun doku oksijenizasyonu hakkında en doğru bilgiyi vermektedir(37). Oksijenin fetüse yetersiz transferi asit-baz dengesini bozup asidoz oluşturan en önemli faktördür. Annedeki siyanotik kalp hastalığı, ağır enfeksiyon, hiperkapni ile birlikte görülen hipoventilasyon, ağır anemi, hipotansiyon, hipertansiyon veya uterin tetani sonucu oluşan plasental hipoperfüzyon, dekolman plasenta ve

umbilikal kord kompresyonu yetersiz oksijen transferine neden olabilmektedir(37).

Fetüs asit baz dengesindeki değişiklikleri fetüs için akciğer görevini üstlenen plasenta aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Oksijen ve CO₂ plasentada çok çabuk diffüzyona uğramakta ve fetüs bu gazları kullanarak asit baz değişikliklerini tampon etmektedir. Fetal böbreklerin fetal asit baz dengesinin sağlanmasında önemi olmadığı anlaşılmıştır.

Kordon kanında; pH, PCO₂, HCO₃, PO₂ ve baz eksis (BE) ölçülebilir. Normal şartlar altında fetal pH, maternal pH'dan yaklaşık olarak 0,1 ünite düşük ve fetal pCO₂'de anneye ait olan değerlerden 15 mmHg daha yüksektir. pH'ın yanında pCO₂'de mikroanalizörlerle kesin olarak ölçülebilmektedir. PCO₂'deki değişiklikler asidozdaki respiratuvar komponentin etkisinin veya metabolik asidozun respiratuvar kompanzasyonunun sonucudur.

Fetal pO₂ değişiklikleri her zaman fetal oksijen rezervlerinde düşüşle beraber görülmeyebilir. Fetal pO₂, oksijen rezervlerinin ileri derecede azalmasına kadar değişmeyebilir. Bu nedenlerden dolayı pO₂ değerleri fetal durum değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem değildir(37).

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

Bikarbonat (HCO₃); plazma anyonlarının ikinci büyük fraksiyonudur. Plazma bikarbonatı, karbonat ve plazma karbamino bileşiklerine bağlı CO₂'i içerir. Asit-baz dengesinin metabolik komponentidir ve metabolik asidozda azalır.

UA kanı fetal durumun iyi bir göstergesi iken, umbilikal venöz kan maternal ve plasental fonksiyonların bir göstergesidir. Umbilikal kordon kan gazlarının hangi damardan bakılması sorusunun yanıtı, doğal olarak fetusun durumunu daha iyi yansıtmaları bakımından UA olmalıdır. Çünkü fetal asidemi ve hipoksi durumunda önce UA kan gazlarında değişimler olmaktadır. Ayrıca UV kan gazı değerleri normal düzeylerde iken UA'de asidemi olabilir. Her ikisini de örneklemek hem tanıyı doğrulamak hem de etyolojinin belirlenmesi bakımından önem taşımaktadır (Tablo 2-13). Örneğin kordon kompresyonunda sadece arter değeri bozulurken, utero-plasental yetersizlikte arter ve ven değerlerinde anormallikler birlikte görülebilmektedir (39).

Tablo 2.13. Umbilikal Kord Normal Değerleri

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

Bizde çalışmamızda altın standart olarak UA kan değerlerini kullandık. Çalışmamızda UA'den alınan örneklerde pH, pCO₂, Baz eksis ve bizim çalışmamızın hipotezi olan İskemi Modifiye Albumin (İMA) düzeyleri çalıştık. Bunları komplike olan doğumlarda ve kontrol grubunda yukarıda saydığımız parametrelerle karşılaştırarak, İMA'in yenidoğanda asfiksi ve metabolik asidozu göstermedeki etkinliğini araştırdık.

Intrapartum Asfiksida İskemi Modifiye Albumin

İskemi Modifiye Albumin(İMA), ilk defa akut koroner sendromda, iskeminin erken bir belirteci olarak kullanılmıştır(40,41). Bu molekül iskemik koroner hasarlı hastaların, erken tanısında, kolay ve hızlı olarak çalışılabilen bir molekül olarak literatüre girmiştir(41).

Doku iskemisi olduğunda, dolaşımda bulunan albumin yapısal olarak değişikliğe uğramaktadır. Bu değişiklik sonucunda albuminin, kobalt bağlama özelliği azalmakta ve bu metalle bağlanmamaktadır(42).

İskemiye neden olan bir olay meydana geldiği zaman, örneğin hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarı oluştuğu zaman albuminin N-termial ucunda biraz önce bahsettiğimiz yapısal değişiklik meydana gelir. Bu değişiklik kobalt yanında nikel gibi metallerinde bağlanmasında azalmaya neden olmaktadır(42).

İşte son yıllarda, koroner hastalıklarda tanı koymada rutin kullanıma girmiş olan İMA'in intrapartum asfiksida iskemik olayın tanısında kullanılıp kullanmayacağımızı araştırmak üzere çalışmamızı planladık. Çalışmaya başlarken hipotezimiz, hipoksik-iskemik yenidoğanlarda İMA seviyelerinin yükseleceği ve bunun tanı koymada ve eğer hipotezimiz geçerlilik kazanır ise hukuksal olarak epey sıkıntı yaratan intrapartum asfiksida bir belge olarak, yenidoğanların arşivine konulabileceğini tasarladık. Bizim bu çalışmamızda referans olarak kullandığımız yöntem kordon kanı pH değerlendirmesi olmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, Mart 2008 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında komplike ve komplike olmayan doğumlardan fetal umbilikal arter kan örneği alınarak yapılan çalışmamız, prospektif bir çalışma olup, vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmamız için etik kuruldan onay alınmıştır.

Tüm olgularda annenin onayı alınarak doğumdan hemen sonra, ilk nefes alımından önce 10-20 cm'lik umbilikal kordon segmenti iki taraflı klampe edildi. UA'den heparinle yıkanmış enjektöre anaerobik ortamda 10 cc kan alındı. Ayrıca 2 cc yine heparinle yıkanmış tüpe ayrıca kan alındı. Hemen sonrasında plastik kapak ile iğnenin ucu kapatılarak kanın oksijen ile teması engellendi. Soğuk zincir ile birlikte 30 dk içerisinde örneklerin pH ve kan gazı parametreleri GATA Anesteziyoloji ve Reaminasyon Ünitesindeki Nova Biomedical Critical Care Xpress otomatik kan gazı analizatörü ile tayin edildi. Diğer tüp ise GATA Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında 1 saat içerisinde santrifüj edilerek elde edilen serum örneği -80⁰C'de çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklandı.

Tüm yenidoğanlara doğumdan sonra 1. ve 5.dk' da Apgar skorlaması yapıldı. Apgar skoru <7 olan olgular deprese yenidoğan olarak değerlendirildi. Nazofarengeal aspirasyonun düşük Apgar skoruna neden olduğu bilindiğinden, ancak gerekli olan yenidoğanlara bu işlem uygulandı.

Bütün olgular intrapartum EFM ile monitörize edildi. Fetal kalp hızı traselerinde güven vermeyen trase varlığında, olgu detaylı olarak değerlendirildi ve intrapartum hipoksi veya asfiksi olarak tahmin edilen olgulara operatif doğum yapıldı. EFM'da aşağıda sıralanan bulgular güven vermeyen trase olarak yorumlandı:

- 1- Taşikardi varlığı (160/dk üzerinde vuru sayısı olan olgular)
- 2- Bradikardi varlığı (en az 2 dk süreyle devam eden <100/dk vuru sayısı olan olgular)
- 3- 30 dk süreyle kontraksiyonların %50'sinden fazlasında geç deselerasyonların görülmesi
- 4- 30 dk'dan uzun süreyle variabilite (beat-to-beat) azalmanın saptanması (<5 vuru/dk)

- 5- Persiste ağır variabl deselerasyonlar (en az 60 sn süren ve <60/dk vuru sayısı olan olgular) ya da persiste atipik variabl deselerasyonların saptanması

Bu bulgulara sahip olan yenidoğanlar olgu grubu olarak tespit edildi ve bu olgulardan yukarıda bahsedilen şekilde umbilikal kan örnekleri toplandı. Ayrıca herhangi bir patolojik EFM trasesi izlemeyen ve 5. dk Apgar skorlaması 7 ve üzerinde olanlar ise kontrol grubu olarak seçildi.

UA'den alınan ve İMA çalışılmak üzere -80⁰C'de saklanan serum örnekleri, spektrofotometrik analiz için hazırlandı. Spektrofotometrik olarak ölçülecek olan İMA, iskemik ortamda kobalt(Co+2) bağlama özelliği azalan moleküldür. 200 µl serum örneklerine 1 g/l kobalt klorid solüyonundan 50 µl eklendi. 10 dakika beklendi. Daha sonra DTT(Dithiothreitol) (1.5 g/l sousyondan 50 µl) eklendi. Hazırlanan örneklerin reaksiyonunu durdurmak için 9 g/l NaCl solusyonundan 1 ml eklendi. 470 nm'de GBCUV-Visibl Cintra 303 Spektrometer ile aborbans ölçüldü.

4. BULGULAR

Olguların demografik özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olgu ve kontrol grubunun özellikleri

Grup	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	
Olgu	Yaş	24	21	34	26,58	3,202
	Parite	24	1	3	1,46	,588
	BMI	24	25	34	28,83	2,014
	Doğum ağırlığı	24	1900	3740	3061,25	506,414
	Gestayonel hafta	24	31	40	38,04	2,836
	APGAR	24	4	9	7,17	1,129
	Umbilikal pH	24	6,86	7,32	7,1125	,09340
	IMA	24	0,523	0,765	0,63	,056040
Kontrol	Yas	24	22	35	27,88	3,791
	Parite	24	1	3	1,63	,647
	BMI	24	26	33	29,21	1,865
	Doğum ağırlığı	24	2850	3700	3263,75	229,419
	hafta	24	37	41	39,25	1,032
	APGAR	24	8	10	9,25	,608
	pH	24	7,27	7,45	7,3475	,04720
	IMA	24	0,217	0,589	0,46683	,082848

N: Gruplardaki olgu sayıları
IMA: İskemi modifiye albumin
APGAR: Apgar skorlaması

İstatistiksel analizler yapılırken, sürekli değişkenlerin analizi ortalama \pm standart sapma olarak ele alınmıştır. Ortalamaların normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Normal dağılıma uygun olan değişkenler arası fark için T-testi, uygun olmayanlar için Mann-Whitney U testi analizlerde kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değer kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programında yapılmıştır.

Tablo 4.2. Olgu ve kontrol grubundaki değişkenlerin Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluk değerlendirilmesi

Grup	Yaş	Parite	BMI	D.Ağ.	Hafta	APGAR	pH	IMA		
Olgu	N		24	24	24	24	24	24		
	Normal Ortalama	26,58	1,46	28,83	3061,25	38,04	7,17	7,1125	,63000	
	Normal Parametre(a,b) Std. Sapma	3,202	,588	2,014	506,414	2,836	1,129	,09340	,056040	
	Ekstrem değerler	Mutlak	,190	,365	,175	,223	,299	,191	,135	,100
		Pozitif	,190	,365	,175	,111	,245	,147	,135	,100
		Negatif	-,088	-,238	-,131	-,223	-,299	-,191	-,119	-,056
	Kolmogorov-Smirnov Z	,928	1,790	,859	1,093	1,465	,937	,660	,492	
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,355	,003	,452	,183	,027	,343	,777	,969	
Kontrol	N		24	24	24	24	24	24		
	Normal Ortalama	27,88	1,63	29,21	3263,75	39,25	9,25	7,3475	,46683	
	Normal Parametre(a,b) Std. Sapma	3,791	,647	1,865	229,419	1,032	,608	,04720	,082848	
	Ekstrem değerler	Mutlak	,151	,291	,158	,100	,225	,326	,104	,123
		Pozitif	,151	,291	,158	,100	,150	,326	,104	,089
		Negatif	-,112	-,261	-,133	-,099	-,225	-,257	-,072	-,123
	Kolmogorov-Smirnov Z	,739	1,427	,775	,491	1,100	1,598	,509	,603	
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,646	,034	,585	,969	,177	,012	,958	,860	
a Normal dağılım										
b Hesaplanan değerler										
BMI: Vücut kitle indeksi D. Ağ.: Doğum ağırlığı Hafta: Gestasyonel yaş APGAR: Apgar skorlaması										
pH: Umbilikal arter pH IMA: İskemi modifiye albumin										

Tablo 3.2 de görüldüğü gibi, iki grup arasında değerlendirilen değişkenlerden, parite, gestasyonel hafta ve Apgar skorlaması normal dağılıma uygun değil iken, yaş, BMI, doğum ağırlığı, pH ve IMA değişkenleri normal dağılıma uygunluk göstermektedir.

Tablo 4.3. Parametrik değişkenlerin olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel farkları

a) Yaş b) BMI c) Doğum ağırlığı d) pH e) IMA

Yaş	Ortalama±SS	P*
Kontrol	27,88±3,7	0,2
Olgu	26,58±3,2	

(a)

BMI	Ortalama±SS	P*
Kontrol	29,21±1,86	0,5
Olgu	28,83±2,01	

(b)

Doğum Ağırlığı (gr)	Ortalama±SS	P*
Kontrol	3263±229	0,08
Olgu	3061±506	

(c)

pH	Ortalama±SS	P*
Kontrol	7,34±0,05	<0,001
Olgu	7,11±0,09	

(d)

IMA	Ortalama±SS	P*
Kontrol	0,47±0,08	<0,001
Olgu	0,63±0,06	

(e)

* T-test

SS: Standart sapma

IMA: İskemi modifiye albumin

BMI: Vücut kitle indeksi

pH: Umbilikal arter pH

Tablo 4.4. Parametrik olmayan değişkenlerin olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel farkları a) Parite b) gestasyonel hafta c) Apgar

Parite	Ortalama±SS	P*
Kontrol	1,63±0,65	0,36
Olgu	1,46±1,59	

(a)

Gestasyonel hafta	Ortalama±SS	P*
Kontrol	39,25±1,03	0,38
Olgu	38,04±2,84	

(b)

Apgar	Ortalama±SS	P*
Kontrol	9,25±0,6	<0,001
Olgu	7,17±1,13	

(c)

* Mann-Whitney U testi

SS: Standart sapma

Apgar: APGAR skorlaması

Tablo 3.3.de görüldüğü gibi, pH ve İMA değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark vardır. Olgu grubunda ortalama pH değeri $7,11\pm 0,09$ iken, kontrol grubunda $7,34\pm 0,05$ olarak bulunmuştur. İMA değerleri olgu grubunda ortalama $0,63\pm 0,06$ iken kontrol grubunda $0,47\pm 0,08$ olarak bulunmuştur. Diğer özellikler açısından (yaş, vücut kitle indeksi, doğum ağırlığı) gruplar arasında fark yoktur. Yine Tablo 3.4.de parite ve gestasyonel hafta açısından gruplar arasında fark bulunamazken, APGAR skorlaması açısından aralarında anlamlı fark gözlenmiştir.

Sonuç olarak perinatal asfiksiye maruz kalan yenidoğanlarda bizim çalışmamızda hem umbilikal arter pH değerleri, hem İMA değerleri ve hem de 5. dk Apgar skorlaması açısından fark gözlenmiştir. Ancak biz çalışmamızda, perinatal asfisinin tanısı için esas olarak umbilikal arter pH değerlendirmesini aldık ve bu test ile asfiksi tanısını koyduk. Bu tanımlamaya göre yine umbilikal arterde İMA (İskemi modifiye albumin) değerlerine baktık. Tablolardaki verilerden görüldüğü gibi İMA perinatal asfiksi görülen bebeklerde umbilikal arterde yükselmektedir.

5. TARTIŞMA

Postpartum dönemde şimdye kadar birçok yöntem, yenidoğan iyiliğini göstermesi açısından araştırılmıştır. Bu yöntemler daha önceden sistematik bir şekilde yapılmazken ilk defa Apgar skorlaması ile sistematik hale gelmiştir(43). İlk zamanlarda sadece 1. dakikada yapılan skorlama daha sonra yapılan bir çok çalışmada eksikliği görüldüğünden ve ilk dakikalardaki yenidoğana yapılan eksternal müdahalelerden(nazal kateter..vb) dolayı düşük olabileceği görüldüğü için 5. dakika skorlamasının daha anlamlı olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada neonatal nöbetlerin 5. dakika Apgar skoru 7'nin altında olduğu doğumlarda %6.4 iken, 7 ve üstünde olanlarda %0.09 olarak saptanmıştır(44). Yine aynı çalışmada, düşük skorlu infantlarda mortalite (OR 14.4) ve serebral palsi (OR 31.4) riski oldukça yükselmektedir. Term doğumlarda skor eğer 4'ün altınsa ise mortalite %10.7, 4-6 ise %2.5, 7 ve daha üstünde ise %0.2 olarak hesaplanmıştır(44).

Apgar skoru değerlendirilmesi spesifik bir etyolojiyi ortaya çıkarmamaktadır. Çünkü Apgar skorlaması ile yenidoğanın global olarak değerlendirilmesi söz konusudur. Dolayısıyla düşük Apgar skoru olan bir yenidoğan bebekte, etyolojinin doğrudan intrapartum bir olaya bağlanması kesinlikle mümkün değildir. Bunun için intrapartum olayların spesifik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Yani düşük Apgar skoruna sahip olan yenidoğanlarda bunun nedeninin, intrapartum asfiksiye bağlı olup olmadığı belirlenmelidir.

Bunun için yapılan en önemli araştırmalardan biri umbilikal kord pH değerlendirilmesidir. Eğer doğumdan hemen sonra alınan pH değeri 7.15'in altında ise yenidoğanda hipoksi-asidoz bulunmaktadır(45). Dolayısıyla yenidoğanda asfiksi asidoz değerlendirmesi yapılırken karşılaştırılacak test umbilikal arter pH değeridir.

Biz yapmış olduğumuz çalışmada, pH değerlendirmesine ek olarak koroner hastalıklarda iskemide yükselen ve hızlı tanı sağlayan İskemi Modifiye Albumin(İMA)'in perinatal asfiksi tanısında anlamlı olarak kullanıp kullanamayacağımızı test ettik.

Yapılan birçok çalışmada İMA'i iskemik ortamda seviyesinin yükseldiği ve bunun iskemide tanı amaçlı olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda akut koroner sendrom tanısının koyulması sürecinde yapılan bir çalışmada, akut koroner sendrom açısından iskemiyi gösteren duyarlı bir

biyobelirteç olarak İMA ortaya konulmuştur(46). Bu molekül halen birçok laboratuvarında acil koroner değerlendirilmede rutin kullanıma girmiştir.

Bizde bu molekülün iskemik ortamda yükselmesi ve rutin kullanıma girmiş olmasından hareketle, perinatal asfiksi ve asidozda, intrapartum etkilenmenin ortaya konulmasında umbilikal arter pH değerlerine ek olarak, umbilikal arter İMA değerlerinin tanıya olan katkısını inceledik.

İMA, obstetrikte birçok durum açısından araştırma konusu olmuştur. İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), kronik malnutrisyon ve hipoksi ile karakterize bir klinik durumdur. Kan akımının redistribüsyonu sonucu vital organlara olan kan akımında azalma olmaktadır. Bu açıdan değerlendirilen bir çalışmada umbilikal arter İMA değerlerinin IUGR'da, kontrol grubuna göre yükseleceği hipotezine dayalı olarak planlanmıştır(47). Ancak çalışma sonucunda IUGR ile kontrol grubu olan termde haftasına göre uygun ağırlıkta ve komplikasyon olmayanlarla arasında fark bulunamamıştır. Ancak buradaki çalışmada kronik bir hipoksi ortamına neden olan IUGR grubunun çalışmaya alınmış olması, İMA'nın akut hipoksik olaylarda yükseldiğinin bir kanıtı olarak yorumlanabilir. Dolayısıyla IUGR gibi kronik hipoksik durumlarda başka moleküller üzerinde çalışılması uygun olacaktır.

Yine başka bir çalışmada, preeklampsi ve normal gebeliklerde maternal kanda İMA seviyeleri karşılaştırılmıştır(48). Bu çalışmada 12 normal gebelik, 12 preeklampsi ve 12 tanede gebe olmayan kontrol grubu oluşturulmuştur. Burada maternal kan kullanıldığı için stres ortamı anneden çok fetusu ilgilendirmektedir. Bunun için, maternal kan fetusu doğrudan göstermediği için fetusun hipoksik asfiktik durumu hakkında fikir sahibi olunması bilimsel olarak mümkün değildir. Zaten İMA'nın akut koroner sendromda yetişkinde yükseldiği bilinmektedir(46). Akut koroner sendromda, pulmoner sisteme giden ve gaz değişimi bozulan bir kardiyopulmoner sistem varken bunun yanında, sistemik dolaşım bozukluğuna bağlı doku düzeyinde bir hipoksi ve asidoz vardır(46). Bunun için preeklampsi ancak çok ileri bir klinik durumda kardiyak fonksiyonları etkiler ise o zaman belki maternal kanda İMA seviyeleri yüksek bulunabilir. Rjin ve ark.larının yaptığı bu çalışmada(48), çalışmaya alınan preeklampsi grubunun hem sayısal olarak az olması hem de bu grupta kardiyak fonksiyonları etkileyen veya doku düzeyinde asidoza neden olan ağır preeklampsi veya eklampsi

olgusu olmadığı için İMA seviyelerinin kontrol grubuna göre farklı çıkmaması normal olarak karşılanabilir.

Yine yapılan başka bir çalışmada, erken gebelik haftasında maternal serumdaki İMA seviyelerinin gebe olmayan kontrol grubuna göre yüksek çıktığı bulunmuştur(49). Bu çalışmada erken gebelik haftalarında(11-14 hafta) plasentasyon sırasında hipoksik bir uterin çevre olduğu yorumu yapılmakta ve bu doku hipoksisi sonucu İMA seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir. Bu makalede doku düzeyinde oluşan hipoksinin İMA seviyelerini arttıracığı konusunda bizim çalışmamızda da öne sürdüğümüz hipotez desteklenmiş olmaktadır.

Yenidoğanda hipoksinin tanısının konulmasında, umbilikal arterde bakılan birçok molekül kullanılmaktadır. Birçok çalışmada laktat, katekolamin gibi moleküllere bakılarak infant hipoksi – asfiksisi konusunda tanıya gidilmeye çalışılmıştır(50,51). Nordström ve ark.larının yaptığı çalışmada özellikle umbilikal kordonda laktat/piruvat oranının öneminden bahsedilmiştir(51). Çünkü piruvat aerobik metabolizmanın, laktat ise anaerobik metabolizmanın ürünü olarak oluşmaktadır. Dolayısıyla bu oranın artması anaerobik metabolizmanın hakim olduğunu, buda yenidoğan için hipoksi veya asfiksi anlamına gelmektedir. Bu sonuçlarda, yine bizim çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda olgu sayısının az olması bulguların genelleştirilmesi açısından sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu çalışma temel alınarak yapılacak daha ileri ve geniş serilerde, bu eksikliğin giderileceğini ummaktayız.

Çalışma süresinin az olması bizim çalışmamızda yukarıda saydığımız problemleri ortaya çıkarmıştır. Bunun için daha ileri araştırmalar için bundan sonraki planlamalarda, çok merkezli çalışmaların planlanması ve daha uzun süre çalışmanın yürütülmesi isabetli olacaktır. Ayrıca olguların çeşitliliğinin az olmasında, farklı etyolojilerdeki İMA seviyelerinin karşılaştırılmasına imkan vermemiştir. Bunun için çalışmamızda esas olan grup komplike doğumlar olarak alınırken, diğerleri kontrol grubu olarak çalışılmıştır. İskeminin bir çok etyolojik nedenlerini ortaya konulması açısından bakıldığında İMA yararlı değildir. Çünkü İMA ancak iskeminin varlığını ortaya koymaktadır. Yani sonucu ortaya çıkaran bir tanı testi olarak kullanılabilir. Yoksa etyolojiyi ortaya koymada daha başka çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

İMA'nın esas olarak UA pH değerlerine ek olarak perinatal süreçte yenidoğanın iskemik-asfiktik bir duruma maruz kalıp kalmadığının tanısında faydalı olabileceğini görmekteyiz. Çünkü son yıllarda özellikle ilerleyen aylarda veya yıllarda ortaya çıkan serebral palsili çocuklarda, geriye dönük olarak perinatal sürecin seyri ve belkide olabilecek adli/tıbbi durumlarda yardımcı olması açısından UA İMA değerlerinin ölçülerek kayda alınması yararlı olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR, Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 11:67-68.
2. Ruth VJ, Raivio KO: Perinatal brain damage: Predictive value of metabolic asidosis and the Apgar score. *BMJ* 1998; 297:24,25.
3. Gilstrap LC, Houth JC, Hankins GDV, Beck AW; Second-stage fetal heart rate abnormalities and the type of neonatal acidemia. *Obstet Gynecol* 70:191,1987.
4. Apgar V, James LS: Further observations of newborn scoring system. *Am J Dis Child* 104:419, 1962.
5. Josten BE, Jhonson RB, Nelson JP: Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health. *Am J Obstet Gynecol* 157:843, 1987.
6. Nhan VQ, de Bruyn HWA, Husjes HJ. Umbilical blood gas analysis: 1. effect of storage of samples on outcome. *Int J Gynecol Obstet* 17:479, 1980.
7. Han EH: An atlas of fetal heart rate patterns. New Heaven, CT, Hartly, Pres, 1968.
8. Josten BE, Johnson TRB, Nelson JP: Umbilical cord blood pH and Apgar score as an index of neonatal health. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:843-48.
9. Synder EY, Cloherty JP. Perinatal Asphyxia. In: Cloherty JP, Stark AR (eds). *Manuel of Neonatal Care* 1993:393-410.
10. Yurdakök M. Perinatal hipoksik iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. Ankara 1997; 40:571-577.
11. Çiçek NM, Mungan MT. *Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri yayınları 2007.
12. Vries LS, Larocche JC, Levene MI. Cerebral ischaemic lesions. In: Levene MI, Bennet MJ, Punt J (eds). *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. Churchill Livingstone: Edinburgh 1988: 326-338.

13. Harkness RA. Is post-hypoxic-ischemic cell damage associated with excessive ATP consumption rather than a failure of ATP production? *Acta Paediatr* 1997; 86:1-5.
14. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural sciences (3rd ad). New York: Elsevier, 1991; 4: 215-9.
15. Blechner JN: Maternal-fetal acid-base physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:38.
16. Rivkin MJ, Wolpe J. Asphyxia and brain injury. In: Spitzer AR (ed). *Intensive Care of the fetus and Neonate*. Mosby-Year Book: St. Louis 1996: 685-695.
17. Yurdakök M. Perinatal Asfiksi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi Ankara* 1994; 3: 192-196.
18. McGuire W. Perinatal asphyxia. *Clin Evid*. 2006 Jun;(15):511-9.
19. Dios JG, Benavent MM, Iglesias CC, et al. Clinical and prognostic value of cardiovascular symptoms in perinatal asphyxia. *An Esp Pediatr* 1997; 47(3): 289-94.
20. Yurdakök M. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu. In: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (ed). *Pediatric gelişmeler Ankara* 1999: 200-232.
21. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, et al. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995; 127(5): 786-93.
22. Cornette L, Levene MI. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant. *Semin Neonatol*. 2001 Jun;6(3):271-82.
23. Kennedy E. *Observations on Obstetric Auscultation*. Hodges and Smith Dublin, 1833.
24. Kilian: quoted in: Goodlin R: *History of fetal monitoring*. *Am J Obstet Gynecol* 133:325,1979.
25. Neldam S. Fetal movements as an indicator of fetal well-being. *Lancet* 2:1222,1980.

26. Moore T, Piacquadio K: A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 160:1075, 1989.
27. Manning FA, Platt LW, Sapos L: Antepartum fetal evaluation: development of a biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 136:787, 1980.
28. Clark S, Sabey P, Jolley K: Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic volume assesment: 5973 tests without unexpected fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 160:694, 1989.
29. Hon EH, Wohlgemuth R: The electronic evaluation o fetal heart rate IV. The effect of maternal exercise. *Am J Obstet Gynecol* 81:361,1961.
30. Hendricks CH: Amiotic fluid pressure recordings. *Clin Obstet Gynecol* 9:355,1966.
31. Freeman RK, Garite TJ, Nageotte M. Fetal kalp hızı monitorizasyonu. Çev. Editörü: Has R. ISBN:975-420-498-5. Nobel tıp kitabevi 2006.
32. Ceyhan N, Fetusun iyilik halinin değerlendirilmesi, *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 1996:2:333-43.
33. Boehm FH, Fields LM, Entman S, et al: Correlation of the one-minute Apgar score and umbilical cord acid-base status. *South Med J* 79:429, 1986.
34. Page FO, Martin JN, Palmer SM, Martin RW: Correlation of neonatal acid-base status with Apgar Scores and fetal heart rate tracings. *Am J Obstet Gynecol* 154:1306, 1986.
35. Wisvvel TE. Examination of the critically ill neonate. In: Spitzer AR (ed) *Intensive Care of the Fetus and Neonate*. Mosby-Year Book: St. Louis 1996: 337-334.
36. Truog WE: Resuscitation: In: Nelson NM (ed.), *Current Therapy in neonatal-perinatal medicine*, 2nd ed, BC Decker Inc, Toronto, 1990, 472.
37. Blechner JN: Maternal Fetal acid-base physiology. *Clin Obstet Gynecol* 36:3, 1993.

38. Pruden EL, Anderson OS, Tietz NW. Blood gases and pH. In: Treetz NW, Logar NM (eds.), *Textbook of Clinical Chemistry*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1986; 1221.
39. Strickland DM, Gilstrap, LC III, Hauth JC, Widmer K. "Umbilical Cord pH and PCO₂: Effect of Interval From Delivery to Determination." *Am.J.Obstet.Gynecol* 1994; 170.
40. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem.* 2001 Mar;47(3):464-70.
41. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, Honda SA, Rios CN, Sugiyama CE, Ha CE. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003 Apr;49(4):581-5.
42. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Clin Lab Anal.* 2008;22(1):45-9.
43. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesh Analg* 1953; 32:260.
44. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001;98(1):65-70.
45. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995;84(8):927-32.
46. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of Ischemia-Modified Albumin a C-Reactive Protein for Early Diagnosis of Acute Coronary Syndromes. *J Clin Lab Anal* 2008;22:45-49.
47. Locavidou N, Briana DD, Boutsikou M, Liosi S, Baka S, Boutsikou T, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Cord blood Ischemia-Modified

Albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. Med. Infl. 2008;1155:1-5.

48. Bas B, Franx A, Sikkema JM, Herman JM, Bruinse HW, Hieronymus AM. Ischemi modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia. Hypertension Preg 2008;27:150-167.
49. First trimester maternal serum ischemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ishemia-driven early trophoblast development. Hum Reprod 2007;22:2029-32.
50. Daniels SS, Adamson K, James LS. Lactate and pyruvate as an index of prenatal oxygen deprivation. Pediatrics 1966;37:942-53.
51. Nordström L, Chua S, Roy A, Naka K, Persson B, Arulkumaran S. Lactate, Lactate/pyruvate ratio nd catecholamine interrelations in cord blood at delivery in complicated pregnancy. Early Hum Dev 1998;52:87-94.

