



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MEKONYUM BOYALI YENİDOĞANLARDA STRESS MARKERİ
OLARAK NT-PROBNP DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ali ALTUNAY
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İBRAHİM ŞİLFELER**

HATAY – 2015

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MEKONYUM BOYALI YENİDOĞANLARDA STRESS MARKERİ
OLARAK NT-PROBNP DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ali ALTUNAY
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İBRAHİM ŞİLFELER**

HATAY – 2015

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince tüm çalışma ve eğitimimde bilgi, deneyim ve yardımlarını sunarak yetişmemi sağlayan, olaylara daha geniş bir bakış açısıyla bakmamı sağlayan, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum tez danışmanım, saygıdeğer hocam Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Başkanı Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER'e;

Yetişmemde katkıları olan her zaman sevgi ve desteklerini gördüğüm sayın hocalarım Yrd. Doç. Dr. Nuh YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Selda ARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Bayram Ali DORUM ve birlikte çok az çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Fatmagül BAŞARSLAN'a;

Asistanlık eğitimime başladığım ve uzmanlık eğitimimde emeği olan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi'ndeki tüm değerli hocalarıma;

Başta Dr. Sedef Narin Tongal ve Dr. Burak Seyrek olmak üzere asistanlığımın ilk dönemlerinde beraber çalıştığım ve çalışmaktan büyük keyif duyduğum Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi'ndeki tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimime devam ettiğim, sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'ndeki tüm asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tezimi yapabilmem için gerekli tetkiklerin yapılmasında yardımcı olan Mustafa Kemal Üniversitesi Biyokimya AD. Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Gökhan Çakırca'ya ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgi, sabır ve özverilerini benden esirgemeyen sevgili annem Mediha Altunay, babam Nurettin Altunay, birbirinden değerli olan üç kardeşim Dilek Kanmaz, Mehmet ve Mesut Altunay'a, bir ömrü paylaşmaktan mutluluk duyduğum canım eşim Özlem Altunay'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ali ALTUNAY

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLOLAR LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.1 İntrauterin Mekonyum Pasajı.....	3
2.1.2 Mekonyum Pasajı.....	4
2.1.3 Fetal Gastrointestinal Sistem Gelişimi.....	5
2.1.4 Mekonyum Pasajına İlişkin Teoriler.....	5
2.1.5 Mekonyum Pasajı.....	6
2.1.6 Amniyotik Sıvıda Mekonyum Varlığının Sonuçları.....	9
2.1.7 Mekonyum Aspirasyon Sendromu.....	10
2.1.8 Mekonyum Varlığının Klinik Sonuçları.....	12
2.2 Perinatal Asfiksi.....	14
2.3 Natriüretik Peptidler.....	21
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
IV. BULGULAR.....	31
V. TARTIŞMA.....	39
VI. SONUÇLAR.....	44
VII.KAYNAKLAR.....	46
VIII.ÖZGEÇMİŞ.....	58

ÖZET

NT-proBNP son zamanlarda tanımlanmış olmasına karşın, potansiyel klinik öneme sahip bir markerdir. Kardiyovasküler fizyolojideki rolü ve önemli özelliklerinden dolayı NT-proBNP, kardiyovasküler hastalıkların tanısı, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde yeni bir belirleyicidir. Kardiyovasküler hastalıklar dışında sınırlı kullanım alanı mevcuttur.

Bizim yaptığımız prospektif çalışma; mekonyum boyalı yenidoğanlarda fetal distressin göstergesi olarak stress markeri olarak kullanılabilirliği üzerineydi. Bu nedenle, mekonyum boyalı ve sağlıklı yenidoğanların kord kanı NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldı. Bunun dışında; yenidoğan ve anne NT-proBNP düzeyleri arasındaki korelasyon da incelendi.

Araştırma kapsamında 30 mekonyum boyalı yenidoğan ve annelerinin NT-proBNP düzeyi ile 37 mekonyum boyalı olmayan sağlıklı yenidoğan ve annelerinin NT-proBNP düzeyleri incelendi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda prenatal öyküde anne yaşı, gebelik sayısı; natal öyküde ise doğum şekli, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet ile 1. ve 5. dakika apgar skorları sorgulandı ve NT-proBNP düzeyi ile ilişkisi incelendi.

Mekonyum boyalı yenidoğanlar ile sağlıklı yenidoğanlar arasında NT-proBNP düzeyi açısından fark saptanmadı. Ayrıca NT-proBNP düzeyleri anne yaşı, gebelik sayısı, doğum şekli, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet ile 1. ve 5. dakika apgar skoruna göre farklılık göstermedi.

Kord kanı NT-proBNP düzeyi ile anne kanı NT-proBNP düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu saptandı.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmememize rağmen bu konuda daha geniş hasta serileri daha çok çalışma gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim yaptığımız çalışma dışında da klinikte farklı kullanım alanlarına ilişkin çalışmalara da gereksinim vardır.

ABSTRACT

NT-proBNP although recently defined, it is a marker of potential clinical significance. Because of the role in cardiovascular physiology and important features of NT-proBNP, it is a new marker in the diagnosis of cardiovascular disease, the evaluation of response to therapy and prognosis. Outside of cardiovascular disease, clinically it has a limited area for use.

Our prospective study was about the availability of NT-proBNP as a stress marker with meconium stained neonates. Therefore, cord blood NT-proBNP levels of meconium stained and healthy newborns were compared. In addition, the correlation between newborn and mother NT-proBNP levels were examined.

The research includes 30 meconium stained and 37 healthy newborns cord blood NT-proBNP levels and their mother's blood NT-proBNP levels. In our study, in the prenatal history maternal age, number of pregnancies; in the natal history mode of delivery, gestational age, birth weight, gender, 1 and 5-minute Apgar scores were questioned and examined the relationship between levels of NT-proBNP.

There was no significant difference between NT-proBNP levels of healthy newborns and meconium stained newborns. In addition, there was no correlation between NT-proBNP levels and maternal age, number of pregnancies, type of delivery, gestational age, birth weight, gender, 1st and 5th minute Apgar scores.

It was determined that, there is a strong relationship between maternal blood NT-proBNP levels and cord blood NT-proBNP levels.

Although we did not have statistically significant results, we believe that it needs more studies with larger series of patients. Outside our prospective study, it is essential more and different studies for clinical use of NT-proBNP.

KISALTMALAR

MAS	: Mekonyum aspirasyon sendromu
MSAF	: Meconium stained amniotic fluid: Mekonyum boyalı amniyotik sıvı
RAA	: Renin anjiotensin aldosteron
BNP	: B-tipi natriüretik peptid
NT-proBNP	: N terminal pro-B-tipi natriüretik peptid
CRF	: Kortikotropin releasing faktör
ET-1	: Endotelin-1
NO	: Nitrik oksit
iNOS	: İnducible nitric oxide synthase: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
MSS	: Merkezi sinir sistemi
ANP	: Atrial natriüretik peptid
CNP	: C-tipi natriüretik peptid
DNP	: Dendroaspis natriüretik peptid
NPR	: Natriüretik peptid reseptörü
C/S	: Sezeryan
NSVD	: Normal spontan vajinal doğum

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1	Sarnat Evrelemesi.....	21
Tablo 2	Natriüretik Peptidlerin Özellikleri.....	26
Tablo 3	Grupların Demografik Özellikleri.....	33
Tablo 4	Yenidoğan kord kanı NT-proBNP düzeyinin cinsiyet, mekonyum durumu ve doğum şekli ile ilişkisi.....	34
Tablo 5	Anne NT-proBNP düzeyinin mekonyum durumu ile ilişkisi.....	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	İnsanda Bulunan Natriüretik Peptidlerin Yapısı.....	22
Şekil 2	ProBNP'den BNP ve NT-proBNP oluşumu.....	24
Şekil 3	Natriüretik Peptidler ve Reseptörleri.....	25
Şekil 4	Cinsiyet ile mekonyum durumu arasındaki ilişki.....	32
Şekil 5	Doğum şekli ile mekonyum durumu arasındaki ilişki.....	33
Şekil 6	Gruplara göre kord kanı NT-proBNP değerleri.....	35
Şekil 7	Cinsiyete göre kord kanı NT-proBNP değerleri.....	36
Şekil 8	Gruplara göre anne kanı NT-proBNP değerleri.....	37

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Mekonyum çıkışı normalde doğumdan sonraki ilk 24-48 saat içinde gerçekleşir. Amniyotik sıvının mekonyum boyalı olması nadir değildir. Tüm doğumların ortalama %14'ünde amniyotik sıvı mekonyum boyalıdır . Mekonyum boyalı amniyotik sıvının en ciddi komplikasyonu mekonyum aspirasyon sendromudur (1).

İntrauterin dönemde mekonyum pasajı esas olarak fetal matürite ve fetal distress durumlarında gerçekleşmektedir. Mekonyum boyalı yenidoğanların çoğu >37 gebelik haftasına sahiptirler. Mekonyum, nadiren 32. gebelik haftasından önce amniyotik sıvıda görülür. Fetal distress, mekonyum pasajı ile sonuçlanan kolon aktivitesini stimule ediyor olabilir. (1) Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) sık görülen bir durum olmamakla birlikte, mekonyum boyalı yenidoğanların %2-20'sinde görülen bir durumdur (2).

Mekonyum boyalı amniyotik sıvı insidansı gebelik yaşı ile birlikte artmakta ve postterm gebeliklerde bu oran %30lara ulaşmaktadır. Fetal maturasyondan bağımsız olarak, hipoksi ve enfeksiyon gibi fetomaternal stres faktörlerinin varlığında amniyotik boşluğa mekonyum geçişi insidansında belirgin bir artış dikkat çekmektedir (3).

Natriüretik peptidler, ekstraselüler sıvı hacminin ve kan basıncının düzenlenmesinde rol alan, yapısal olarak birbirine benzeyen peptid ailesidir. Bu peptidler, RAA sistemi ve adrenerjik sistem tarafından üretilen stres hormonlarının etkilerine karşı natriürez, diürez ve vazodilatasyon yaparak etki gösterirler. B-tipi natriüretik peptid (BNP), basınç ve hacim yüklenmesine karşılık olarak kardiyak ventriküllerden salgılanır. ProBNP, aktif komponent olan BNP ve inaktif komponent olan NT-proBNP olarak ayrılır. NT-proBNP daha uzun yarı ömre sahiptir ve BNP ile kıyaslandığında daha stabil yapıya sahip bir bileşendir (4).

BNP ve NT-proBNP plazma seviyeleri, çocuklarda ve yetişkinlerde çeşitli kalp hastalıklarında yükselir. NT-proBNP sağlıklı yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra hızla artmaya başlar ve hayatın ilk gününde en yüksek seviyesine ulaşır ve 3-4. güne kadar plato çizer. Ardından kademeli olarak düşerek sabit bir seviyeye ulaşır. Erken neonatal dönemdeki bu pik, BNP'nin perinatal döneme geçişinde fizyolojik rolü olduğunu düşündürmektedir (4).

Natriüretik peptidler, NPR-A ve NPR-B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak cGMP'yi aktifleştirir ve biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP, daha çok NPR-A'ya bağlanarak etkilerini gösterir (5). NPR-C ise BNP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür (6).

İntrauterin mekonyum pasajının fetal distresin bir göstergesi olduğu, geleneksel bir görüştür. Biz bu çalışmada, MAS riskinin arttığı mekonyum boyalı yenidoğanlarda fetal distresin göstergesi olabileceğini düşündüğümüz NT pro-BNP düzeyine bakmayı amaçladık. Asfiktik bebekleri(kan gazında Ph<7.1) ve MAS'lı bebekleri çalışma dışında bıraktık. Bu sayede hipoksiye sekonder gelişebilecek NT- proBNP artışının , dolayısıyla yalancı NT- proBNP pozitifliğinin önüne geçmeyi amaçladık.

Bu amaçla hastanemizde doğan amniyon sıvısı mekonyum boyalı olan ve mekonyum boyalı olmayan bebeklerin kord kanı NT-proBNP düzeylerini, hem birbiriyle hem de anne kanı NT-proBNP düzeyleriyle karşılaştırdık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.1 INTRAUTERİN MEKONYUM PASAJI

Mekonyum, yunanca bir kelime olan, haşhaş suyu veya afyon anlamına gelen ‘mekonion’ kelimesinden türetilmiştir. Fetal kolon içeriğinin amniyotik boşluğa geçişinin bir sonucu olan mekonyum boyalı amniyotik sıvı, tüm doğumların yaklaşık %12sinde görülmektedir. Mekonyum boyalı bu yenidoğanların ise %5’inde MAS gelişmekte, bunların da %4’ü ölmektedir (7). MAS sebebiyle ölen infantlar, tüm perinatal ölümlerin %2’sini oluşturmaktadır (8).

Intrauterin mekonyum pasajı nadiren 32. Gebelik haftasından önce meydana gelmektedir, mekonyum boyalı yenidoğanların çoğu 37 hafta veya üzerindedir (9). Mekonyum boyalı amniyotik sıvı insidansı gebelik yaşı ile birlikte artmakta ve postterm gebeliklerde bu oran %30lara ulaşmaktadır. Fetal maturasyondan bağımsız olarak, hipoksi ve enfeksiyon gibi fetomaternal stres faktörlerinin varlığında amniyotik boşluğa mekonyum geçişi insidansında belirgin bir artış dikkat çekmektedir.

Mekonyum boyalı amniyotik sıvı ile doğan bebekler herhangi bir sekel olmadan doğmalarına rağmen mekonyumun kendisinin fetal dokular ve organlar üzerine potansiyel zararlı etkileri olabilir. Amniyotik sıvıdaki mekonyumun yan etkileri arasında, umbilikal damar konstrüksiyonu, vasküler nekroz ve iskemik serebral palsi ile ilişkili trombüs üretimi sayılabilir (10). Mekonyum, amniyotik sıvıdaki çinko seviyesini değiştirerek antibakteriyel özelliklerini azaltır dolayısıyla intraamniyotik enfeksiyona eğilim artar. Hipoksi gibi fetal stres varlığında ve fetusun gasping yapması durumunda mekonyum akciğerlere aspire edilir böylece mekonyum, surfaktanın etkisini nötralize eder, nötrofil ve makrofajları aktive ederek akciğerlerde

inflamasyona neden olur. Doğumdan sonra hipoksinin devam etmesi durumunda aspire edilen mekonyum, pulmoner vasküler hipertrofi ve muhtemelen pulmoner hipertansiyona katkıda bulunabilir. Alternatif olarak, Ghidini ve Spong (11) mekonyum aspirasyon sendromunun perinatal asfiksi ve bununla ilişkili mekonyum pasajına karşı bir yanıt olabileceğini ancak pulmoner sürecin mekonyum varlığı ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Mekonyum, ayrıca yenidoğan dönemindeki bozulmuş koagülasyon profili ve yenidoğan böbetleri ile de ilişkilendirilmiştir (12).

Mekonyum boyalı amniyotik sıvı insidansı son yüzyılda yaklaşık olarak %12 olarak saptanmıştır. MSAF insidansı aynı olmasına rağmen MAS insidansı son 20 yılda belirgin olarak azalmıştır. Yoder ve ark. (13) muhtemelen artmış erken indüksiyon ve sezeryan oranının sonucu olarak MAS insidansında nerdeyse 4 kat azalma olduğunu bildirmiştir(>37 hafta mekonyum boyalı yenidoğanlarda). MAS gelişimini önlemek amacıyla, intrapartum ve postpartum birtakım klinik öneriler mevcut olsa da (13,14) otopsi çalışmaları mekonyum aspirasyonu vakalarının çoğunun intrauterin dönemde olduğunu göstermektedir (15). Bu durumda, MAS gelişimini önlemek için amniyotik sıvıya mekonyum geçişinin önlenmesi, amniyotik sıvıdan mekonyum klirens mekanizmalarının anlaşılması, MAS'a neden olan faktörlerin belirlenmesi gereklidir.

2.1.2 MEKONYUMUN YAPISI

Temel bileşeni %72-80 ile su olmakla birlikte, intestinal sekresyonlar, deskuame skuamöz hücreler, lanugo tüyleri, safra pigmentleri ve kan mekonyum yapısında bulunan bileşenlerdir. Mekonyum ayrıca pankreatik enzim, serbest yağ asidi, porfirin (16), IL-8 ve fosfolipaz A2 (17) içermektedir. Safra pigmentlerinin büyük kısmı gebeliğin 4. Ayından itibaren safra yolları ile atılır ve mekonyuma yeşil rengini verir(18). Mekonyum, muhtemelen maternal dolaşımdan transplasental geçişe bağlı olarak primer ve az miktarda sekonder safra asitleri içermektedir.

2.1.3 FETAL GASTROİNTESTİNAL SİSTEM GELİŞİMİ

İnsanlarda gastrointestinal sistem, fertilizasyondan sonraki 14. günde endoderm ve splanknik mezodermden köken alır, 18. günde farklılaşmamış küboidal hücreler ile çevrelenir (18). Bağırsak villusları yedinci haftada oluşur, glikoz ve aminoasit absorpsiyonu sırasıyla 10 ve 12. Haftalarda gerçekleşir. Çekum, fetal hayatın beşinci haftasında oluşur (18), tenya ve haustralar 12. haftada görünür, peristaltik hareketler ve motilite ise 8. haftada başlar (19). Meissner ve Auerbach pleksusları, sırasıyla gebeliğin 8. ve 12. haftaları gibi erken dönemlerde bildirilmiştir (18).Peyer plakları ise gebeliğin 20. haftasında bildirilmiştir (18,20).

Fetal intestinal sistemde mekonyum, yaklaşık olarak gebeliğin 10-12. haftasında görünür, yavaş yavaş hareket ederek gebeliğin 16. haftasında kolona ulaşır (21). Disakkaridaz ve alkalin fosfataz gibi intestinal enzimler, amniyotik sıvıdaki en yüksek seviyelerine fetal hayatın 14. ile 22. haftaları arasında ulaşır (22). Amniyotik sıvı içindeki sindirim enzim konsantrasyonlarındaki düşüş, anal sfinkter fonksiyonunun geliştiği gebeliğin 20-22. haftaları arasına denk gelmektedir ki bu durum mekonyumun sürekli olarak amniyotik sıvıdan temizlenebildiğini düşündürmektedir. Çiftçi ve ark (23) amniyotik sıvıda mekonyum varlığının, mekonyum intestinal pasaj artışından ziyade mekonyum klirensinin bozulması ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna göre gebeliklerin çoğunda temiz amniyotik sıvı varlığı, ya intrauterin mekonyum pasajının olmaması ya da fetusun yutma fonksiyonuna bağlı olarak mekonyumun amniyotik sıvıdan temizlenmesinin sonucudur (24).

2.1.4 MEKONYUM PASAJINA İLİŞKİN TEORİLER

Yetişkinlerde bağırsak motor aktivitesi, hormonların ve miyojenik aktivitenin kontrolü altındadır. Fekal içerik rektuma ulaştığında, defekasyon olayı refleks olarak başlatılmış olur. Rektal duvarın distansiyonu, myenterik pleksusları uyararak inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda peristaltik hareketleri başlatır ve fekal içeriğin anüse doğru hareket etmesini sağlar. Yetişkinlerde karın kaslarının kasılması sonucu

oluşan intraabdominal basınç ile pelvis ve anal sfinkter çizgili kaslarının gevşemesi fekal içeriğin trans anal geçişine izin verir. Defekasyon işlemi tamamlandığında internal anal sfinkter ve çizgili kaslar birlikte kasılarak anal kanalı kapatır (25).

Fetal bağırsak aktivitesi ve mekonyum pasajına ilişkin bilgilerimiz sınırlıdır. Fetal bağırsak aktivitesi ve mekonyum pasajını düzenleyen mekanizmaların erişkindekine benzer olup olmadığı halen araştırma konusudur. Mekonyum pasajına doğrudan katkıda bulunan mekanizmalar bilinmemesine rağmen, fetomaternal stres faktörlerinin ve fetal matüritenin, amniyotik sıvıya mekonyum geçişine ve belki de intraamniyotik sıvının mekonyum klirensinin bozulmasına katkıda bulunduğu inanılmaktadır.

2.1.5 MEKONYUM PASAJI

Fetal Stres

Fetal hipoksi ve artmış intestinal peristaltizm arasındaki ilişki yıllardır kabul görmektedir. Daha önceki insan çalışmalarında Walker (26), fetal umbilikal ven saturasyonunun %30'un altında olduğu durumlarda intraamniyotik sıvıda mekonyum görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Ayrıca kalın mekonyum, ince mekonyuma göre düşük oksijen saturasyonu ile daha ilişkili bulunmuştur. Yüksek kord kanı eritropoetin düzeyi, uzamış gebeliklerde ve herhangi bir gebelik haftasında mekonyum pasajı gerçekleşmiş fetuslarda dikkat çekmektedir ki muhtemelen intrauterin mekonyum pasajına katkıda bulunan kronik hipoksinin bir göstergesidir (27,28).

Stres veya hipoksi aracılı mekonyum pasajının mekanizması, intestinal motiliden ziyade defekasyon süreci ile ilişkili olabilir çünkü önceki hayvan çalışmalarında, hayvanlar hipoksiye maruz bırakıldığında fetal intestinal peristaltizm artışı gösterilememiştir (29,30). Parasempatik aracılı gastrointestinal uyarının umbilikal kord basısından kaynaklandığı ileri sürülmesine karşın (29,30), Krebs ve ark. (31) değişken kalp hızı deseleyon sıklığı ve mekonyum varlığı arasında ilişki bulamamıştır.

Bu nedenle hipoksi ile intraamniyotik mekonyum pasajı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çiftçi ve ark. (32) tavşanlarda intrauterin dönemde hipoksi olmadan spontan defekasyon olduğunu göstermiştir. Bu yazarlar mekonyum boyalı amniyotik sıvının, normal intrauterin defekasyon ve azalmış yutma fonksiyonundan kaynaklanan bozulmuş klirensi gösterdiğini ileri sürmektedirler. Bu hipoteze destek olarak küçükbaş hayvan fetuslarında yapılan bir çalışma, akut hipoksinin fetal yutma fonksiyonunu belirgin azalttığını göstermektedir (33). Benzer şekilde Lopez ve Martinez'in çalışmasında (34) ultrasonografik olarak gebeliğin 15. haftasından 41. haftasına kadar spontan olarak intrauterin defekasyon olduğu gösterilmiştir.

Alternatif olarak, kolon kontraktilesi için stimulatör mekanizmalar erişkinlerdekine benzer olmakla birlikte, fetal yaşam boyunca inhibitör mekanizmaların baskın olduğu düşünülmektedir. Yetişkin sıçanlar strese maruz bırakıldığında, kortikotropin releasing faktör(CRF) ve CRF analogu olan ürokortinin defekasyonu indüklediği yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35-38). Bu nöropeptidler, çekumdan başlayıp kolon boyunca yayılan myoelektrik aktiviteyi uyarırlar (39). Bununla birlikte CRF ve ürokortinin gastrointestinal motilite üzerine supresör veya stimulatör etkisini belirleyen CRF R1 veya R2 reseptörlerinin ekspresyonudur (40). Bu durumda, CRF/ürokortin-CRF R1 sistemi, strese maruz kalan yetişkin hayvanlarda defekasyona aracılık etmektedir. Bunun aksine ürokortin, CRF-R2 reseptörü aracılığıyla üst gastrointestinal motilite üzerine inhibitör etkiye sahiptir (41).

Stresli koşullar altında plasental ve hipotalamik CRF ve ürokortin fetal dolaşıma salınır. Sıçanlarda stres kaynaklı epinefrin ve norepinefrin salınımı, plasental kaynaklı CRF ve/veya ürokortini harekete geçirir (42). Ancak bizim laboratuardaki son çalışmalarımız, ürokortinin kolinerjik aracılı fetal sigmoid kolon kontraktilesini inhibe ettiğini göstermektedir (43). Stres, sinir hücrelerinde CRF-R1 ekspresyonunun bilinen bir uyarıcısıdır (44). Sonuç olarak fetal kolon dokusunda stres-aracılı CRF-R1 reseptör ekspresyonu, intrauterin mekonyum pasajını arttırabilir. İnsanlar da dahil olmak üzere birçok türde, intrauterin strese yanıt olarak doğumda fetal plazma kortizol seviyesi belirgin olarak artmaktadır (45). Bizim hipotezimize göre, CRF reseptörlerinde meydana gelen glukokortikoid-aracılı değişiklikler ,CRF ve/veya

ürokortine kolonda duyarlılığı arttırıyor olabilir. Son zamanlarda fetal tavşanlarda, intragastrik betametazon enjeksiyonu sonucu intrauterin mekonyum pasajı gerçekleştiği görülmüştür, serum fizyolojik enjekte edilen tavşanlarda ise aynı sonuç görülmemiştir (46). İntrauterin mekonyum pasajı ve fetal kolon motilitesi için varsayılan mekanizmaların doğrulanması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Fetal Maturasyon

Mekonyum pasajı, gelişimsel olarak postnatal bir olay olarak programlanmıştır çünkü sağlıklı yenidoğanların %98'inde mekonyum geçişi doğumdan sonraki 24-48 saat içinde gerçekleşmektedir (47). Mekonyum boyalı amniyotik sıvı vaklarının %98'inden fazlası 37. gebelik haftası ve üzerinde olarak dikkat çekmektedir (48). Mekonyum boyalı amniyotik sıvı genellikle postterm gebeliklerde görülür, preterm doğumlarda nadiren görülür (49,50). Mekonyum boyalı amniyotik sıvı vakalarının yaklaşık %25inde hipoksi gösterilememiştir (49) dolayısıyla bu durum, mekonyum pasajının fetal maturasyonla ilişkili bir durum olduğunu göstermektedir.

Hayvan çalışmaları, intestinal motilite gelişiminin ve kolon boşaltma işlevinin gebeliğin ilerlemesiyle kazanıldığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları, motilite inhibitör(adrenerjik) sistemin daha önce ortaya çıktığını ve kolinerjik sistemden daha hızlı olgunlaştığını göstermektedir. Eksitator kolinerjik uyarı doğuma kadar görülmez (51). Bu mekanizmalar, muhtemelen term yenidoğanda gastrointestinal motilite artışına aracılık etmektedir. Daha önceki çalışmalarda, Becker ve ark. (29) kobayların amniyotik keseleri içine radyoopak madde enjekte edip bu radyoopak maddelerin bağırsak içindeki seyrini direk grafilerle izlemişlerdir. Gebeliğin son haftasında amniyotik sıvıdan mideye daha hızlı geçiş olduğu ve amniyotik boşluk içine radyoopak madde atılımının arttığı tespit edildi. Benzer şekilde Speert 1943 yılında (30) maymunlarda yaptığı bir çalışmada, ilerleyen gebelik haftalarında gastrointestinal motilitede ve gastrointestinal sistem boşalma hızında artış olduğunu gösterdi. 1994 yılında Kızılcın ve ark. (52) fetal keçilerin, strese maruz kalmadan gebeliğin 110-114. günlerinde intrauterin mekonyum çıkışı olduğunu gösterdi (keçilerde term gebelik 147-155 gün) Fetal keçilerde, herhangi bir stres bulgusu olmadan nazogastrik sondadan kontrast madde verilmesini takiben 16-24. saatte

amniyotik boşluğa kontrast madde geçişi görüldü. Benzer şekilde, strese maruz kalmamış fetal tavşanlarda (32) ve domuzlarda (29) intrauterin defekasyon görülmesine rağmen, bu durum maymunlarda gösterilememiştir (30).

İnsan fetuslerinde amniografik çalışmalar, ilerleyen gestasyonel yaş ile birlikte gastrointestinal geçiş hızının arttığı gösterilmiştir (53). İnsanlarda fetal kolonda hormonal ve nöral gelişim, gebeliğin 38. haftasına kadar gerçekleşmez (18). Laboratuvarımızda yaptığımız çalışmalar, bir kolinerjik agonist olan betanekolün neden olduğu kolon düz kaslarında kasılma yanıtının, büyük ölçüde fetal glukokortikoid ve tiroksin ile güçlendirildiğini göstermiştir (54), ki bu durum kolinerjik kolon kontraktilesinin endokrin aracılı olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda fetal rhesus maymunlarına intraamniyotik glukokortikoid ve tiroksin enjeksiyonu, intrauterin mekonyum pasajını uyarır (55). Burada belirtilmelidir ki, insan da dahil olmak üzere pek çok türde doğumla birlikte plazma glukokortikoid ve tiroid hormon seviyelerinde değişiklikler meydana gelmektedir (42). Hipotiroidizmi yenidoğanlarda, mekonyum pasajında önemli gecikme ve takip eden dönemde konstipasyon bildirilmektedir (56).

2.1.6 AMNİYOTİK SIVIDA MEKONYUM VARLIĞININ SONUÇLARI

Amniyotik sıvıda mekonyum varlığı, mekonyum konsantrasyonuna, mekonyuma maruziyet süresine, hipoksi ve enfeksiyon gibi eşlik eden stres faktörlerinin varlığına bağlı olarak maruz kalan dokularda direk ve indirek etki yaratabilir. Yeterli maruziyet sonrası mekonyum, fetal doku ve organları boyayabilir. Verniksin boyanması için 12-14 saat, parmakların boyanması için 4 ile 6 saatlik mekonyum maruziyeti yeterli olmakta ve makrofajlarda pigment birikimi yalnızca 3 saat içinde meydana gelmektedir (57). Fetal dokuların boyanma süresi, amniyotik sıvıdaki mekonyum konsantrasyonuna bağlıdır. Amniyotik sıvıda % 5 oranında mekonyum olması durumunda, umbilikal kord 1 saat gibi bir süre içinde mekonyumla boyanabilir (58). Buna ek olarak 16 saatten uzun süren mekonyum maruziyeti, umbilikal kord ülserasyonu ve vasküler nekroza neden olarak fetal oksijenizasyonun tehlikeye girmesine neden olabilir (10). Mekonyumun karmaşık yapısına bakılarak kesin bir

ajanı suçlamak zor olmasına rağmen, mekonyumun bu bahsedilen etkileri yapısında bulunan safra asidlerinden kaynaklanıyor olabilir. Mekonyum, umbilikal ven üzerindeki vazokonstrüktif etkisiyle vazospazm ve dolayısıyla bozulmuş fetal-plasental kan akımına neden olabilir (10,59). Ancak mekonyumun umbilikal ven üzerindeki bu etkisi in vivo olarak kanıtlanamamıştır. Oksitosin perfüzyonu ile yapılan in vitro plasental çalışmalar, mekonyum içeren plasentada vazokonstrüktif etkinin arttığı gösterilmiştir.(60)

Bazı yazarlar, mekonyum boyalı amniyotik sıvıda koryoamniyonit sıklığında artış olduğunu belirtmektedir (61) ancak bu durumun bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu kesinlik kazanmamıştır. Mekonyum maruziyeti sonucu, amniyotik sıvının bakterisidal özelliklerinin değiştiği, kontrol grubu ile kıyaslandığında E. Coli, S. Aureus ve L. Monositogenez üremesinin daha erken dönemde arttığı görülmüştür (62,63). Amniyotik sıvının antibakteriyel aktivitesinin inhibisyonu (64), nötrofil fagositik aktivitesinin inhibisyonu (65) ve çinko konsantrasyonundaki değişiklikler (66) sonucu meydana gelmektedir. Fetal mikrobiyal invazyonun, artmış sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1, IL-6) etkisiyle inflamatuvar beyin hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür ve mekonyumun bu inflamatuvar beyin hasarına, amniyotik sıvının antibakteriyel etkisini inhibe ederek katkıda bulunduğu kabul edilebilir.(66)

2.1.7 MEKONYUM ASPIRASYON SENDROMU

Küçük havayollarının mekanik olarak tıkanması ve infant tarafından aspire edilen mekonyum partiküllerinin neden olduğu kimyasal pnömoninin birlikte mekonyum aspirasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (67). Vazospazm, pulmoner kas hipertrofisi ve dolayısıyla pulmoner hipertansiyonun sonucu olarak, duktus arteriozus veya foramen ovale düzeyinde sağdan sola şant meydana gelmektedir. Mekonyum, içeriğindeki yağ asitlerinin sürfaktanın yerini alması ile (68) ve sürfaktanın etkisini direk olarak antagonize ederek (69) akciğer fonksiyonunu inhibe eder. Mekonyum, nötrofillerde doz bağımlı oksidatif strese neden olarak lökotrien ve endotelin-1 seviyesini artırır. ET-1, NO üretimini ve alveolar makrofajlardaki iNOS ekspresyonunu stimule eden vazokonstrüktör bir ajandır. Bu

durum, mekonyuma maruz kalan hedef organlarda doku hasarına yol açan makrofaj stimülasyonunu arttırmaktadır (70). Ayrıca mekonyumda bulunan IL-8 ve fosfolipaz A2, sırasıyla nötrofilik kemotaksisi aktive ederek ve sürfaktanı nötralize ederek akciğer dokusunda hasara yol açabilir. Fare modelinde mekonyum aspirasyonu, havayolu aşırı duyarlılığı ve eozinofilik inflamasyonun yanısıra IL-5, IL-13, lenfositik inflamasyon ve goblet hücre metaplazisinde artışa neden olmaktadır.(71)

MAS görülmesi için, mekonyum ve fetal hipoksinin birlikteliği gereklidir. İnsanlarda amniyotik sıvının fetal inhalasyonu, amniyotik sıvıya işaretli eritrositlerin enjekte edilmesiyle kanıtlanmıştır (72). Hipoksi ile birlikte fetal gasping hareketlerinin varlığı, akciğerlere mekonyum aspirasyonunu dolayısıyla MAS olasılığını arttırmaktadır (73). Ramin ve ark. (74) mekonyum aspirasyon sendromlu yenidoğanların %68'inde fetal kalp hızında anormallikler olduğunu göstermiştir. Diğer çalışmalarda, fetal taşikardi (75), geç deselerasyon insidansında artış (76,77) ve yaklaşık %50sinde asidoz (74,78) olduğu gösterilmiş. Benzer şekilde fetal hipoksinin (79), hipoksiyle veya hipoksi olmadan asidozun (80) mekonyum aspirasyonunu tetiklediğini destekleyen hayvan çalışmaları mevcuttur. Bununla birlikte Cornish ve ark. (81) term babunlarda mekonyum aspirasyonunun tek başına pulmoner hipertansiyon nedeni olmadığını gösterdi. Bu çalışma, akciğerlerde mekonyum varlığının fetal oksijenizasyonu önemli ölçüde bozduğunu ve ventilasyon desteği ihtiyacını arttırdığını göstermiştir. Akut mekonyum aspirasyonu, sistemik veya pulmoner hipertansiyonla sonuçlanmamasına rağmen, eş zamanlı asfiksi varlığı mekonyumun bu etkisini arttırmaktadır.

Fetal stres, mekonyum pasajı ve MAS arasındaki ilişki kabul edilmesine karşın, Ghidini ve Spong (11) akut ve kronik hipoksi ile enfeksiyonun MAS gelişimindeki rolünü sorguladı. Bu çalışma, hafif ve orta derecede MAS'ın mekonyumun intrauterin dönemdeki inhalasyondan kaynaklandığını, ancak ağır MAS'ın hipoksi başta olmak üzere birçok faktörün birlikteliği ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermiştir. Bu hipotez, MAS şiddetinin aspire edilen mekonyum miktarı, mekonyuma maruziyet süresi veya mekonyum kalınlığı ile ilişkilendirildiği çalışmalarda desteklenmektedir. Çalışmalarda, trakeada mekonyum görülmesinin MAS gelişimi için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, akciğer grafileri

ile MAS şiddetini tahmin etmenin mümkün olmadığı anlaşılmıştır. Dolayısıyla MAS tanısı, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısına neden olan diğer tüm nedenler ekarte edildikten sonra konmalıdır. Ghidini ve Spong, şiddetli MAS gelişiminin ya kronik asfiksiden ya da intrauterin enfeksiyondan kaynaklandığını ileri sürdü: Kronik hipoksi, plasental iskemik değişikliklere, pulmoner vasküler hipertrofiye ve muhtemelen hipoksi duyarlı genlerin stimülasyonuna neden olabilirken diğer ihtimal olan intrauterin enfeksiyon, nötrofil, makrofaj, sitokin ile kompleman sistemin aktivasyonunu içeren ve doku hasarı ile sonuçlanan fetal inflamasyon sendromuna neden olabilir.

2.1.8 MEKONYUM VARLIĞININ KLİNİK SONUÇLARI

İkinci Trimesterde Mekonyum Pasajı

Mekonyum tespiti için çeşitli yöntemler kullanılmakla birlikte, amniosentezden elde edilen verilere göre ikinci trimester mekonyum boyalı amniyotik sıvı insidansı yaklaşık olarak 1/40-55 olarak bulunmuştur (82). Görsel muayene ve spektrofotometri kullanan bazı çalışmalar olmasına rağmen (66,83) , bu yöntemlerden herhangi birini kullanarak kan ve mekonyum içeriğinin ayırt edilmesi mümkün olmamıştır. Zorn ve ark. (83) amniyotik sıvıdaki mekonyum ile kanı ayırt etmek için elektroforez ve jel kromatografisini önermişlerdir. Bu otörler, boyalı amniyotik sıvı örneklerinin 33/34'ünde hemoglobinin en önemli renklendirici ajan olduğunu bildirmekle birlikte, bu 34 örneğin yalnızca üçünde mekonyumla uyumlu bir pigment olduğunu bildirmiştir. %5-30 arasında değişen fetal ölüm oranının ikinci trimester mekonyum boyalı amniyotik sıvı varlığı ile ilişkilendirilmesine rağmen, bu boyanma muhtemelen hemoglobin kaynaklıdır çünkü ilk trimesterde kanama öyküsü olan hastalarda fetal ölüm oranlarında daha fazla artış görülmüştür (83,84). Bu otörler, mekonyum veya hemoglobinle boyalı olmasına bakılmaksızın boyalı amniyotik sıvı varlığında perinatal komplikasyon oranının arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalara göre; ikinci trimester amniyosentez sonrası mekonyumun, amniyotik sıvı boyanmasına ve daha da önemlisi fetal ölümlere katkıda bulunup bulunmadığı konusu belirsizliğini sürdürmektedir.

Üçüncü Trimesterde Mekonyum Pasajı

Lee (85), bir amnioskop kullanarak 681 yüksek riskli hastanın 67sinde (%10) amniyotik sıvıda mekonyum olduğunu tespit etmiştir, yine bu hastalarda 4/1000 gibi bir perinatal mortalite oranı olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Mandelbaum (86), 30-32. Gebelik haftalarında seri amniosentez yapılan hastaların %11.3ünde mekonyum boyalı amniyotik sıvı tespit etmiştir. Bu hastaların da %26sında fetal ölüm, %41inde de neonatal komplikasyon gerçekleşmiştir. Bu gözlemlere dayanarak yazar, 3. trimesterde mekonyum boyalı amniyotik sıvı varlığında bir müdahale gereksinimi olduğunu savunmaktadır. Benzer şekilde Kasper ve ark. (87) fetuslarda mekonyuma kronik maruziyetin, akut maruziyete göre nispeten daha kötü sonuç doğurduğunu kaydetmiştir. Bunun aksine Saldana ve ark. (88) haftalık amnioskopi uygulanan 508 hastanın yalnızca %2.2sinde mekonyum boyalı amniyotik sıvı tespit etmiştir. Saldana ve ark. (88), mekonyum boyalı amniyotik sıvı saptanan hastalar yakın takip gerektirmesine rağmen, tek başına mekonyum boyalı amniyotik sıvı varlığının müdahale için bir endikasyon olmadığını savunmaktadır.

İntrapartum Mekonyum

Termlerde doğum esnasında mekonyum pasaj insidansı %7-22 arasında değişmekle birlikte, postterm fetuslarda bu oran % 40lara ulaşmaktadır (89,90). Sonradan yapılan çalışmalar bunu desteklemese de (28,78,95) ilk yapılan çalışmalar, mekonyum pasajının perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran anormal fetal kalp hızı (31,91) ve düşük 1. ve 5. dakika apgar skoru (31,92,94) insidansındaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde fetal asidoz ve mekonyum pasajı arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bazı otoriteler tarafından bu ilişki kabul edilirken (89,92,93,94), bazıları tarafından kabul görmemektedir (27,28,31,95). Bu durumda, fetal kalp hızı anormallikleri yokluğunda, mekonyum varlığı fetus için risk oluşturmaz ve yakın takip dışında müdahale gerektirmez (91,96). Benzer şekilde, normal antepartum testlere sahip postterm gebelerde, yoğun mekonyumlu amniyotik sıvıya sahip kadınlar ile berrak amniyotik sıvıya sahip kadınlar arasında perinatal morbidite ve fetal distres açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu verilere göre; normal antepartum testlere sahip yoğun mekonyumlu amniyotik sıvı içeren postterm

gebelere yaklaşım ile mekonyumsuz amniyotik sıvıya sahip düşük riskli gebelere yaklaşım aynı şekilde olmalıdır. (96)

2.2 PERİNATAL ASFİKSİ

Perinatal asfiksi, fetal veya neonatal gaz alışverişinin bozulmasına yol açan nedenlerle oluşan; hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği durumdur (97). Yenidoğanlarda asfiksi nedeni beyin hasarı, %50 antepartum, %40 intrapartum ve %10 postpartum dönemde meydana gelir (98). Perinatal asfiksinin en ağır sonucu hipoksik iskemik ensefalopatidir. HİE, beynin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvulziyonlarla karakterize bir sendromdur. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların %15-20'si neonatal dönemde kaybelirken, hayatta kalanların %25-30'unda mental retardasyon ve serebral palsi gibi kalıcı nörolojik hasar gelişmektedir (97,99). Asfiksi insidansı, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına bağlı olarak canlı doğumların 1-6/1000'sinde bildirilmiştir (100).

Neonatal Asfiksi İle İlişkili Faktörler (101)

- 1) Antepartum Faktörler
 - Maternal diabet
 - Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (Gebelik toksemisi)
 - Servikal yetmezlik
 - Kronik hipertansiyon
 - Kollajen vasküler hastalıklar
 - Rh sensitizasyonu, anemi
 - Önceki ölü doğumlar
 - İkinci veya üçüncü trimesterde kanama
 - Kardiyovasküler hastalık
 - Konvülsif hastalık
 - Multiple gestasyon
 - Yaşlı primiparite
 - Maternal enfeksiyon

- İlaç tedavisi (Örn: Reserpin, Lityum, Magnezyum, Adrenerjik blokan ajanlar)
- Alkol – narkotik alışkanlığı

2) İntrapartum Faktörler

- Müdahaleli doğum (Sezaryan, forceps ve vakum uygulaması)
- Anormal prezentasyon
- Prematüre doğum
- Uzamış doğum (Özellikle ikinci evrenin uzaması)
- Hızlı doğum
- Bozuk fetal kalp paterni
- Mekonyum ile boyalı amniyotik sıvı
- Kötü kokulu amniyotik sıvı
- Erken memran ruptürü
- Kord prolapsusu
- Ablatio plasenta
- Plasenta previa
- Anneye narkotik verilmesi

3) Postpartum Faktörler

- Ağır anemi (hemolitik hastalığa veya şiddetli kanamaya bağlı)
- Solunum yetmezliği (pnömoni, aspirasyon sendromu, serabral hasar, anesteziye bağlı)
- Doğumsal kalp hastalığı (geniş PDA, fallot tetralojisi, pulmoner stenoz, triküspit atrezisi, damar transpozisyonu)
- Kardiyovasküler kollaps (sepsis, masif kan kaybı, adrenal kanama)
- Tekrarlayan apne nöbetleri
- Konjenital anomaliler

Normal doğum eylemi sırasında uterus kontraksiyonları ile her bebek geçici bir hipoksemi, hiperkapni, respiratuar ve metabolik asidozdan oluşan hafif asfiksi epizodu yaşar. Ancak sağlıklı fetus bunu tolere eder.(101) Doğum eylemi sırasında asfiksi oluşturacak beş temel mekanizma vardır (102,103,104,105).

1) Doğum ağrıları sırasında umbilikal kordun sıkışması gibi durumlarda umbilikal kan akımının kesilmesi sonucu fetal asfiksi

- 2) Ablatio placentae gibi plasentanın ayrılması nedeniyle plasentadan değişimin yetersizliğinden doğan fetal asfiksi
- 3) Plasentanın anne tarafındaki perfüzyonunun yetersizliğine (örneğin maternal hipotansiyon) sekonder fetal asfiksi
- 4) Normal doğum eyleminin geçici ve aralıklı hipoksisini tolere edemeyen etkilenmiş fetustaki asfiksi
- 5) Akciğerlerde solunum işleminin yerine getirilememesine bağlı yenidoğan asfiksisi

2.2.1 PATOFİZYOLOJİ

Perinatal asfiksi durumunda miyokard beyne giden kan niceliğini arttırarak beyni korumaya çalışır. Hipoksinin devam etmesi durumunda serebral otoregulasyon bozulur ve arteriyoler sistem, azalmış perfüzyon basıncına vazodilastayona yanıt veremez, sonuçta beyin kan akımında hızlı bir azalma olur. Bu durumda beyinde gelişen ve klinik tabloya yol açan olaylar hipoksik iskemik ensefalopati olarak adlandırılır. Bu konudaki bilgi ve klinik deneyimin artması sonucu iskeminin önemli rol oynadığı, ayrıca beyin zedelenmesinde oksijen eksikliği kadar glukoz eksikliğinin de rolü olduğu saptanmıştır.

Glukoz ile oksijen MSS için iki önemli enerji kaynağıdır. Hipoksi ve iskemi sonucu oluşan biyokimyasal değişiklikler özellikle karbonhidrat metabolizmasını ilgilendirir. Anaerobik koşullarda ATP yapımı için glukoz tek kaynaktır ve glukoz kullanımı hızla artsa da beynin enerji gereksinimi karşılanamaz. ATP eksikliğinin önemli etkisi enerjiye bağlı membran polarizasyonunun devamlılığını sağlayan Na-K pompa mekanizmasının bozulmasıdır. Bu durumda potasyum hücre dışına, sodyum ve kalsiyum ise hücre içine girer. Sitotoksik beyin ödemi gelişir. Anaerobik glikoliz sonucu biriken laktat da doku zedelenmesine katkıda bulunur.

Kalsiyumun hücre içine girmesi, hücrenin ölümüne neden olan ana olay olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum; fosfolipaz aktivasyonu ile hücre lipidlerinin yıkımına,

nükleaz aktivasyonu ile DNA yıkımına, proteaz aktivasyonu ile hücre proteinlerinin yıkımına, Ca-ATP'az enzim aktivasyonu ile de ATP azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, nörotransmitter salınımında artış sonucu daha fazla kalsiyum hücre içine girmekte ve nöronlar üzerinde toksik etkisi olan NO salınmasına neden olmaktadır.

Spesifik gen varlığının da süreci hızlandığı ileri sürülmüştür. Apoptozis, nöron ölümü için ana nedendir. Prognozu iyi olan vakalarda hipoksi-iskemiden sonra 72 saat içinde MSS'de trofik faktörler salgılanır. Bunların arasında, zedelenmiş bölgede astrositler tarafından sentez edilen ve yüksek oranda nörotrofik olan IGF-1 (İnsülin Growth Faktör) en önemlisidir. Bu trofik faktörlerin organizmayı sekonder hücre ölümünden koruduğu düşünülmektedir.(106)

2.2.2 TANI

Tanı temel olarak detaylı hikaye ve fizik muayeneye dayanır. Gebelik ve doğumun komplikasyonları, fetal kalp monitörizasyon sonuçları, fetusun asit-baz durumu, bebeğin 1., 5., ve 20. dakikalardaki APGAR skoru, doğumu takiben kan pH değeri, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı ve plasental histoloji tanıda değerli ip uçlarıdır. Asfiksini tanımda altın standart erken postnatal dönemde bebeğin klinik nörolojik durumunun değerlendirilmesidir. Ancak infantın değerlendirilmesi hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozuklukları, transient miyokardiyal iskemi, karaciğer ve/veya böbrek disfonksiyonu, akut tübüler nekroz gibi hipoksik iskemik olayın diğer organlara etkisini de içermelidir. Ciddi perinatal asfikside ilk 24 saatte hiperamonyemi (300-900mcg/mL) ve yüksek glutamik oksalasetik transaminaz düzeyi beklenen bir durumdur.(101,106)

HIE'de zedelenmenin derecesini ve prognozu belirlemede EEG'nin önemli bir yeri vardır. Bu nedenle klinik olarak stabil olan her hastada EEG çekilmelidir. ('burst' supresyonu, belirgin voltaj düşüklüğü, izoelektrik EEG)

Serebral USG ile germinal matriks-intraventriküler kanama, PVL (periventriküler lökomalazi), beyin ödemi, fokal ve multifokal iskemik beyin zedelenmesi belirlenebilir.

Renkli Doppler USG’de, serebral arterlerde kan akım hızlarının ve serebral kan hacminin ölçümü ile tanı ve prognozun belirlenmesine yardımcı olabilmektedir.

BT, beyinde dansite azalmasının veya parasagittal enfarktların gösterilmesinde yararlı iken MRI, özellikle bazal gangliyon ve periferik korteks bölgesindeki olayları belirlemede daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. (106)

2.2.3 TEDAVİ

Tedavide esas olan intrauterin asfiksini önlenmesidir. Riskli gebelikler önceden belirlenmeli ve yakın takibe alınmalıdır. Uygun yer ve koşullar sağlanarak doğum eylemi gerçekleştirilmelidir. Doğum sırasında, resüsitasyon işlemini iyi yönebilecek bir pediatrist bulunmalıdır (107). Ancak tüm bu önlemlere rağmen intrauterin asfiksini önüne geçmek her zaman mümkün olmamaktadır. İntrauterin asfiksiye maruz kalan yenidoğanda bu aşamada yapılması gereken uygun destek tedavinin verilmesidir.

Yeterli Ventilasyonun Sağlanması

Destek tedavide, yeterli ventilasyon ve perfüzyon, uygun ısının sağlanması ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi altın standarttır. Uygun ventilasyon ve perfüzyonun önemli belirleyicisi olan oksijen ve karbondioksit düzeyinin monitörize edilerek normal sınırlarda tutulması gereklidir. Destek tedavide en önemli basamak oksijenizasyonun sağlanmasıdır ancak bunu sağlamaya çalışırken meydana gelebilecek hiperoksi serebral kan akımını azaltarak serebral hasarı arttırabilir.(107)

Hiperkarbinin, metabolik etkileri ve doku asidozu yapıcı etkilerinin yanı sıra hipokarbinin de serebral kan akımını azaltıcı etkisi olduğundan hastanın hipo ve hiperkarbiden korunması gerekir.

Yeterli Perfüzyonun Sağlanması

Serebral perfüzyonun sağlanması için sistemik ortalama kan basıncının term yenidoğanlarda 45-50 mmHg; preterm yenidoğanlarda, ağırlığı 1000-2000 gr arası olanlarda 35-40 mmHg; 1000 gr’dan daha düşük doğum ağırlıklılarda 30-35 mmHg

arasında tutulması gerekir. Kolloid veya sodyum bikarbonat puşelerinden mümkün olduğunca kaçınılmalı; volüm açığı yavaş bir şekilde kapatılmalıdır. Ancak laktik asidozdan kaçınmak için intravasküler kayıpların yerine konmasının önemi unutulmamalıdır. Hipervizkozite, hipertansiyon ve hipotansiyondan dikkatle kaçınılmalıdır.(107,110)

Yeterli Glukoz Seviyesinin Korunması

Serebral enerji ihtiyacını karşılamada en önemli enerji kaynağı olan glukozun 75-100mg/dl seviyelerinde tutulması önerilmektedir. Glukoz seviyesinin daha yüksek seyretmesi, beyin laktat seviyesinde artmaya, hücrel hasara ve beyin ödeme neden olabilir (107,110). Daha düşük seviyeler ise eksitator aminoasitleri ve infarktların boyutlarını arttırır. Kan şekerinin 30 mg/dl altına düşmesi ile serebral kan akım hızı da azalmaktadır (101). Bazen 5-8mg/kg/dklık glukoz infüzyon hızı normoglisemiyi sağlamak için yeterli gelemeyebilir, bu durum da glukoz infüzyon hızı kısa süreli de olsa 15mg/kg/dk düzeyine kadar çıkarabilir. Ancak bu durumda kan glukoz düzeyi hiperglisemi riski açısından yakın takibe alınmalıdır (107).

Konvulziyonların Kontrolü

Konvülziyon görülen vakaların çoğu şiddetli perinatal asfiksiye maruz kalan yenidoğanlar olmakla birlikte, konvülziyonun kendisi de serabral hasarı şiddetlendirebilir. Perinatal asfiksiye sekonder gelişen konvulziyonlarda prognoz kötüdür ve kontrolü güçtür. Bu hastalarda ilk tercih edilecek antikonvulzan fenobarbitaldir. 20mg/kgdan yükleme dozu, 12 saat sonra ise 3 mg/kgdan idame doza geçilir. Konvulziyonlar kontrol altına alınamazsa yükleme dozu tekrarlanabilir. Son çalışmalarda, asfiktik bebeklerde antikonvulzan olarak lorazepam kullanımı ön plana çıkmaktadır. Konvulziyonların dirençli olması halinde fenitoin diğer bir alternatiftir.(107,108)

Beyin Ödeminin Kontrolü

Perinatal asfiksi'de beyin ödeminin tedavisinin en önemli basamağı, sıvı yüklenmesinin önlenmesidir. Bebeğin günlük sıvı miktarı, idrar miktarı ve insensible kayıpları karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Perinatal asfiksiye sekonder beyin ödemi tedavisinde mannitol ve steroid kullanımı halen tartışmalıdır. Mannitol kullanımı yalnızca intrakranial basınç artışı durumunda önerilmekteyken, steroid kullanımı klinik yararının kanıtlanamaması ve yan etkileri dolayısıyla önerilmemektedir. (107,108)

Deneysel Tedavi Yaklaşımları

Asfiksinin fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ile her geçen gün yeni tedavi stratejileri denenmektedir. Özellikle kalsiyum kanal blokörleri, serbest radikal inhibitörleri, glutamat ve aspartat reseptör blokörleri, lipid peroksidasyon inhibitörleri üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Ancak çalışmaların çoğu halen deneysel düzeydedir ve henüz klinik uygulamaya geçmemiştir. (101)

2.2.4 PROGNOZ

Prognozu Olumsuz Yönde Etkileyen Faktörler (106,109,110)

- 1) 10 dakikadan uzun süren ve APGAR<3 olduğu şiddetli asfiksi
- 2) Sarnat&Sarnat evrelemesinde evre 2, 3 bulgularının görülmesi
- 3) Erken dönemde konvülsiyon görülmesi
- 4) İntrakranial basıncın yüksek olması (>10mmHg)
- 5) 7 günden uzun süren anormal nörolojik bulguların varlığı
- 6) BT’de yaygın hipodens alanların gösterilmesi

Sarnat & Sarnat evrelemesi

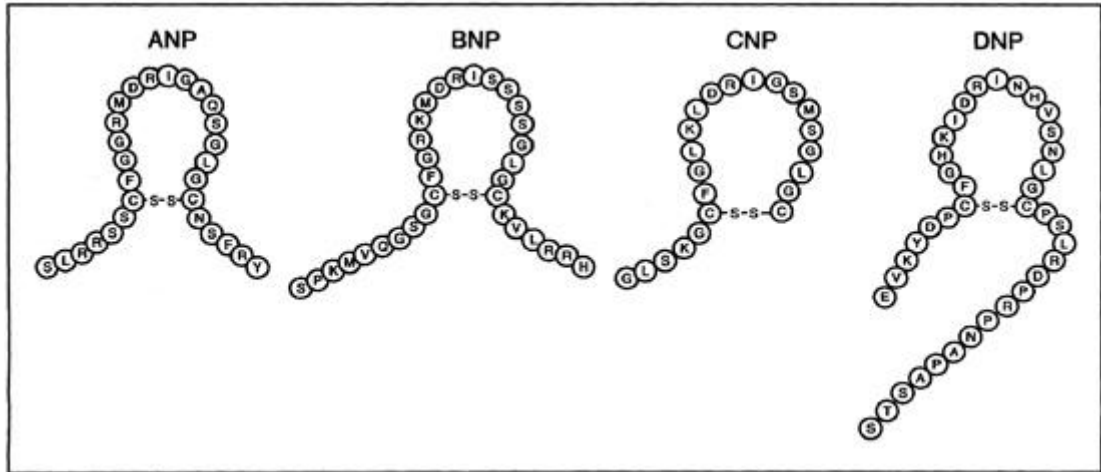
	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç durumu	<i>Hiperalert</i>	<i>Letarjik</i>	<i>Stupor, koma</i>
Nöromusküler kontrol	<i>Aşırı hassas</i>	<i>Spontan harekette bozulma</i>	<i>Spontan hareket yokluğu</i>
Kas tonusu	<i>Normal</i>	<i>Hipertonik</i>	<i>Flask</i>
Postür	<i>Normal</i>	<i>Fleksiyon</i>	<i>Deserebre</i>
Derin tendon refleksleri	<i>Belirgin</i>	<i>Belirgin</i>	<i>Azalmış</i>
Yakalama refleksi	<i>Canlı</i>	<i>Canlı</i>	<i>Azalmış</i>
Segmental myokloni	<i>Var</i>	<i>Var</i>	<i>Yok</i>
Emme refleksi	<i>Zayıf</i>	<i>Zayıf, yok</i>	<i>Yok</i>
Moro refleksi	<i>Güçlü</i>	<i>Zayıf</i>	<i>Yok</i>
Okülovestibüler refleks	<i>Normal</i>	<i>Hiperaktif</i>	<i>Zayıf, yok</i>
Tonik boyun refleksi	<i>Yüzeyel</i>	<i>Güçlü</i>	<i>Yok</i>
Otonomik fonksiyon	<i>Sempatik</i>	<i>Parasempatik</i>	<i>Deprese</i>
Pupiller	<i>Midriyatik</i>	<i>Miyotik</i>	<i>Değişken</i>
Kalp hızı	<i>Taşikardi</i>	<i>Bradikardi</i>	<i>Değişken</i>
Sekresyon	<i>Artmış</i>	<i>Azalmış</i>	<i>Değişken</i>
Gastrik motilite	<i>Normal, az</i>	<i>Artmış</i>	<i>Değişken</i>
Konvulsiyon	<i>Yok</i>	<i>Sık</i>	<i>Nadir</i>
EEG bulguları	<i>Normal</i>	<i>Erken düşük voltaj, epileptik aktivite</i>	<i>Erken periyodik, burst supresyon</i>
Devam süresi	<i>24 Saatten kısa</i>	<i>2-4 Gün</i>	<i>Günler, haftalar</i>

Tablo 1: Sarnat Evrelemesi

2.3 NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanan natriüretik peptidlerin diüretik, natriüretik ve vazodilatör özellikleri bulunmaktadır. Bu peptid ailesinin, her biri bir prehormon olarak sentezlenip birtakım işlemlerden geçerek olgun formlarına dönüşen, farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren 4 üyesi vardır; atriyal natriüretik peptid (ANP), B-tipi natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid (DNP) (111). Atriyum dilatasyonunun natriürete yol açtığı ilk kez 1956 yılında gösterilmiştir (112). Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer hücre içi granüllerin gösterilmesi, kalbin endokrin fonksiyonu da olan bir organ olabileceğini düşündürmüştür (113). İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle

brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiş (114) ancak takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunduğu ve ANP ile aynı reseptörler üzerinden etki ettiği gösterilmiştir (115). Bir diğer natriüretik peptid olan CNP'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlar iken, CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. DNP ise insan plazmasından ve atriyal miyokarddan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. ANP, BNP ve CNP öncü prohormonlarının her biri ayrı genler tarafından kodlanır (116). ANP, BNP ve CNP'de bulunan 17 aminoasit yapısı yüksek bir homoloji göstermektedir ve bu homoloji reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (117). ANP, BNP ve CNP'nin matür formlarında 11 aminoasit tamamen benzerdir (Şekil 1).



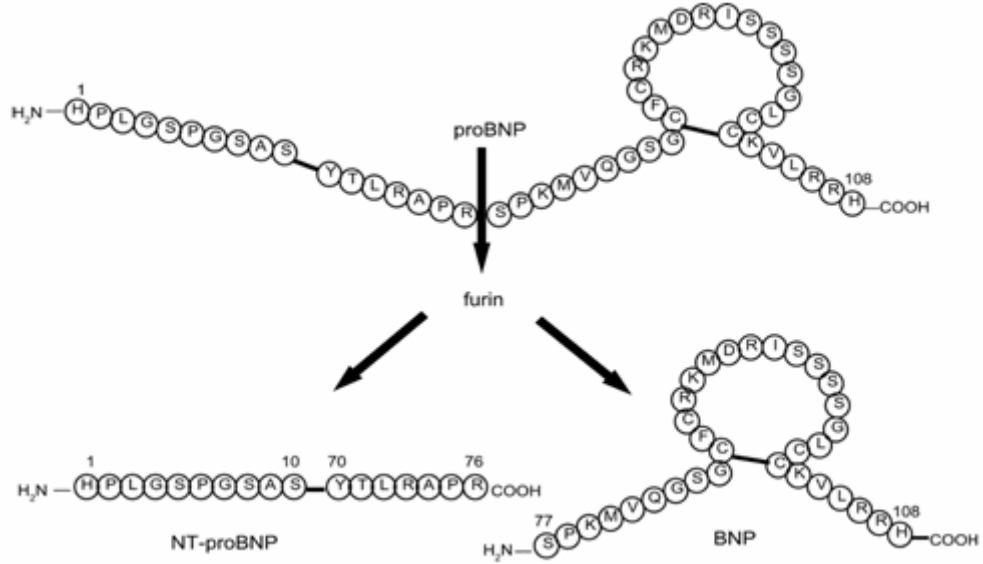
Şekil 1. İnsanda bulunan natriüretik peptidlerin yapısı. Birbiri ile tamamen aynı olan 11 aminoasite ve iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağına dikkat ediniz.

2.3.1 B-tipi Natriüretik Peptid

B-tipi Natriüretik peptid, konjestif kalp yetmezliği tanısında kullanılan bir biyomarkerdir. BNP, miyokardın kompensatuar nörohumoral aktivasyonu sonucu üretilir (118). Plazma BNP konsantrasyonu, kalp yetmezliğinde meydana gelen miyokard gerilmesine bir yanıt olarak değişmektedir. Hormon, pre-proBNP olarak üretilir ve enzimatik reaksiyon sonucu proBNP'ye dönüştürülür, ardından aktif form olan , 32 aminoasitten oluşan BNP ve inaktif form olan, 76 aminoasitten meydana gelen NT-proBNP'ye parçalanır (119). Laboratuvar tetkiki olarak her ikisi de kullanışlıdır. Önceki çalışmalar, BNP ve NT-proBNP konsantrasyonları arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermektedir (120). BNP, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine antagonist olarak hareket eder (121) ; sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak vazodilatasyona neden olur, fibroblast proliferasyonunu ve trombosit aktivasyonunu inhibe eder (123). BNP ve NT-proBNP düzeyleri, erişkin kardiyojide yüksek öneme sahiptir (122). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, kalp hastalığı olan çocuk ve yenidoğanlarda BNP'nin artan önemine dikkat çekmektedir (124). Sağlıklı çocuklarda plazma natriüretik peptid düzeyleri yaşamın ilk günlerinde artış gösterir. Ardından kademeli olarak azalır ve sabit bir düzeye ulaşır ve çocukluk çağı boyunca bu düzeylerde seyrederek (125). Konjenital kalp malformasyonu olan çocuklarda, kalp boşluklarında önemli basınç ve hacim artışı sonucu fonksiyonel kapasiteyle ters orantılı olarak bu nörohormonların plazma seviyesinde artış görülmektedir (126).

2.3.2 B-tipi Natriüretik Peptidin Sekresyonu

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile BNP salınımı artar .(5)



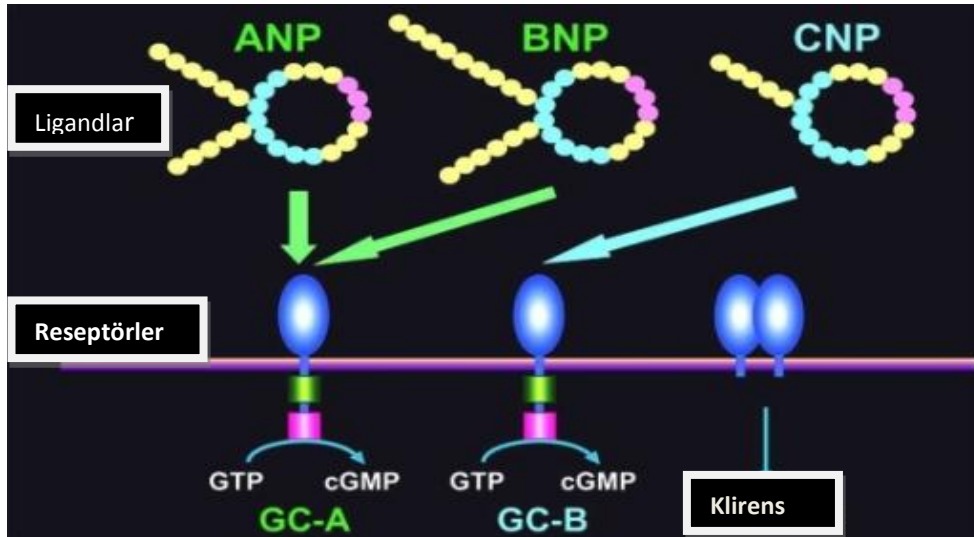
Şekil 2. BNP, proBNP olarak salınır. ProBNP’den biyolojik olarak aktif olan, C-terminal uca tekabül eden 32 aa’lık BNP ve inaktif form olan 76 aa’lık N-terminal proBNP oluşur

BNP ile ANP’nin depolanması ve salınımı farklıdır. ProANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına yol açar (127). Sekresyon sırasında hücre membranına bağlı bir atriyopeptidaz tarafından inaktif form olan N-terminal ve fizyolojik olarak aktif olan C-terminal kısımlarına ayrılır. Peptidin de novo sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur. ProANP’nin aksine, ProBNP sekretuar granüller içinde az miktarda depolanır. ProBNP salınımı BNP geninin aktivasyonuna bağımlı olmakla birlikte BNP gen aktivasyonu ANP’ye göre daha hızlıdır. ProBNP kana salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez (5). Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metaboliti olan N-terminal BNP’ye parçalanır. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Yaklaşık olarak 22 dakikalık

yarılanma ömrü ile BNP pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. İnaktif form olan NT-proBNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tespiti daha kolaydır (128).

2.3.3 Natriüretik Peptid Reseptörleri

Natriüretik peptidler, NPR-A ve NPR-B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak cGMP'yi aktifleştirir ve biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP, NPR-B'ye bağlanır (5). NPR-C ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür (6). (Şekil 3)



Şekil 3. Natriüretik peptidler ve reseptörler

Natriüretik peptitler dolaşımdan iki şekilde temizlenir:

- 1) NPR-C reseptörleri aracılığı ile,
- 2) Böbrek, akciğer, beyin ve nötrofillerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan Nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkım ile

Natriüretik peptidlerin NPR-C'ye afiniteleri, CNP>ANP>BNP şeklindedir. Bu da BNP'nin yarılanma ömrünün uzun olmasına yol açar. BNP'nin dolaşımdan uzaklaştırılmasında esas yolun nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım olduğu düşünülmektedir.(6)

Biyolojik etkileri ise şöyledir: Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriürece sebep olurlar (6,128). Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar (129). Merkezi ve periferik sempatiko-inhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltır ve renin, anjiyotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (121,130). BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif , antimitojenik ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (123).

Tablo 2. Natriüretik Peptidlerin Özellikleri

	ANP	BNP	NTproBNP	CNP	DNP
Kromozom	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Bilinmiyor
Aktif Hormon	Endokrin/parakrin	Endokrin/parakrin	-	Parakrin	Bilinmiyor
Oluşum	proANP'nin bölünmesi ile	proANP'nin bölünmesi ile	Ventriküler miyositlerden salınarak	proCNP'nin bölünmesi ile	Bilinmiyor
Yarı Ömür	3-5 dk	20 dk	60-120 dk	-	Bilinmiyor
Klirens	Nötral	Nötral	Renal	Nötral	Bilinmiyor
Mekanizması	endopeptidaz NPR-C	ve endopeptidaz NPR-C	ve	endopeptidaz ve NPR-C	
Doku Dağılımı	Atriyum ventriküller	ve Ventriküller	Ventriküller	Beyin, over, uterus, testis, epididimis	Yılan venomu

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi kadın doğum ameliyathanesinde c/s ile veya doğumhanede nsvd ile doğan 30 mekonyum boyalı yenidoğan ile kontrol grubu olarak 37 mekonyum boyalı olmayan yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların anneleri de çalışmaya dahil edildi ve öncesinde annelerden onam formu alındı. Çalışmaya başlamadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (15.08.2014 tarih ve 15 karar nolu). Mekonyum boyalı yenidoğanlarda, NT-proBNP'nin fetal distressin bir göstergesi olup olmadığını göstermeyi amaçlayan bu çalışma; prospektif, tek merkezli klinik bir çalışmadır.

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan mekonyum boyalı yenidoğanlar ve anneleri hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise, yine hastanemizde c/s veya nsvd ile doğan intrauterin takiplerinde özellik olmayan sağlıklı yenidoğanlar ve anneleri çalışmaya dahil edildi. Doğumdan hemen sonra yenidoğanların göbeği kleplendikten sonra, plasenta tarafında kalan göbek kordonundan çalışma için 1 adet biyokimya tüpüne 2 ml ve heparinli kan gazı enjektörüne 1 ml kan alındı. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların annelerinden de yarım saat içerisinde öncesinde onam alınmak suretiyle 1 adet biyokimya tüpüne 2 ml kan alındı. Hasta grubunun seçiminde, hipoksiye sekonder gelişebilecek NT-proBNP artışının dolayısıyla yalancı NT-proBNP artışının önüne geçmek adına alınan kan gazında $ph < 7.1$ olan ve perinatal asfiksi bulguları olan yenidoğanlar ile mekonyum aspirasyon sendromu olan yenidoğanlar çalışma dışında bırakıldı. Bununla birlikte annelerinden onam formu

alınamayan yenidoğanlar da çalışmaya dahil edilemedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda prenatal öyküde anne yaşı, gebelik sayısı; natal öyküde ise doğum şekli, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet ile 1. ve 5. dakika apgar skorları sorgulandı. Tüm bilgiler daha önceden hazırladığımız çalışma formumuza kaydedildi.

3.2 Laboratuvar İncelemesi

Doğumhane veya ameliyathanede yapılan ilk değerlendirmenin ardından yenidoğan ve annelerden alınan kan örnekleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Çalışma kanları jelli biyokimya tüplerine alınmış olup +4°C’de 15 dakika bekletilip santrifüjde çevrildikten sonra ependorf tüplerde -80°C de derin dondurucuda saklandı.

3.2.1 Kan Gazı Ölçümü

Kan gazı tayini için heparinli kan gazı enjektörüne alınan 1 ml kan, hastanemiz laboratuvarında GEM Premier 3000 cihazında çalışıldı.

3.2.2. ProBNP Düzeyinin Belirlenmesi

Cihazlar ve Teknik Malzemeler

Çalışmamızda; Elisa okuyucu cihaz (BİOTEK ELX800, cihaz Menşei: U.S.A), Elisa yıkama cihazı (BİOTEK ELX50, cihaz menşei: U.S.A), çalkalamalı inkübatör (nüve), santrifüj cihazı (nüve soğutmalı santrifüj), NT-proBNP Elisa kiti (SunRed marka Human NT-proBNP Elisa Kiti, KatalogNo: 201-12-1240, Shangai/P.R.China),

otomatik pipetler (10 ul ve 100 ul), pipet ucu, laboratuvar tüpleri ve distile su kullanıldı.

Hazırlık Aşaması

1. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri santrifüj cihazında 3000 r.p.m. de santrifüj edilip serum kısmı elde edildi.
2. Elisa kit içerisinde bulunan standartlar protokole uygun olarak birebir oranında standart solüsyonu ile hazırlanarak (200pg/ml, 100pg/ml, 50pg/ml, 25pg/ml, 12,5pg/ml) kullanıma hazır hale getirildi.
3. Konsantre haldeki yıkama solüsyonu, X30 kez distile su ile sulandırılıp hazır hale getirildi.

Çalışma Aşaması

1. Standartlar düşük yoğunluktan yüksek yoğunluğa doğru kit içerisinde bulunan 96'lık Plate 'e otomatik pipetler ile 50 µl olacak şekilde kuyucuklara konuldu.
2. Standartlardan sonraki kuyucuklara 40µl olacak şekilde her hasta örneği konuldu.
3. Ekim işlemi tamamlandıktan sonra standart solüsyonları üzerine 50µl olacak şekilde Streptavidin-HRP eklendi.
4. Hasta örnekleri olan kuyucukların ise her birine 10µl NT-proBNP-antibody ve 50µl Streptavidin –HRP eklendi.
5. Plate üzeri, kit içerisinde bulunan Seal ile kapatılarak çalkalamalı inkübatörde 37⁰C de 60 dk inkübasyona bırakıldı.
6. Süre bitiminde daha önce hazırlanmış olan yıkama solüsyonu yıkama cihazına takılarak 5 kez yıkama işlemi yapıldı.
7. Yıkama işlemi bittikten sonra standartlar ve örneklerin üzerine kit içerisinde bulunan chromogen solution A'dan 50'şer µl bütün kuyucuklara

eklendi. Bu işlemin hemen ardından chromegen solution B'den 50'şer µl bütün kuyucuklara eklendi.

8. Plate üzeri tekrar Seal ile kapatılarak çalkalamalı inkübatörde tekrar 37°C de 10 dk inkübasyona bırakıldı.
9. Süre bitiminde bütün kuyucuklara 50'şer µl kit içerisinden çıkan Stop solusyonu eklendi ve okuma cihazında 450 nm dalga boyunda okuma işlemi gerçekleştirildi.

Serum örneklerine ait serum NT-proBNP konsantrasyonları standart grafik yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

3.3 İstatiksel Analiz

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 programına yüklenerek anne yaşı, cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk APGAR değerleri, doğum şekli, bebeğin kaçınıcı gebelik olduğu, anne ve bebek proBNP değerleri tanımlayıcı (deskriptif) istatistikler yapılarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Değişkenler ile mekonyum durumu arasındaki anlamlılık Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler ve normal dağılmayan sayısal verilerde median ve yüzdelik değerler şeklinde hesaplandı. Veriler değerlendirilirken nonparametrik testler kullanıldı. İki grup değişken ile proBNP bebek arasında anlamlı ilişki olup olmadığını değerlendirmek için Man-Whitney-U ikiden çok grup için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Yenidoğan proBNP ile anne proBNP düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Anlamlı olanların korelasyon r değerine bakıldı, buna göre r değeri 0,25 in altındaysa zayıf; 0,25-0,50 arasındaysa orta korelasyon; 0,50-0,75 arasında ise güçlü ve 0,75 in üzerindeyse çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışmamızda 01.09.2014 ile 31.06.2015 tarihleri arasında hastanemizde doğan 30 mekonyum boyalı yenidoğan ile kontrol grubu olarak amniyotik sıvısı mekonyum boyalı olmayan 37 yenidoğanda; göbek kordon kanında NT-proBNP düzeyleri bakıldı. Hem kontrol grubu hem de mekonyum boyalı grubun annelerinden NT-proBNP düzeyi çalışıldı. Grupların demografik özellikleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

4.1 YENİDOĞAN VE ANNELERİN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın ortalama gebelik haftası 39.1 ± 1.8 hafta (en uzun gebelik süresi 43 hafta, en kısa gebelik süresi 32 hafta), ortalama doğum ağırlığı 3.165 ± 517.99 gr (en düşük doğum ağırlığı 1400 gr, en yüksek doğum ağırlığı 4600 gr), ortalama 1. dakika apgarı $8,26 \pm 0,61$ (en düşük 1. dakika apgarı 7, en yüksek 1. dakika apgarı 9), ortalama 5. dakika apgarı $9.58 \pm 0,52$ (en düşük 5. dakika apgarı 8, en yüksek 5. dakika apgarı 10) idi. Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın 35’i (%52,2) erkek, 32’si (%47,8) kızdı. 67 bebeğin 36’sı (%53,7) nsvd, 31’i (%46,3) c/s ile doğdu. Çalışmaya dahil edilen 67 yenidoğanın 30’u (%44,8) mekonyum boyalı iken, 37’si (%55,2) mekonyum boyalı olmayan kontrol grubu idi.

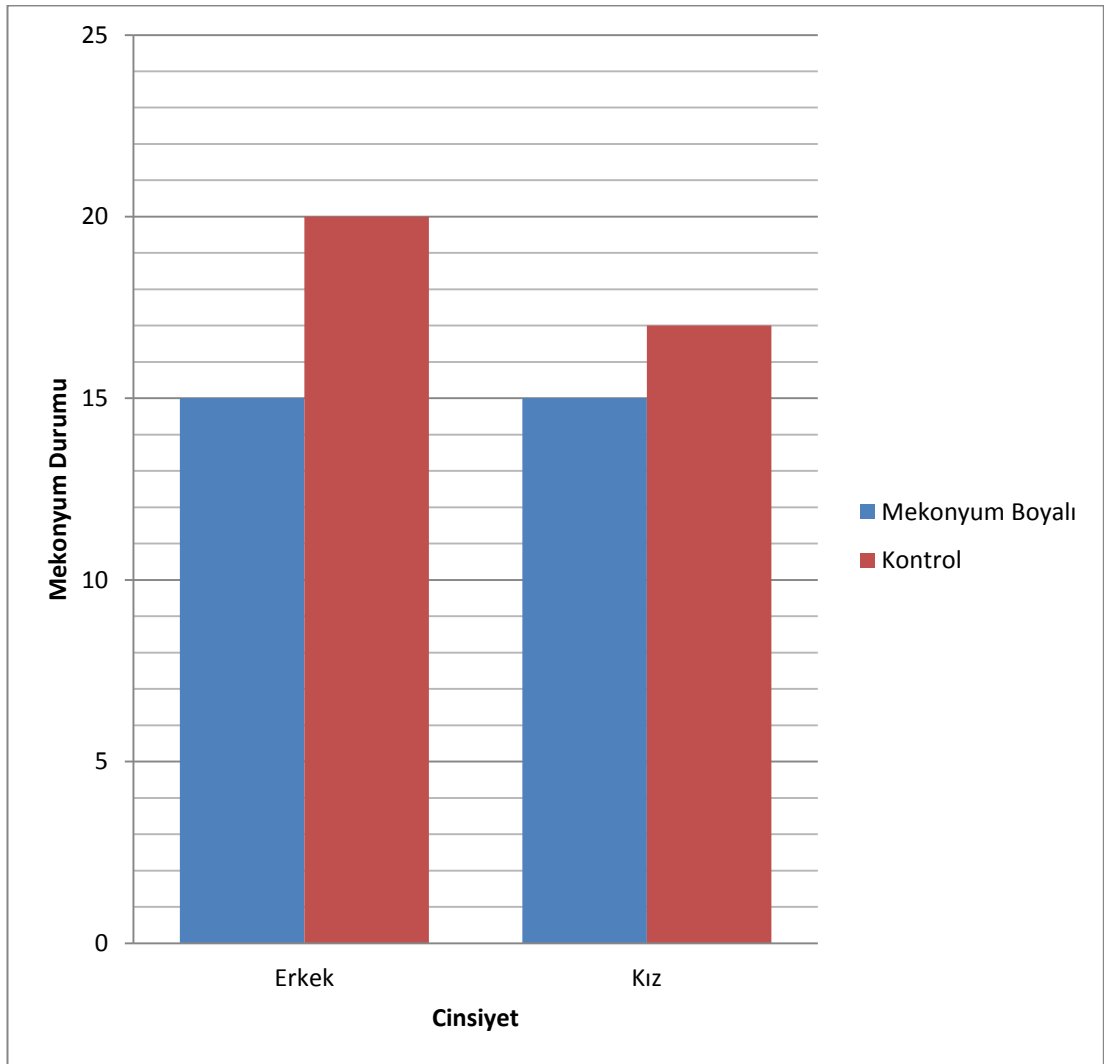
Çalışmaya dahil edilen annelerin; ortalama yaşı 26.22 ± 5.76 (en düşük anne yaşı 17, en yüksek anne yaşı 41), ortalama gebelik sayısı 2.59 ± 1.61 (23 tanesi 1. gebelikken, 1 tanesi 9. gebelik) idi.

4.2 GRUPLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

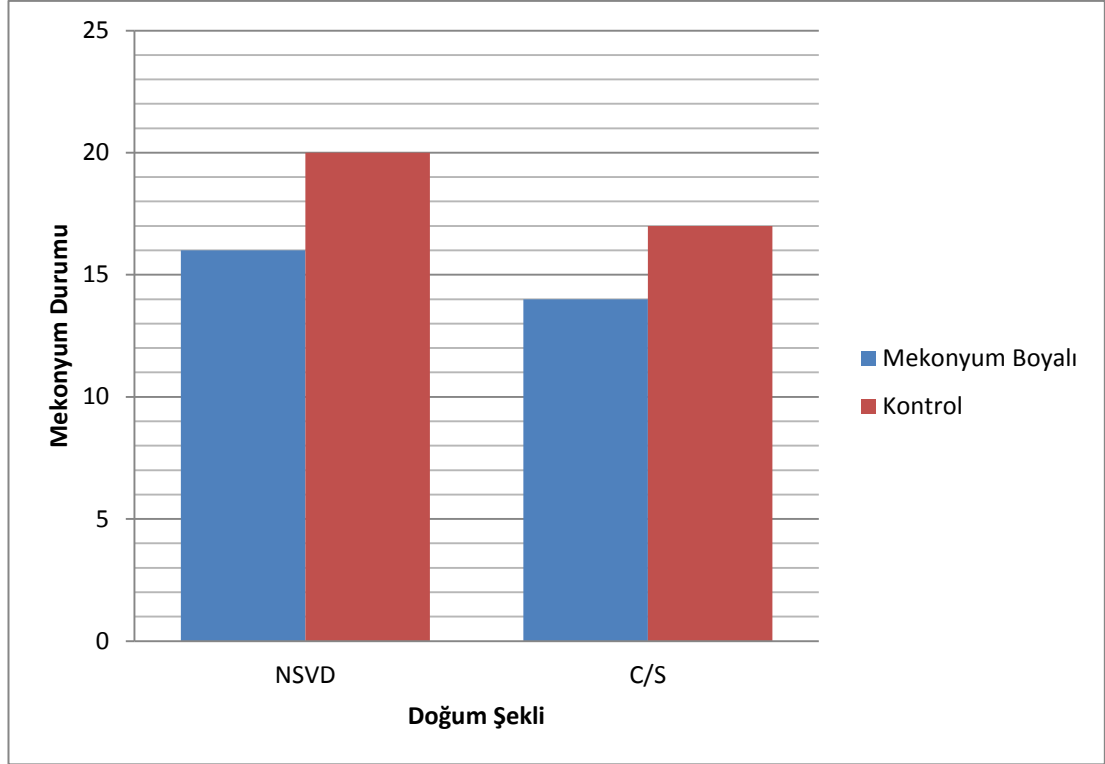
Çalışmaya dahil edilen mekonyum boyalı yenidoğanların 15’i (%50) erkek, 15’i (%50) kızdı. Kontrol grubuna 20(%54,1) erkek, 17 kız (%45,9) dahil edildi. Çalışma

ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (p=0,808)

Çalışmaya dahil edilen mekonyum boyalı yenidoğanların 16'sı (%53,3) nsvd ile, 14'ü (%46,7) c/s ile doğdu. Kontrol grubundaki yenidoğanların 20'si (%54,1) nsvd ile, 17'si (%45,9) c/s ile doğdu. İki grup arasında yenidoğanların cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (p=1,000)



Şekil 4: Cinsiyet ile mekonyum durumu arasındaki ilişki



Şekil 5: Doğum şekli ile mekonyum durumu arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilen vaka grubunda ortalama gebelik sayısı 2.10 ± 1.12 iken, kontrol grubunda $3,00 \pm 1,84$ saptandı. İki grup arasında gebelik sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,218$)

Tablo-3: Grupların demografik özellikleri

DEĞİŞKENLER		MEKONYUM BOYALI	KONTROL GRUBU	P DEĞERİ
CİNSİYET	Erkek	15(%50)	20(%54,1)	0,808
	Kız	15(%50)	17(%45,9)	
DOĞUM ŞEKLİ	NSVD	16(%53,3)	20(%54,1)	1,000
	C/S	14(%46,7)	17(%45,9)	
GEBELİK SAYISI		$2.10 \pm 1,12$	$3,00 \pm 1,84$	0,218
ANNE YAŞI		$25,30 \pm 6,35$	$26,97 \pm 5,21$	0,813
GEBELİK HAFTASI		$39,00 \pm 1,34$	$39,22 \pm 2,14$	0,051
APGAR 1. DK		$8,27 \pm 0,64$	$8,27 \pm 0,61$	0,945
APGAR 5. DK		$9,67 \pm 0,55$	$9,51 \pm 0,51$	0,119
DOĞUM AĞIRLIĞI		$3176,67 \pm 589,47$	$3156,76 \pm 460,25$	0,248

Mekonyum boyalı grupta ortalama anne yaşı $25,30\pm 6,35$ iken, kontrol grubunda $26,97\pm 5,21$ saptandı. İki grup arasında anne yaşı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,813$)

Mekonyum boyalı yenidoğanlar $39,00\pm 1,34$ gebelik haftasına sahipken kontrol grubunda ortalama gebelik haftası $39,22\pm 2,14$ 'tü. İki grup arasında gebelik haftası yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,051$)

Çalışma ve kontrol grubunun sırasıyla; 1. dakika apgarları ($8,27\pm 0,64$, $8,27\pm 0,61$) ve 5. dakika apgarları ($9,67\pm 0,55$, $9,51\pm 0,51$) karşılaştırıldı. İki grup arasında 1. ve 5. dakika apgarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (sırasıyla $p=0,945$, $p=0,119$)

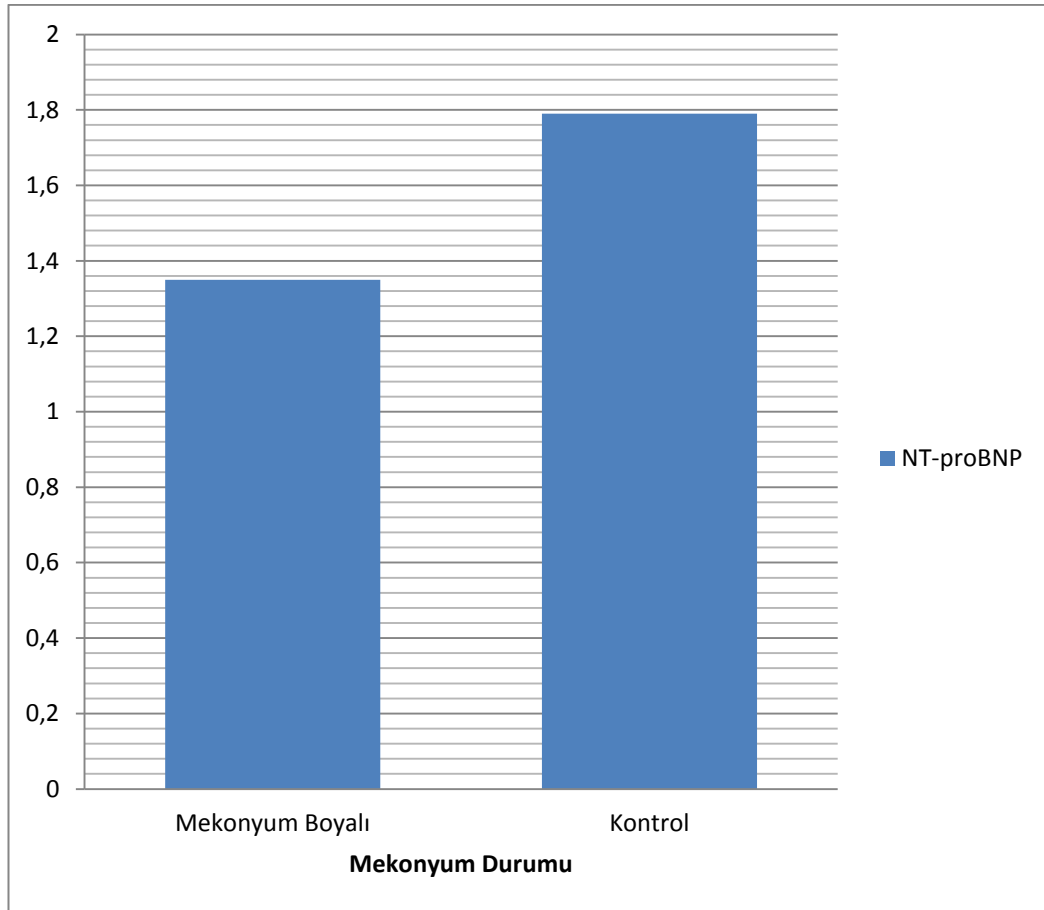
Mekonyum boyalı yenidoğanlar ortalama $3176,67\pm 589,47$ gram doğum ağırlığına sahipken, kontrol grubunun ortalama doğum ağırlığı $3156,76\pm 460,25$ gramdı. İki grup arasında doğum ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,248$)

		Yenidoğan NT-proBNP	P DEĞERİ
CİNSİYET	ERKEK	$1,59\pm 0,56$	0,970
	KIZ	$1,59\pm 0,64$	
MEKONYUM DURUMU	NORMAL	$1,79\pm 0,49$	0,158
	BOYALI	$1,35\pm 0,63$	
DOĞUM ŞEKLİ	C/S	$1,52\pm 0,50$	0,753
	NSVD	$1,65\pm 0,66$	

Tablo 4: Yenidoğan kord kanı NT-proBNP düzeyinin cinsiyet, mekonyum durumu ve doğum şekli ile ilişkisi

Erkek bebeklerin kord kanı NT-proBNP düzeyleri ortalama $1,59\pm 0,56$ pg/ml iken, kız bebeklerin kord kanı NT-proBNP düzeyleri $1,59\pm 0,64$ pg/ml saptandı. İki grup arasında NT-proBNP düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,970$)

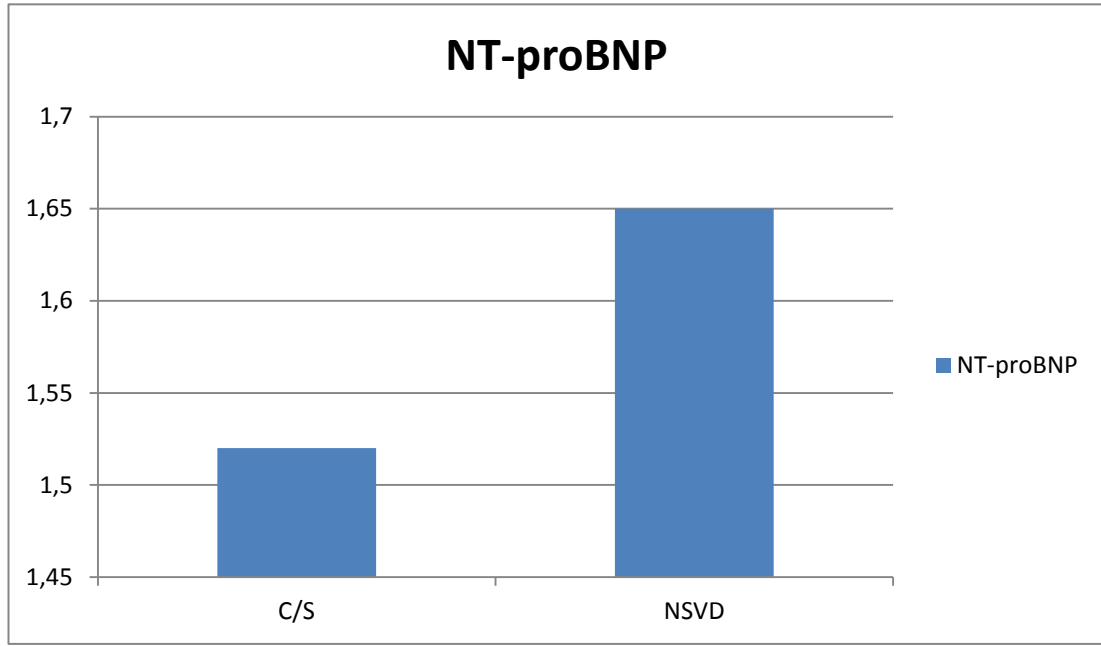
Mekonyum boyalı yenidoğanların kord kanı NT-proBNP düzeyleri $1,35\pm 0,63$ pg/ml iken, sağlıklı kontrol grubunda kord kanı NT-proBNP düzeyleri $1,79\pm 0,49$ pg/ml saptandı. İki grup arasında kord kanı NT-proBNP düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,158$)



Şekil 6: Gruplara göre kord kanı NT-proBNP değerleri

C/S ile doğan yenidoğanlarda kord kanı NT-proBNP düzeyi $1,52\pm 0,50$ pg/ml iken, nsvd ile doğan bebeklerin kord kanı NT-proBNP düzeyi $1,65\pm 0,66$ saptandı. Normal vajinal yolla doğan bebeklerde NT-proBNP seviyesi daha yüksek

saptanmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p=0,753)

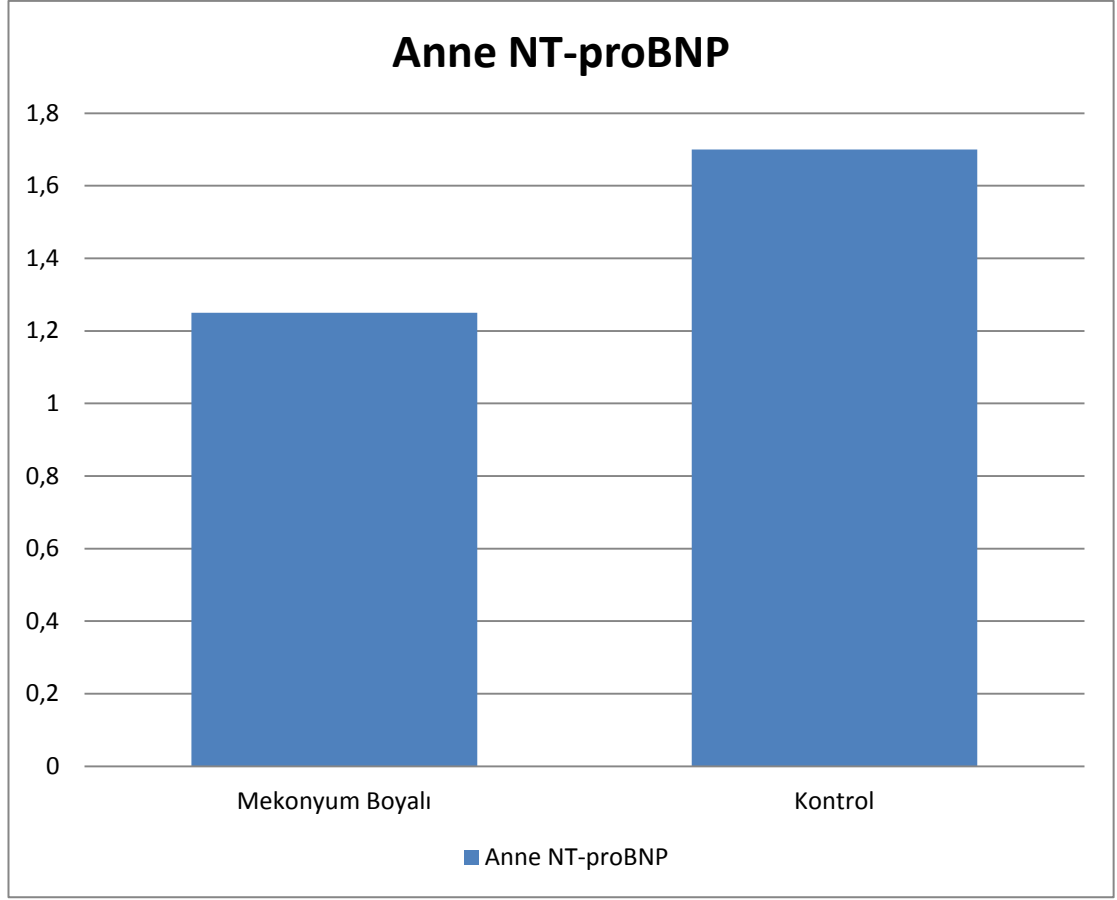


Şekil 7: Cinsiyete göre kord kanı NT-proBNP değerleri

DEĞİŞKENLER	MEKONYUM BOYALI	KONTROL GRUBU	P DEĞERİ
PROBNP ANNE	1,25±0,65	1,70±0,51	0,238

Tablo 5: Anne NT-proBNP düzeyinin mekonyum durumu ile ilişkisi

Mekonyum boyalı yenidoğanların annelerinden bakılan NT-proBNP düzeyi 1,25±0,65 pg/ml iken, kontrol grubun annelerinden bakılan NT-proBNP düzeyi 1,70±0,51 pg/ml saptandı. İki grup arasında anne kanı NT-proBNP düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (p=0,238)



Şekil 8: Gruplara göre anne kanı NT-proBNP değerleri

Gebelik sayısı ile kord kanı NT-proBNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,531$) Bunun dışında 1. ve 5. dakika apgar skorları ile kord kanı NT-proBNP ilişkisi araştırıldı; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (sırasıyla $p=0,565$; $p=0,114$)

Doğum ağırlığı ile kord kanı NT-proBNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,601$)

Anne yaşı ile kord kanı NT-proBNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,087$)

Bu parametreler dışında gestasyonel yaş ile kord kanı NT-proBNP ilişkisi araştırıldı; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,113$)

Kord kanı NT-proBNP düzeyi ile anne kanı NT-proBNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu iki parametrenin birbiriyle korele olup olmadığını anlamak için korelasyon analizi yapıldı. Anne kanı NT-proBNP düzeyi ile kord kanı NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı, doğrusal, pozitif yönde, çok güçlü korelasyon saptandı. ($p=0,000$; $r=0,769$)

V. TARTIŞMA

Fetal kolon içeriğinin amniyotik boşluğa geçişinin bir sonucu olan mekonyum boyalı amniotik sıvı, tüm doğumların yaklaşık %12'sinde görülmektedir. Mekonyum boyalı amniyotik sıvının en ciddi komplikasyonu olan MAS, mekonyum boyalı yenidoğanların %5'inde gelişmekte olup bunların da %4'ü ölmektedir (1,7).

Mekonyum pasajı, gelişimsel olarak postnatal bir olay olarak programlanmıştır çünkü sağlıklı yenidoğanların %98'inde mekonyum geçişi doğumdan sonraki 24-48 saat içinde gerçekleşmektedir. (47)

Intrauterin mekonyum pasajı nadiren 32. gebelik haftasından önce meydana gelmektedir, mekonyum boyalı yenidoğanların çoğu 37 hafta veya üzerindedir (9). Bizim çalışmamızda da mekonyum boyalı yenidoğanlarda ortalama gebelik haftası $39\pm 1,34$ hafta idi. Çalışma grubundaki yenidoğanlardan yalnızca bir tanesi 36 haftalıkken, bir tanesi de postterm bebektir.

Ross ve ark. (131) postterm doğumların MSAF ve dolayısıyla MAS için en önemli risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde MSAF insidansının gebelik yaşı ile birlikte arttığını ve postterm gebeliklerde bu oranın %30'lara ulaştığını gösteren çalışma da mevcuttur (3).

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında gebelik haftası yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi; postmaturitenin MSAF için risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (1).

Khaazardost ve ark. (1) yaptığı çalışmada doğum ağırlığı, MAS için risk faktörü olarak saptanırken; bizim çalışmamızda doğum ağırlığı ile MSAF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda mekonyum boyalı yenidoğanlar ile kontrol grubu arasında cinsiyet, gebelik sayısı, doğum şekli, anne yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Mekonyum boyalı yenidoğanların bu demografik özelliklerle ilişkisini daha iyi anlayabilmek için daha geniş hasta serileri ile çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Düşük apgar skoru olan yenidoğanlarda MAS gelişme riski artmaktadır (1). MSAF ile apgar skoru arasındaki ilişkiyi saptamak adına mekonyum aspirasyon sendromlu yenidoğanlar ile asfiktik yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda MSAF ile 1. ve 5. dakika apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık .

Sonuç olarak; düşük 1. ve 5. dakika Apgar skoru ile mekonyum boyalı amniyotik sıvı birlikteliği mekonyum aspirasyon sendromu gelişme riskini arttırmaktadır.

B-tipi Natriüretik peptid, konjestif kalp yetmezliği tanısında kullanılan bir biyomarkerdir. BNP, miyokardın kompensatuar nörohumoral aktivasyonu sonucu üretilir (132). Plazma BNP konsantrasyonu, kalp yetmezliğinde meydana gelen miyokard gerilmesine bir yanıt olarak değişmektedir. Hormon, pre-proBNP olarak üretilir ve enzimatik reaksiyon sonucu proBNP'ye dönüştürülür, ardından aktif form olan BNP ve inaktif form olan NT-proBNP'ye parçalanır (133). BNP, NPR-A ve NPR-B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak cGMP'yi aktive eder ve biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP, daha çok NPR-A'ya bağlanarak etkilerini gösterirken, NPR-C reseptörüne bağlanarak yıkılır (5, 6). Sağlıklı çocuklarda plazma natriüretik peptid düzeyleri doğumdan sonra yükselir, yaşamın 2. ve 3.gününde pik yapar. Ardından kademeli olarak azalır ve sabit bir düzeye ulaşır ve çocukluk çağı boyunca bu düzeylerde seyrederek (134).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin özellikle kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu saptanmıştır. Erişkin popülasyonda NT-proBNP ile ilgili çok sayıda çalışma varken, çocuklarda yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Erişkin hastalarda olduğu gibi; çocuk hastalarda yapılan çalışmalar da ağırlıklı olarak

NT-proBNP ile kardiyak problemlerin ilişkisi olup olmadığı üzerinedir. Örneğin kalp yetmezliği tanısı ve izleminde (133), konjenital kalp hastalıklarının izleminde (135) opere konjenital kalp hastalıklarının takibinde, kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayrımında (136), kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde (137) kullanılabilmesine dair çalışmalar bulunmaktadır. Yenidoğanlarda NT-proBNP ile ilgili yapılan çalışma sayısı çocuk yaş grubuna göre daha az olmakla birlikte, çalışmaların çoğu PDA ile ilişkisi üzerinedir. Yenidoğan sepsisi ile NT-proBNP ile ilişkisi üzerine de az sayıda yenidoğan çalışması mevcuttur. Fetal distressin göstergesi olarak kabul edilen MSAF ile NT-proBNP ilişkisi üzerine çalışmaya rastlamadık. Ancak NT-proBNP düzeyinin doğum şekline göre farklılık gösterdiğini ve bu farklılığın doğum şeklinin yenidoğanda yarattığı stresten kaynaklandığını savunan çalışmalar mevcuttur.

Normal vajinal doğumun bebekte oluşturduğu stresten dolayı BNP'nin elektif sezeryanla doğan bebeklerinkine göre 19 kat daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (138, 139), Kocylowski ve arkadaşları ise acil sezaryenle doğumda vajinal doğuma göre daha yüksek değerler saptamışlardır ve yaşanan stresin fetusta NT-proBNP salınımını arttırdığını öne sürmüşlerdir (140). Her iki çalışmada da (138,140) NT-proBNP düzeylerindeki değişikliklerin doğum şeklinden ziyade doğum eylemi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmaların aksine NT-proBNP düzeyinin doğum şekline göre değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (4). Bizim çalışmamızda serum NT-proBNP düzeyleri, normal vajinal doğumlarda sezeryanlara göre daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık.

Fortunato ve ark. (141); NT-proBNP düzeyine doğum şeklinin etkisinin olmadığını ancak apgar skorunun etkili olduğunu ve apgar skoru düşük olan yenidoğanlarda daha yüksek NT-proBNP düzeyleri gözlemlendiği bildirilmiştir. Won ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da (142) apgar skoru düşük olan yenidoğanlarda NT-proBNP düzeyinin yükseldiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda apgar skoru ile serum NT-proBNP düzeyi arasında istatistiksel bir ilişki saptayamadık. Bu durumun; 1. ve 5. dakika apgar skoru düşük olan mekonyum aspirasyon sendromlu bebekler

ile asfiktik bebeklerin çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz .

Çalışmamızda gestasyonel yaş ile serum NT-proBNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu konuda yapılan başka bir çalışma da (143) bizi destekler nitelikteydi. Çalışmamızın aksine Won ve ark. (142) yaptığı çalışmada gestasyonel yaş ile NT-proBNP düzeyleri ilişkili saptanmış. Gebelik yaşı küçüldükçe NT-proBNP düzeyinin artış göstermesi, fetal kalp maturasyonu ile ilişkilendirilmiş.

Bu parametreler dışında; gebelik sayısı, doğum ağırlığı ve anne yaşı ile serum NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Bu demografik özellikler ile NT-proBNP arasındaki ilişkiyi saptayabilmek için daha geniş hasta serileri ile başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

NT-proBNP düzeyinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini savunan çalışmalar olduğu gibi, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamayan çalışmalar da mevcuttur (144). Koch ve Singer (145), 195 sağlıklı infant, çocuk ve adolesan kapsayan (doğumdan 17,6 yaşına kadar) çalışmalarında BNP değerlerinin, çocuk yaş grubu içinde kızlarda özellikle ikinci dekatta, gonadal hormonlarla alakalı olarak düzeylerin erkeklerden daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir.

G.Koerbin ve ark. (146); 8-12 yaş arası sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada NT-proBNP düzeyinin cinsiyete göre farklılık göstermediği saptanmış. Bizim çalışmamız da, NT-proBNP düzeyinin cinsiyete göre farklılık göstermediğini desteklemektedir.

Fetal distress ve artmış intestinal peristaltizm arasındaki ilişki yıllardır kabul görmektedir. Daha önceki insan çalışmalarında Walker (26), fetal umbilikal ven saturasyonunun %30'un altında olduğu durumlarda intraamniyotik sıvıda mekonyum görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Fetal distressin göstergesi olabileceğini düşündüğümüz NT-proBNP'nin mekonyum boyalı yenidoğanlardaki düzeyiyle ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Beklentimiz mekonyum boyalı yenidoğan tanısı alan hastalarda serum NT-proBNP seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek çıkması yönünde idi. Ancak çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında serum

NT-proBNP seviyesi arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Bu durum mekonyum boyalı amniyotik sıvının fizyopatolojisinde NT-proBNP'nin herhangi bir rolünün olmadığı anlamına gelebileceği gibi, serum NT-proBNP düzeyinin çeşitli faktörlerden etkilenmesi veya NT-proBNP düzeyi normal olduğu halde reseptör duyarlılığında veya sayısında değişiklik olması ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha geniş hasta serileri ile çalışmalar gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda anne kanı NT-proBNP düzeyi ile kord kanı NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı, doğrusal, pozitif yönde, çok güçlü korelasyon saptandı. ($p=0,000$; $r:0,769$) Mekonyum boyalı amniyotik sıvı ile NT-proBNP düzeyi arasında ilişki saptayamasak da; anne kanı NT-proBNP ve kord kanı NT-proBNP düzeyi arasındaki korelasyondan yola çıkarak intrauterin kardiyak patolojileri ve birtakım akciğer patolojilerini anne kanı NT-proBNP düzeyi bakarak saptayabiliriz. Sağlıklı bir annede gebelik sırasında saptanan yüksek serum NT-proBNP düzeyi, fetal kardiyak veya pulmoner orijinli olabilir. Bu sayede; yüksek saptanan anne serum NT-proBNP düzeyi, gebelikte daha ileri tetkik ve değerlendirme açısından uyarıcı olacaktır. Ancak anne serum NT-proBNP ve kord kanı NT-proBNP düzeylerinin korelasyonu konusunda daha geniş kapsamlı, daha geniş hasta serileri ile daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim olduğu aşikardır.

VI. SONUÇLAR

Mekonyum boyalı yenidoğanlar ile kontrol grubu arasında stres markeri olarak NT-proBNP düzeyini karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır:

- Anne yaşı ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- Mekonyum boyalı yenidoğanlarda ortalama gebelik haftası $39,00 \pm 1,34$ hafta iken kontrol grubunda $39,22 \pm 2,14$ hafta idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0,051$) Gebelik haftası ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamasını, mekonyum boyalı yenidoğanların ve kontrol grubunun term bebeklerden oluşmasından; dolayısıyla preterm bebeklerin çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.
- Gebelik sayıları ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- NT-proBNP düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- Doğum ağırlığı ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi.
- Birinci ve beşinci dakika apgar skorları ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- Cinsiyet ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- Mekonyum boyalı yenidoğanlar ile kontrol grubu arasında NT-proBNP düzeyi yönünden anlamlı bir fark saptanmadı.
- Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunun annelerinden bakılan NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

- Kord kanı NT-proBNP düzeyi ile anne kanı NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı, doğrusal, pozitif yönde, çok güçlü korelasyon saptandı. ($p=0,000$; $r=0,769$)

NT-proBNP son zamanlarda tanımlanmış olmasına karşın potansiyel klinik öneme sahiptir. Kardiyovasküler fizyolojideki rolü ve önemli özelliklerinden dolayı NT-proBNP, kardiyovasküler hastalıkların tanısı, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde yeni bir belirleyicidir. Kardiyovasküler hastalıklar dışında sınırlı kullanım alanı mevcuttur. Bizim yaptığımız prospektif çalışma; mekonyum boyalı yenidoğanlarda fetal distresin göstergesi olarak stress markerı olarak kullanılabilirliği üzerineydi. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmememize rağmen bu konuda daha geniş hasta serileri daha çok çalışma gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim yaptığımız çalışma dışında da klinikte farklı kullanım alanlarına ilişkin çalışmalara da gereksinim vardır.

VII. KAYNAKLAR

1. Khazardoost S, Hantoushzadeh S, Khooshideh M, Borna M. Risk factors for meconium aspiration in meconium stained amniotic fluid. *J Obstet Gynecol* 2007; 27: 577-579.
2. Karatekin G, Kesim MD, Nuhoglu A. 1999. Risk factor for meconium aspiration syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 65:295 – 297.
3. Ahanya SN, Lakshmanan J, Morgan BL, Ross MG. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences, and management. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 60: 45-56
4. Aydemir O, Aydemir C, Sarikabadayı YU, Altuğ N. The role of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting the severity of transient tachypnea of the newborn. *Early Human Development*. 2012; 88: 315-319
5. Hama H, Itoh H, Shirakami G. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1558-64.
6. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45:87-146
7. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:511–529.
8. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics* 1990;85:715–721.
9. Usher RH, Boyd ME, McLean FH, et al. Assessment of fetal risk in postdate pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:259–264.
10. Altshuler G, Arizawa M, Molnar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:760–766
11. Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:931–938.

12. Petroianu GA, Altmannsberger SH, Maleck WH, et al. Meconium and amniotic fluid embolism: effects on coagulation in pregnant mini-pigs. *Crit Care Med* 1999;27:348–355
13. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, et al. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;99:731–739.
14. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics* 2000;105:1–7.
15. Manning FA, Schreiber J, Turkel SB. Fatal meconium aspiration ‘in utero’: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:111–113.
16. Usta IM, Sibai BM, Mercer BM, et al. Use of maternal plasma level of zinc-coproporphyrin in the prediction of intrauterine passage of meconium: a pilot study. *J Matern Fetal Med* 2000;9:201–203.
17. Mazor M, HersHKovitz R, Bashiri A, et al. Meconium stained amniotic fluid in preterm delivery is an independent risk factor for perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:9–13.
18. Grand RJ, Watkins JB, Torti FM. Development of the human gastrointestinal tract. A review. *Gastroenterology* 1976;70: 790–810.
19. Pace JL. The age of appearance of the haustra of the human colon. *J Anat* 1971;109:75–80.
20. Cornes JS. Peyer’s patches in the human gut. *Proc R Soc Med* 1965;58:716.
21. Shwachman H, Antonowicz I. Studies on meconium. In: Lebenthal E, ed. *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York: Raven Press; 1981:83–93.
22. Mulivor RA, Mennuti MT, Harris H. Origin of the alkaline phosphatases in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:77–81.
23. Ciftci AO, Tanyel FC, Bingol-Kologlu M, et al. Fetal distress does not affect in utero defecation but does impair the clearance of amniotic fluid. *J Pediatr Surg* 1999;34:246–250.

24. Fuloria M, Wiswell TE. Resuscitation of the meconium-stained infant and prevention of meconium aspiration syndrome. *J Perinatol* 1999;19:234–241.
25. Grotz R, Pemberton J. Mechanisms of continence and defecation. *Colorectal Physiology: Fecal Incontinence*. CRC Press, Inc; 1994: 25–34.
26. Walker J. Foetal anoxia; a clinical and laboratory study. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1954;61:162–180.
27. Richey SD, Ramin SM, Bawdon RE, et al. Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1212–1215.
28. Jazayeri A, Politz L, Tsibris JC, et al. Fetal erythropoietin levels in pregnancies complicated by meconium passage: does meconium suggest fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:188–190.
29. Becker R, Windle W, Barth E, et al. Fetal swallowing, gastrointestinal activity and defecation in amnio. *Surg Obstet Gynecol* 1940;70:603–614.
30. Speert H. Swallowing and gastrointestinal activity in the fetal monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1943;45.
31. Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ, et al. Intrapartum fetal heart rate monitoring. III. Association of meconium with abnormal fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:936–943.
32. Ciftci AO, Tanyel FC, Karnak I, et al. In-utero defecation: fact or fiction? *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:376–380
33. Sherman DJ, Ross MG, Day L, et al. Fetal swallowing: response to graded maternal hypoxemia. *J Appl Physiol* 1991; 71:1856–1861
34. Lopez RYC, Martinez RO. In-utero defecation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:531.
35. Saunders PR, Maillot C, Million M, et al. Peripheral corticotropin-releasing factor induces diarrhea in rats: role of CRF1 receptor in fecal watery excretion. *Eur J Pharmacol* 2002;435:231–235.
36. Martinez V, Tache Y. Role of CRF receptor 1 in central CRF-induced stimulation of colonic propulsion in rats. *Brain Res* 2001;893:29–35.

37. Maillot C, Million M, Wei JY, et al. Peripheral corticotropin-releasing factor and stress-stimulated colonic motor activity involve type 1 receptor in rats. *Gastroenterology* 2000;119: 1569–1579
38. Williams CL, Peterson JM, Villar RG, et al. Corticotropin-releasing factor directly mediates colonic responses to stress. *Am J Physiol* 1987;253:G582–G586
39. Maillot C, Wang L, Million M, et al. Intraperitoneal corticotropin-releasing factor and urocortin induce Fos expression in brain and spinal autonomic nuclei and long lasting stimulation of colonic motility in rats. *Brain Res* 2003;974:70–81.
40. Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, et al. A novel water-soluble selective CRF(1) receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res* 2003;985:32–42.
41. Wang L, Martinez V, Rivier JE, et al. Peripheral urocortin inhibits gastric emptying and food intake in mice: differential role of CRF receptor 2. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R1401–R1410.
42. Dronjak S, Jezova D, Kvetnansky R. Different effects of novel stressors on sympathoadrenal system activation in rats exposed to long-term immobilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1018:113–123.
43. Ahanya S, Lakshmanan J, Babu J, et al. Urocortin inhibition of fetal colonic contractility: mechanisms for prevention of in utero meconium (MEC) passage. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11:102A
44. Wang W, Ross GM, Riopelle RJ, et al. Sublethal hypoxia up-regulates corticotropin releasing factor receptor type 1 in fetal hippocampal neurons. *Neuroreport* 2000;11:3123–3126.
45. Goldkrand JW, Schulte RL, Messer RH. Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. *Obstet Gynecol* 1976; 47:41–45.
46. Ahanya S, Lakshmanan J, Babu J, et al. In utero betamethasone administration induces meconium passage in fetal rabbits. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:102A-
47. Sherry SN, Kramer I. The time of passage of the first stool and first urine by the newborn infant. *J Pediatr* 1955;46:158–159.
48. Matthews TG, Warshaw JB. Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979;64: 30–31.

49. Kaplan C. Placental pathology for the nineties. *Pathol Annu* 1993;28:15–72.
50. Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RH, et al. Meconium aspiration in infants—a prospective study. *J Pediatr* 1974;85: 848–852.
51. Zagorodnyuk VP, Hoyle CH, Burnstock G. An electrophysiological study of developmental changes in the innervation of the guinea-pig taenia coli. *Pflugers Arch* 1993;423:427–433.
52. Kizilcan F, Karnak I, Tanyel FC, et al. In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. *J Pediatr Surg* 1994;29:1487–1490.
53. Mclain CR Jr. Amniography studies of the gastrointestinal motility of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1963;86: 1079–1087.
54. Ross B, Bradley K, Nijland MJ, et al. Increased fetal colonic muscle contractility following glucocorticoid and thyroxine therapy: implications for meconium passage. *J Matern Fetal Med* 1997;6:129–133.
55. Gilbert WM, Eby-Wilkens E, Plopper C, et al. Fetal monkey surfactants after intra-amniotic or maternal administration of betamethasone and thyroid hormone. *Obstet Gynecol* 2001; 98:466–470.
56. Smith DW, Klein AM, Henderson JR, et al. Congenital hypothyroidism—signs and symptoms in the newborn period. *J Pediatr* 1975;87:958–962.
57. Brown CA, Desmond MM, Lindley JE, et al. Meconium staining of newborn infants. *J Pediatr* 1956;49:540–549.
58. Miller PW, Coen RW, Benirschke K. Dating the time interval from meconium passage to birth. *Obstet Gynecol* 1985;66: 459–462.
59. Naeye RL. Can meconium in the amniotic fluid injure the fetal brain? *Obstet Gynecol* 1995;86:720–724.
60. Holcberg G, Sapir O, Huleihel M, et al. Vasoconstrictive activity of oxytocin in meconium impregnated human placentas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:139–142.
61. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:859–862.

62. Eidelman AI, Nevet A, Rudensky B, et al. The effect of meconium staining of amniotic fluid on the growth of *Escherichia coli* and group B streptococcus. *J Perinatol* 2002;22:467–471.
63. 78. Lembet A, Gaddipati S, Holzman IR, et al. Meconium enhances the growth of perinatal bacterial pathogens. *Mt Sinai J Med* 2003;70:126–129
64. Florman AL, Teubner D. Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. *J Pediatr* 1969;74:111–114.
65. Clark P, Duff P. Inhibition of neutrophil oxidative burst and phagocytosis by meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 1301–1305.
66. Hoskins IA, Hemming VG, Johnson TR, et al. Effects of alterations of zinc-to-phosphorus ratios and meconium content on group B streptococcus growth in human amniotic fluid in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:770–773.
67. Perlman EJ, Moore GW, Hutchins GM. The pulmonary vasculature in meconium aspiration. *Hum Pathol* 1989;20:701–706.
68. Clark DA, Nieman GF, Thompson JE, et al. Surfactant displacement by meconium free fatty acids: an alternative explanation for atelectasis in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 1987;110:765–770.
69. Herting E, Rauprich P, Stichtenoth G, et al. Resistance of different surfactant preparations to inactivation by meconium. *Pediatr Res* 2001;50:44–49.
70. Kytola J, Kaapa P, Uotila P. Meconium aspiration stimulates cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 expression in rat lungs. *Pediatr Res* 2003;53:731–736.
71. Khan AM, Elidemir O, Epstein CE, et al. Meconium aspiration produces airway hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation in a murine model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L785–L790.
72. Duenhoelter JH, Pritchard JA. Fetal respiration. A review. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:326–338.
73. Adams FH. Functional development of the fetal lung. *J Pediatr* 1966;68:794–801.
74. Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MA, et al. Amniotic fluid meconium: a fetal environmental hazard. *Obstet Gynecol* 1996;87: 181–184

75. Paz Y, Solt I, Zimmer EZ. Variables associated with meconium aspiration syndrome in labors with thick meconium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:27–30.
76. Benny PS, Malani S, Hoby MA, et al. Meconium aspiration— role of obstetric factors and suction. *AustNZJ Obstet Gynaecol* 1987;27:36–39.
77. Meydanli MM, Dilbaz B, Caliskan E, et al. Risk factors for meconium aspiration syndrome in infants born through thick meconium. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:9–15.
78. Mitchell J, Schulman H, Fleischer A, et al. Meconium aspiration and fetal acidosis. *Obstet Gynecol* 1985;65:352–355
79. Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, et al. Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 1972;220:119–143.
80. Block MF, Kallenberger DA, Kern JD, et al. In utero meconium aspiration by the baboon fetus. *Obstet Gynecol* 1981; 57:37–40.
81. Cornish JD, Dreyer GL, Snyder GE, et al. Failure of acute perinatal asphyxia or meconium aspiration to produce persistent pulmonary hypertension in a neonatal baboon model. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:43–49
82. Allen R. The significance of meconium in midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:413– 417.
83. Zorn EM, Hanson FW, Greve LC, et al. Analysis of the significance of discolored amniotic fluid detected at midtrimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1234–1240.
84. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, et al. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med* 1979; 300:157–163.
85. Lee KH. Supervision of high-risk cases by amnioscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:46–49.
86. Mandelbaum B. Gestational meconium in the high-risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973;42:87–92.
87. Kaspar HG, Abu-Musa A, Hannoun A, et al. The placenta in meconium staining: lesions and early neonatal outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:63–66.

88. Saldana LR, Schulman H, Lin C. Routine amnioscopy at term. *Obstet Gynecol* 1976;47:521–524.
89. Miller FC, Read JA. Intrapartum assessment of the postdate fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:516–520.
90. Katz VL, Bowes WA Jr. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:171–183.
91. Miller FC, Sacks DA, Yeh SY, et al. Significance of meconium during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:573–580.
92. Starks GC. Correlation of meconium-stained amniotic fluid, early intrapartum fetal pH, and Apgar scores as predictors of perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1980;56:604–609.
93. Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ III, et al. Meconium: a 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994;83:329–332.
94. Ziadeh SM, Sunna E. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:84–87
95. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Fidler VJ, et al. Apgar score, meconium and acidemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93: 217–222.
96. Bochner CJ, Medearis AL, Ross MG, et al. The role of antepartum testing in the management of postterm pregnancies with heavy meconium in early labor. *Obstet Gynecol* 1987;69:903–907.
97. TCSB ve Türk Neonatoloji Derneği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanları için Yenidoğan Bakımı Güncelleme Kursu; 2014, Perinatal Asfiksi ve Asfiktik Bebeğin izlemi
98. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *J Child Neurol* 2001;16 (11): 781-92.
99. Stoll BJ, Kliefman RM. Nervous system disorders. *Nelson Textbook of Pediatrics 17th Edition Chapter* 2004; 88: 561- 69.
100. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *J Neurotrauma*. 2009;26(3):437-43.

101. Dr. Nuriye Ayça Gül (Uzmanlık Tezi) Perinatal Asfikli Olguların Retrospektif İncelenmesi (2006) Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
102. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. 5th ed. Mosby Year Book, St. Louis 1992; 702-723.
103. Yang LL. Perinatal Asphyxia. In Neonatology: Management, Procedures, OnCall Problems, Diseases and Drugs. Eds: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. 3rd ed. Prentice-Hall International, 1994; 399-408.
104. Ballard RA. Resuscitation in the delivery room. In Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MD. 7th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 319-333
105. Synder EY, Cloherty JP. Perinatal asphyxia. In Manual of Neonatal Care. Eds: Cloherty JP, Stark AR. 3rd ed. A Little Brown Co, Boston 1991; 393-411.
106. Can G. Perinatal Asfiksi. Pediatri I. Neyzi O., Ertuğrul T. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2010; 403-408.
107. Volpe JJ. Neurology of Newborn. 3th ed. WB Saunders Company, 1995; 211-360.
108. Küçükhöyük Ş. Hipoksik-iskemik ensefalopatide klinik, laboratuvar yaklaşım ve tedavi yöntemleri. J.Neonatology, 1997; 4(2): 70-75.
109. Yurdakök M. Perinatal hipoksik-iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. In Pediatrik Gelişmeler. Eds:Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. H.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara 1999
110. Clotherty JP, Synder EY. Perinatal Asphyxia. In Manual of Neonatal Care. Eds: Clotherty JP and Stark AR, 3rd ed. A Little Brown, 1993; 383-411.
111. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. Cardiovascular Drugs and Therapy; 2003: 17:41-52.

112. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4:85-90.
113. Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112
114. Suga S, Nakao K, Hosoda K. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130:229-39.
115. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic Peptides. *New England J Med* 1998; 339:321-328.
116. Yandle T: Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135:561-576.
117. Steirn BC, Levin RI: Natriuretic peptides: Physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *J Am Heart* 1998;135:914-23.
118. Gobinet-Georges A, Valli N, Filiatre H, et al. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:519-523.
119. Pincott ES, Burch M. New biomarkers in heart failure. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2011;31:49-52.
120. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, et al: Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:289–293
121. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321–328
122. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:803–869
123. Hall C: Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:257–260.

124. El-Khuffash A, Molloy EJ: Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F320–F324
125. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, et al. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol.* 2005;94:399-404.
126. Wong DT, George K, Wilson J, et al. Effectiveness of serial increases in amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to indicate the need for mechanical circulatory support in children with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107:573-578.
127. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464-9.
128. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271:R373-R380.
129. Brunner La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221-27.
130. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985; 76:1807-11.
131. M. G. Ross, “Meconium aspiration syndrome - More than intrapartum meconium,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 9, pp. 946–948, 2005.
132. Gobinet-Georges A, Valli N, Filliatre H, et al. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:519-523.
133. Pincott ES, Burch M. New biomarkers in heart failure. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2011;31:49-52.
134. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, et al. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol.* 2005;94:399-404.

135. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57(4): 191- 7.
136. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of BType Natriuretic Peptide in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Pediatric Patients with Respiratory Distress. *Pediatr Cardiol* 2004;25:341- 346.
137. Lan Y, Chang R. B-type natriuretic peptidein children after cardiac transplantation.*J Heart Lung Transplant* 2004;23:358-363
138. Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, Okagaki A, Inamori K, Ihara Y et al. Brain Natriuretic Peptide Levels in the Umbilical Venous Plasma Are Elevated in Fetal Distress. *Biol Neonate*. 1993; 64: 18-25.
139. Dr. İlknur Ekici (Uzmanlık Tezi) Doğum Şeklinin Yenidoğanlarda NT-proBNP Düzeylerine Etkisi (2011) Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
140. Kocylowski. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.2009 273- 275.
141. Fortunato G, Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44(7): 834-6.
142. Won Joon Seong, Douk Hun Yoon et all. Umbilical cord blood amino-terminal pro-brain natriureticpeptide levels according to the mode of delivery. *Arch Gynecol Obstet*(2010) 281:907-912.
143. Dr. Semra Kara (Yandal Uzmanlık Tezi) Yenidoğanın Geçici Takipnesinde Serum N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptidin Önemi (2010) Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı
144. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3–8.
145. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.
146. G. Koerbin, W. P. Abhayaratna, J.M. Potter, et all. NT-proBNP concentrations in healthy children. *Clinical Biochemistry* 2012;45:1158-1160

VIII. ÖZGEÇMİŞ

Haziran 1985’de Hatay’ın Antakya ilçesinde dünyaya geldi. İlkokulu Meydancık Köyü ilköğretim okulunda okudu. Orta ve lise dönemlerini, 1996-2003 yılları arasında Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi’nde tamamladı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2003 yılında tıp eğitimine başladı. Tıp fakültesinden Temmuz 2009’da mezun oldu ve Eylül 2009’da Altınözü Yolağzı Sağlık Ocağı’nda 15 ay süre ile mecburi hizmet görevini yerine getirdi. Aralık 2010’da mecburi hizmetine 4 ay süreyle Altınözü Devlet Hastanesi’nde acil hekimi olarak devam etti. Nisan 2011’de Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığını kazanınca, mecburi hizmetinden ayrılarak uzmanlık eğitimine başladı. Eylül 2013’de Mustafa Kemal Üniversitesi’ne geçiş yaparak uzmanlık eğitimine burada devam etmiştir. Halen pediatri asistanı olarak Mustafa Kemal Üniversitesi’nde görevine devam etmektedir.