

31460.

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT ENSEFALOPATİ VAKALARINDA
BEYİN - OMURİLİK SIVISI
NÖRON - SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİ

(Uzmanlık Tezi)
Dr. Ayper Somer

Yürütücü:
Prof. Dr. Selçuk Apak

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1993

Öğrencilik ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, ilgi, destek ve yardımlarını gördüğüm, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Olcay Neyzi olmak üzere bütün hocalarıma ve başasistanlarıma,

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren ve büyük destek sağlayan tez hocam Sayın Prof. Dr. Selçuk Apak'a,

Asistanlığımın ilk gününden beri sevgi ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin her aşamasında katkıda bulunan sevgili ablamız Doç. Dr. Mine Çalışkan'a

Tezimin laboratuvar çalışmalarını yürüten ve bu konuda her türlü kolaylığı gösteren Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Demir Tiryaki'ye ve Biyofizik laboratuvar görevlilerine,

Verilerin istatistiksel analizinde yardımcı olan sabırlı, iyi niyetli arkadaşım Dr. Firdevs Baş'a,

Çocuk Kliniğinde birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, anıları, dostlukları paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma candan teşekkür ederim.

Dr. Ayper Somer

KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik hormon
APUD	: "Amine precursor uptake and decarboxylation"
ATP	: Adenozin trifosfat
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin - omurilik sıvısı
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiografi
GABA	: Gama amino bütirik asit
GKS	: Glasgow Koma skoru
Hib	: Hemofilus influenza tip B
HİE	: Hipoksik - iskemik ensefalopati
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IV	: İntravenöz
kk	: Korelasyon katsayısı
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NNE	: Non - nöronal enolaz
NSE	: Nöron - spesifik enolaz
RIA	: Radyoimmünoassay
PVS	: Persistan vejetatif status

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	43
BULGULAR	49
TARTIŞMA	69
ÖZET	79
KAYNAKLAR	81

GİRİŞ

Çocukluk çağında sık rastlanan, acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerektiren sorunlardan biri akut ensefalopati ve komadır.³ Çocuk klinikleri acil servislerine başvuran 50 hastadan biri ve yoğun bakım ünitelerine yatırılan 5 çocuktan biri akut ensefalopati hastasıdır. Konvülsiyon, koma, deserebrasyon bulguları veya bunların kombinasyonu ile karşımıza çıkan akut ensefalopatide prognoz büyük ölçüde hekimin yetenek ve dikkatine bağlıdır.⁸ Merkezi sinir sisteminin (MSS) primer veya sekonder olarak etkilenmesi sonucu meydana gelen bu tabloda yalnızca kritik derecede hasta bir çocuk değil, aynı zamanda ölüm tehlikesinde olan bir çocuk sözkonusudur. Tabloya yol açan nedenin saptanması, hastanın o anki durumunun belirlenmesi ve MSS'nin daha ciddi ve kalıcı hasara uğramasının önlenmesi gerekmektedir.

Akut ensefalopatili hastayı tedavi eden ekip çabalarının nasıl bir sonuca ulaşacağını bilememenin tedirginliği içindedir. Burada başarı yaşam ile değil, yaşamın niteliği ile ölçülmektedir. Hastalar tamamen sekelsiz iyileşebilecekleri gibi ağır sekeller, beyin ölümü, persistan vejetatif status (PVS) veya ölüm görülebilecektir. Bu ciddi hastalığın prognozu yalnızca hastayı, ailesini ve tedavi ekibini değil, sekelli bir

çocuğun bakımının getireceği sosyal ve ekonomik sorunlar nedeniyle tüm toplumu ilgilendirmektedir.

Erken dönemde prognozun belirlenmesi amacı ile özellikle kafa travmaları ve kardiak arrest sonrası gelişen akut ensefalopati vakalarında Glasgow Koma Skalası, elektroensefalografi (EEG), serebral kan akımının ölçülmesi, işitsel, görsel ve somatosensoriyel uyarılmış beyin sapı potansiyellerinin tayini gibi çok çeşitli yöntemler uygulanmıştır.³⁶

Akut ensefalopatinin patofizyolojisinde en önemli olay hipoksi ve iskemidir. Oksijen ve glükoz desteğine bağımlı nöronlarda bu desteğin kesilmesi sonucu oluşan metabolik olaylar, iskemi ve bunu izleyen reperfüzyon döneminde açığa çıkan toksik ürünler mikrosirkülasyon bozukluğuna, nöron ölümüne ve kan-beyin bariyerinin yıkılmasına neden olmaktadır.³⁶ İskemi ile ilgili bu bulgular nöronlarda yüksek konsantrasyonda bulunan ve nörona özgü olan bazı enzimlerin kanda veya beyin omurilik sıvısında (BOS) tayini ile nöron hasarının erken evrede saptanması olasılığını gündeme getirmiştir.

Bu enzimlerden biri olan nöron-spesifik enolaz (NSE) glikolitik bir enzim olan enolazın izoenzimidir. MSS'nde yalnızca nöronlarda bulunmaktadır.⁴⁹ Son yıllarda yapılan araştırmalarda iskemik nöronların NSE'dan fakir boyanma gösterdiği ve özellikle kafa travması ve kardiak arrest sonucu gelişen sinir dokusu hasarında BOS'nda NSE konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır.^{24,58,62,64,75} NSE nöron hasarının belirlenmesinde kreatin fosfokinaz, aldolaz gibi diğer enzimlerden daha duyarlıdır.⁶² Çeşitli nedenlerle koma tablosu gelişen erişkinlerde BOS NSE düzeyi ile

prognoz arasındaki ilişki gösterilmiştir.²⁶ Çocuklarda bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında BOS NSE düzeylerinin ölçülmesi planlandı. Bu doğrultuda erken dönemde prognozun belirlenmesinde BOS NSE düzeylerinin değeri araştırıldı ve objektif bir kriter olan NSE ile subjektif bir kriter olan Glasgow Koma Skalasının karşılaştırılması yapıldı.

Kontrollü olarak yürütülmesi planlanan bu araştırmada serum NSE düzeyleri de saptanarak BOS NSE düzeyleri ile arasındaki korelasyonun varlığı sorgulandı.



GENEL BİLGİLER

Akut ensefalopati ile BOS NSE düzeyleri arasındaki ilişkiyi daha iyi değerlendirebilmek için akut ensefalopati ve NSE hakkında bugüne dek elde edilen bilgiler özetlenecektir.

AKUT ENSEFALOPATİ

Genel anlamda ensefalopati deyimi beyin fonksiyonlarının çeşitli nedenlerle bozulması sonucu gözlenen davranış bozukluğu, bilinç değişiklikleri veya konvülsiyon sürecini anlatmaktadır.²⁵ Normal bilinç durumu uyanıklılık, tepki verebilme ve aynı zamanda konuşma, bellek gibi ileri beyin fonksiyonlarının sürdürülebilmesi durumudur. Ensefalopatide bu fonksiyonlar bozulmuş, derin komada ise tamamen kaybolmuştur.¹⁴

Çocukta akut ensefalopati klinik olarak konvülsiyon, deserebrasyon, koma veya bunların kombinasyonu olarak hekimin karşısına çıkar. Çocukluk çağında görülen birçok hastalığın komplikasyonu olarak akut ensefalopati tablosu gelişebilir. Etiolojide yer alan hastalıkları 5 ana grupta toplamak olasıdır. Bu durumlar ve sıklıkları şunlardır:⁷¹

- İnfeksiyon hastalıkları (% 34)
- Hipoksik iskemik durumlar (% 21)
- Toksik metabolik nedenler (% 12)
- Strüktürel bozukluklar (% 6)
- Diğer nedenler (% 16)

Tablo 1'de çocukluk çağında akut ensefalopati ve koma nedenleri görülmektedir.

Tablo 1: Çocukluk çağında görülen akut ensefalopati ve koma nedenleri¹⁹

I. İnfeksiyon Hastalıkları	- Parenteral beslenme
1. Bakteriyel enfeksiyonlar	- B vitamini eksiklikleri
- Menenjitler	III. Toksik ensefalopatiler
- Gram negatif sepsis	1. İlaçlar (Demir, salisilat, barbitürat, trisiklik antidepresanlar, benzodiazepinler)
- Kedi tırnağı hastalığı	2. Ağır metaller (Kurşun, arsenik)
- Hemorajik şok ve ensefalopati sendromu	3. Toksinler (Mantar zehirlenmesi, böcek toksinleri)
- Toksik şok sendromu	IV. Hipoksik - İskemik Durumlar
2. Riketsiya enfeksiyonları	1. Kardiak arrest
- Lyme hastalığı	2. Kardiak aritmiler
- Kayalık dağlar humması	3. Konjestif kalp yetersizliği
3. Viral enfeksiyonlar	4. Hipotansiyon
- Aseptik menenjitler	- Otonomik disfonksiyon
- Ensefalitler (Arboviruslar, Herpes simplex, Kızamık virusu)	- Dehidratasyon
- Postinfeksiyöz ensefalomiyelit	- Kanama
- Reye sendromu	- Pulmoner emboli
4. Postimmünizasyon ensefalopatisi	5. Boğulma, asfiksi, CO zehirlenmesi
II. Metabolik ve Sistemik Hastalıklar	V. Kafa Travması
1. Osmolalite Bozuklukları	1. Konküzyon
- Diyabetik ketoasidoz (Hiperglisemi)	2. Kontüzyon
- Hipoglisemi	3. İntrakranial kanama
- Hipernatremi	- Epidural hematoma
- Hiponatremi	- Supdural hematoma
2. Endokrin hastalıkları	- İntraserebral kanama
- Adrenal yetersizlik	VI. İntrakranial Basınç Artışı
- Hipoparatiroidizm	1. Serebral abseler
- Tiroid hastalıkları	2. Beyin ödemi
3. Hepatik Ensefalopati	3. Beyin tümörleri
4. Doğumsal Metabolizma Hastalıkları	4. Herniasyon sendromları
- Piruvat metabolizma bozuklukları	5. Hidrosefali
- Glikojen depo hastalıkları	6. İntrakranial kanamalar
- Primer karnitin eksikliği	- Spontan
- Üre siklus defektleri	- Travmatik
5. Böbrek hastalıkları	VII. Vasküler olaylar
- Akut üremik ensefalopati	1. Hipertansif ensefalopati
- Kronik üremik ensefalopati	2. İntrakranial kanamalar (nontravmatik)
- Diyaliz ensefalopatisi	3. Lupus Eritematosus
- Hipertansif ensefalopati	4. Vaskülitler
6. Diğer Metabolik Bozukluklar	VIII. Epilepsi
- Yanık ensefalopatisi	1. Postiktal dönem
- Hipomagnezemi	2. Status Epileptikus
	IX. Migren Koması

Akut ensefalopati nedenleri bazı yazarlar tarafından patofizyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeni ile toksik - metabolik bozukluklar ve strüktürel bozukluklar olmak üzere iki grupta incelenmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Akut ensefalopati ve komada ayırıcı tanı⁷²

<p>I. Strüktürel Beyin lezyonları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Travma (intrakranial kanama, epidural, subdural hematoma) - Neoplazma (primer beyin tümörleri vb) - Vasküler hastalıklar (infarkt, malformasyon vb.) - Lokal serebral infeksiyonlar (abse, ampiyem) <p>II. Toksik - Metabolik Beyin Hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipoksik - iskemik ensefalopati (asfiksi, boğulma, CO zehirlenmesi, miyokardit) - Eksojen zehirlenmeler (Barbitürat, nöroleptikler, ağır metal, antikonvülzif ilaçlar vb.) - MSS infeksiyonları - Metabolik hastalıklar (diyabet, hipoglisemi vb.) - Status epileptikus.
--

Etioloji ve Patofizyoloji

Akut ensefalopati tablosuna yol açan etiyolojik nedenlerin başında infeksiyon hastalıkları gelmektedir. Bakteriyel , viral, fungal, protozoal, riketsiyal infeksiyonlar direkt veya indirekt yollarla MSS bozukluklarına neden olurlar.

Özellikle bakteriyel infeksiyonların seyri sırasında oluşan beyin ödemi, status epileptikus, hidrosefali, Reye sendromu, subdural effüzyon, şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi patofizyolojik süreçler tek tek veya birlikte akut ensefalopati tablosu meydana getirebilirler. Örneğin meningokoksemik menenjitte endotoksemik şok, dolaşım kollapsı ve DIC gelişmesi ile birlikte hasta akut ensefalopati tablosunda hekimin karşısına çıkabilir. Hemofilus influenza menenjitinde ise perivasküler hücre infiltrasyonu ile karakterize bir ensefalit tablosu da gelişmektedir. Yine hemofilus

influenza infeksiyonlarında akut, tüberküloz menenjitte ise kronik olarak gelişen hidrosefali komplikasyonu akut ensefalopatinin bir diğer nedenidir.⁸

Beyin abseleri kitle etkisi ile beyin yapılarında yer değiştirmelere, intrakranial basınç artışına ve serebral iskemiye neden olarak akut ensefalopati tablosuna yol açabilirler.³⁰

Viruslara bağlı akut ensefalopati gelişiminde 3 ayrı mekanizma sözkonusudur. Viral ensefalitlerde nörotropik ajanın direkt olarak nöronlara ve glia hücrelerine etkisi ile konvülziyonlar, reaktif hiperemi gelişimi ile de beyin ödemi ve intrakranial basınç artışı meydana gelmektedir.³⁰ İkinci mekanizma kan dolaşımında beyin dokusuna karşı gelişen antikorların varlığı varsayımına dayanır. Viral infeksiyonun neden olduğu vaskülit sonucu damar geçirgenliğinin arttığı ve antikorların beyin dokusu ile teması sonucu beyin hasarının geliştiği ileri sürülür.⁸ Son mekanizma ise virusun hücre içine girerek onu öldürmeden yaşamasıdır. Kızamık, influenza ve echovirusları bu şekilde nöron içinde yıllarca yaşarlar ve hücre interferon yaparak virusu öldürmeye çalışınca geriye dönüşümsüz ensefalopati tablosu gelişir.

Viral infeksiyonlar ayrıca doğumsal metabolizma hastalıklarının ağırlaşmasına neden olarak, hemolitik üremik sendromda (HÜS) vasküler tıkanma yaparak veya lipolizi aktive ederek toksik yağ asitlerinin birikimine ve beyin ödemeine neden olarak akut ensefalopati tablosuna yol açarlar. Son olarak hepatositlerde mitokondrial fonksiyonları bozarak kan amonyağının yükselmesine ve Reye sendromuna neden olurlar.⁸

Konvülziyon, deserebrasyon veya koma tablosu ile başvuran ve etiolojide viral bir

infeksiyondan şüphe edilen her vakada viral ensefalit tanısını koymak yanıltıcı olmaktadır. Bu nedenle akut ensefalopati deyimini giderek daha yaygın kullanılmaktadır.

Bakteriyel ve viral gastroenteritlerin seyri sırasında salgılanan nörotoksinler dolaylı yoldan MSS'ni etkileyerek akut ensefalopati nedeni olabilir. Beraberinde gelişen dehidratasyon veya tedavi sırasında oluşan osmotik dengesizlikler klinik tabloyu daha da ağırlaştırabilir.⁸

Akut ensefalopatinin diğer bir nedeni olan hipoksik iskemik durumlar kardiyak arrest, ciddi zehirlenmeler, boğulma, kontrol edilemeyen status epileptikus, epiglottit veya laringotrakeite bağlı üst solunum yolu tıkanıklıkları sonucu gelişir ve prognozu kötüdür.⁸ İskemi ve hipoksi genellikle birlikte dir. İskemisiz anoksi boğulma olaylarında görülür. Ciddi hipoksiyi izleyen ilk 72 saatte sıklıkla beyin ödemi gelişmektedir.¹⁹ İskemi konusu ileride ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Akut ensefalopatide hekimin karşı karşıya olduğu en büyük sorun olayın strüktürel mi yoksa toksik metabolik bir durumdan mı kaynaklandığını saptamaktır. Bu iki durumun ayırımında bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) yardımcı olmaktadır.⁷² Çocuklarda en sık rastlanan strüktürel lezyon kafa travması sonucu gelişen intrakranial kanamadır. Kafa travmalarında olay anında meydana gelen fizik olay sonucu geriye dönüşümsüz hasar ve nöron ölümü olur. Travmaya komşu bölgelerde ise kan-beyin bariyerinde yıkılma, nöronlarda metabolik ve ultrastrüktürel değişiklikler, vasküler harabiyet meydana gelir. Tüm bu olaylar nöron ve glia hücrelerini serebral iskemiye duyarlı hale getirir. Bu nedenle travmayı izleyen günlerde ikincil

hasarlara bağlı olarak gelişen massif nöron ölümleri bildirilmiştir.²¹

Akut ensefalopati patofizyolojisinde prognozu etkileyen birbiri ile ilişkili 2 olay sözkonusudur:

1. Serebral perfüzyonun bozulması ve iskemi
2. Serebral ödem ve intrakranial basınç artışı

Serebral perfüzyonun bozulması ve iskemi

Sinir sisteminin hücresel birimi olan nöronlar zorunlu aerobik hücrelerdir. Anaerobik metabolizma kapasiteleri yok denecek kadar azdır. Bu nedenle nöronların oksijen ve glükoz gereksinimleri kan basıncı değişikliklerine rağmen serebral kan akımının dengeli kalmasını sağlayan otheregölasyon sistemi tarafından güvence altına alınmıştır.²¹

Serebral perfüzyon basıncı ortalama sistemik arteriyel kan basıncından intrakranial basıncın çıkarılması ile elde edilir. Serebral kan akımının normal olarak devam ettiği sistemik arteriyel kan basıncı değerleri 60 ile 150 mmHg arasındadır. 60 mmHg'nın altındaki kan basıncı değerlerinde serebral kan akımı hızla azalır. 150 mmHg'nın üzerinde ise koruyucu vazokonstriksiyon mekanizması devreye girer ve yine serebral kan akımı azalır.⁸ Ciddi asfiksi veya kafa travmalarında fokal beyin hasarı otheregölasyon mekanizmasının bozulmasına neden olur ve beyin perfüzyonu sistemik kan basıncına bağlı kalır. Subaraknoidal kanamada olduğu gibi

kanın BOS'na karışması vazoaaktif maddelerin salınımına neden olur ve gelişen vazospazm sonucu serebral kan akımı azalır. Serebral kan akımının nörojenik kontrolü pH, pO₂, pCO₂ ve laktat gibi lokal faktörlere bağlıdır. pO₂'de azalma ve özellikle pCO₂'de artma vazodilatasyon yoluyla serebral kan akımını artırır. Epileptik konvülsiyonlarda ise artan metabolik gereksinim sonucu serebral kan akımı artar. Meningokoksemide DIC sonucu yaygın venöz tromboz gelişir ve damar yatağı daralmasına bağlı olarak serebral kan akımı azalır. Son olarak intrakranial basınç artışına neden olan olaylar serebral perfüzyon basıncını azaltır.⁸

Serebral perfüzyonun bozulmasının sonucu doku iskemisidir. Beyin dokusunun tolere edebildiği iskemi süresi kesin olarak bilinmemektedir. Serebral dolaşımın akut kesilmesi 20 saniye içinde bilinç kaybına neden olur. 5 ile 7 dakikalık total beyin anoksisi sonrası nöron ve glia hücrelerinde enerji depolarının tüketildiği, protein sentezinin durduğu ve iyon dengesinin bozulduğu gösterilmiştir.^{18,36,38} Bu aşamada dolaşım yeniden sağlanamazsa proteaz ve fosfolipaz enzimlerinin aktivasyonu ile geriye dönüşümsüz hasar ve nöron ölümü gelişir.³⁶ Hayvan deneylerinde 1 saatlik total beyin iskemisini takiben protein sentezi gibi birçok hücre fonksiyonunda düzelme olduğu gösterilmiştir. Ancak nörolojik düzelme metabolik ve elektriksel düzelmeden farklı bir olaydır. Beyin dokusunun nörolojik düzelme sınırı 10 dakikalık iskemi olarak bildirilmektedir.^{19,54} Ancak erişkinlerde ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda 5 dakikalık iskemi sonrası serebellar Purkinje hücreleri ve hipokampus nöronlarında 48-72 inci saatler arasında gelişen hücre ölümü gösterilmiştir. Bu durum nöronların iskemiyeye olan duyarlılık farklılığına bağlanmıştır.^{35,36,50}

Doku oksijen basıncı düştüğünde nöronlarda glükoz yıkılımı için anerobik metabolizma devreye girer. Anaerobiozisin son ürünü laktattır ve kan-beyin bariyerini geçemediğinden dokuda birikir ve pH'ı düşürür. İntrasellüler asidoz hücre harabiyetinin tetiğini çeker. Bu arada anaerobik metabolizma ile elde edilen ATP yetersiz kalınca $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası çalışmaz ve iyon dengesi bozulur. Potasyum iyonları ekstrasellüler sıvıya çıkar. İntrasellüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyonları artar ve nöronların depolarize olması ile konvülziyonlar başlar.^{17,60}

İskemik beyinde protein sentezi de inhibe olur ve nörotransmitterler sentez edilemez. Yapılan çalışmalarda iskemi sonrası özellikle GABA ve glisin gibi inhibitör etkili nörotransmitterlerin sentez edildiği nöronların tahrib olduğu gösterilmiştir.³⁶ Serebral kan akımı sağlandığında hücrede oluşan hasarların onarımı için gereken enerjinin yanısıra nörotransmitterlerin sentezini sağlayacak ek enerjiye gereksinim vardır. Bu durum post - iskemik nöronlarda saptanan hipermetabolizmayı açıklamaktadır. Bununla birlikte nöronlarda iskemi sırasında oksidatif mekanizmanın bozulması ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden oluşan enerji depolarının tüketilmesi de sözkonusudur. İskemiyi izleyen 24 üncü saatte dahi enerji üretimi istenilen düzeye ulaşamamaktadır. Klinik uygulamada barbitürat tedavisi ile amaçlanan nöronal eksitabiliteyi azaltarak üretilen enerjinin yalnızca hücre onarımında kullanılmasını sağlamaktır.³⁸

İskemi sırasında nöronlarda major eksitator nörotransmitter olan glutamatın arttığı saptanmıştır. Glutamat iskemik ve post-iskemik dönem konvülziyonlarından sorumlu tutulmaktadır.⁵⁰ İntrasellüler kalsiyum artışı proteaz, fosfolipaz ve

endonükleazları aktive ederek membran fosfolipidlerinin yıkılmasına, mitokondri hasarına neden olur ve glutamat varlığında gerçekleşen bu olaylar nöron ölümünün ortak yolu olarak adlandırılır.³⁶ Fosfolipazların aktivasyonu sonucu serbest yağ asitleri normalin on katına çıkar.^{36,83} Doku oksijenasyonu sağlanınca serbest yağ asitleri perokside olur ve reaktif oksijen partikülleri oluşur. Normal koşullarda tüm oksijen kullanan hücrelerde oluşan oksijen partiküllerinin başlıcaları süperoksid anyon, hidrojen peroksid ve hidroksil türevleridir. Hasara uğramamış hücrelerde bu partiküller enzimatik (sitokrom - C oksidaz, katalaz, dismutaz, peroksidaz vb) ve enzimatik olmayan (askorbik asit, C vitamini, E vitamini vb) mekanizmalarla zararsız hale getirilirler. İskemi sonrası normalin çok üstünde oluşan ve etkisiz hale getirilemeyen partiküller nükleik asitler, protein ve membran lipidleri ile reaksiyona girerek nukleusda parçalanma, membran geçirgenliğinde artış ve enzim aktivitesinde azalma sonucu nöron ölümüne neden olurlar.^{17,36,60,83}

Son olarak fosfolipazların aktivasyonu sonucu açığa çıkan araşidonik asit önemli biyokimyasal olaylar zincirini başlatır ve eicosanoidler sentezlenir. Siklooksijenaz yolu ürünlerinden prostaglandinler ve tromboksanlar vazokonstriksiyon ve tromboza neden olarak mikrosirkülasyonu daha da bozarlar. Lipooksijenaz yolu ürünlerinden lökotrienler ise hücre membranlarında geçirgenliği arttırırlar, kan - beyin bariyerinin yıkılmasına neden olurlar.^{17,36,60}

Intrakranial basınç artışı

BOS, beyin dokusu ve kan volümünden oluşan intrakranial kompartmanlardan birinde meydana gelen hacim artışına bağlı olarak gelişir. BOS artışı ventrikül sistemini tıkayan abse, tüberküloz, kist veya tümör sonucu olabilir. Kabakulak ve varicella ensefalitlerinde akuaduktal epandim inflamasyonu, bakteriyel ve tüberküloz menenjitlerinde ve intrakranial kanamalarda araknoid cisimlerinin emici fonksiyonlarının bozulması sonucu akut hidrosefali gelişebilir.⁸

Akut ensefalopatide intrakranial basınç artışına neden olan olay sıklıkla serebral ödemdir. Vazojenik ödem tümör, abse, hematoma, ensefalit ve menenjitte görülür. Kan damar duvarındaki harabiyet sonucu endotel hücrelerinde geçirgenlik artışına bağlıdır. Genellikle beyaz maddede görülür. Hücre hasarı olmadığından serebral dolaşımın sağlanması ve iskeminin önlenmesi ile kontrol altına alınır.²² Sitotoksik ödemde ise hücre hasarı sonucu sıvının hücre içine girişi sözkonusudur. Yaygın olarak tüm beyin dokusu nöron ve glia hücrelerinde ödem mevcuttur.^{8,17,22,36} BBT'nde ödem düşük dansiteli alan olarak görülür. Neoplazma, infarkt alanı veya serebral absenin etrafında lokal olabileceği gibi Reye sendromu ve hipoksik-iskemik ensefalopatide (HİE) olduğu gibi yaygın da olabilir.¹⁴

Tüm bu mekanizmalar sonucu meydana gelen intrakranial basınç artışı süt çocuklarında kapanmamış suturalar nedeniyle kolayca kompanse edilir. Suturalar kapanmış ise BOS geri emiliminde artış, ventrikül ve major sinusların kollapsı mekanizmaları devreye girer. Ancak belli bir hacimden sonra kompensasyon olası

değildir. Bu aşamada beyin dokusunun herniasyonu ve serebral kan akımının bozulması sözkonusudur.³ Tentoriyal ve foraminal olmak üzere iki tip herniasyon gelişebilir. Tedavi edilmediği takdirde her iki tabloda da ciddi beyin sapı hasarı ve kardiyopulmoner kollaps sonucu ölüm meydana gelir.¹⁴

Tentoriyal herniasyon: Orta beyin ve uncusun tentoryumdan herniasyonu klasik intrakranial basınç artışı bulguları ile birlikte dir. İlerleyici beyin sapı iskemisi gelişir ve genellikle her iki serebral hemisferde de basınç artışı mevcuttur. Süt çocuklarında kuadrigeminal bölgenin bası altında kalması sonucu gözlerde batan güneş manzarası gelişir. Unilateral ptoz ve belirgin proptozis olabilir. Erken evrede hastada bilinç değişiklikleri, Cheyne-Stokes solunumu, hipertonsite ve dekortikasyon rijiditesi vardır. Ortabeyin ve pons basıya uğradığından solunum hızlanır, pupillalar orta hatta fikse olur ve deserebrasyon rijiditesi gelişir. Son dönem medüller dönemdir. Gasp ing tarzında düzensiz solunum, kan basıncında artış, bradikardi, fikse ve dilate pupillalar ve flask paralizi mevcuttur.^{3,14} Asimetrik tentoriyal herniasyonda ipsilateral hemipleji görülebilir.³

Foraminal Herniasyon: Devamlı yüksek basıncın lomber ponksiyon gibi bir girişim sırasında aniden düşmesi sonucu beyin sapı ve serebellar tonsilla foramen magnumdan fıtıklaşır. Bu olay bazen o kadar akut gelişir ki otopside serebellumda oluşan akut nekroz sonucu kopan doku parçaları lomber bölgedeki BOS'nda bulunabilir. Tentoriyal herniasyonda olduğu gibi önce deserebrasyon rijiditesi gelişir. Sonra yerini hipotoni ve flask paraliziye bırakır. Foraminal herniasyonda ölüm kaçınılmazdır.³

Akut Ensefalopati Kliniği

Klasik akut ensefalopati vakalarında nörolojik semptom ve bulguların oluşmasından 1-2 gün önce irritabilite, ateş, huzursuzluk, yorgunluk, isteksizlik ile görülen genel hastalık hali mevcuttur. Klinik tablo konvülsiyon, deserebrasyon ve komadır.⁸

Konvülsiyon

Çocukluk çağı akut ensefalopatisinde en sık görülen klinik tablo konvülsiyondur. Aicardi ve Chevri'nin sınıflamasında çocuklarda status epileptikus nedenleri arasında akut ensefalopati sıklığı % 12'dir.¹ Konvülsiyonun tipi etiolojinin aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Ancak hipoglisemi veya hipokalsemi gibi metabolik bozukluklarda fokal, üniteral temporal loba sınırlı Herpes ensefalitinde ise generalize konvülsiyon görülebileceği unutulmamalıdır. Subtil konvülsiyonlar olabileceği gibi ani göz hareketleri , nistagmus, emme, yalama şeklinde beyin sapı konvülsiyonları da görülebilir. Bu nedenle tüm akut ensefalopati vakalarında EEG gereklidir. Modern yoğun bakım ünitelerinde bu hastalara devamlı EEG monitorizasyonu uygulanmaktadır.^{3,8}

Deserebrasyon

Alt ve üst ekstremitelerde ekstansiyon gelişmesi ile birlikte olan, bilateral serebral kortikal hasar ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik tablodur.²² Çocukta narkoz kazası ve ağır kafa travması dışında deserebrasyon yavaş gelişir. Önce ataksi ve ilerleyici bilinç kaybı vardır. İntrakranial basınç artışı ile birlikte dir. Bazen gelişen hemiparezi nedeni ile farkedilmeyebilir. İleri dönemde asimetrik tonik boyun refleksi belirir. Sırt üstü yatan hastada tonik labirent refleksin aşırı etkisi sonucu opistotonus postürü gelişir. Tablo ilerleyerek beyin ödemeine bağlı foraminal herniasyonla sonuçlanır ve hasta yaşarsa yerini derin hipotoni veya spinal refleks aktivitesine bağlı ileri fleksiyon postürüne bırakabilir. Genellikle bu dönem solunum düzeninin bozulması ve apne ile birlikte dir.^{3,8}

Koma

Koma eski yunanlılar tarafından "derin uyku" olarak tanımlanmıştır. Günümüzde EEG kayıtları ve serebral metabolizma ölçümleri ile bu iki durum birbirinden ayırt edilebilmektedir.¹⁴ Talamus ile pons arasında yer alan retiküler aktivatör sistemin herhangi bir nedenle etkilenmesi bilinç bulanıklığından derin komaya kadar değişebilen bozukluklara yol açar.⁸ Klasik olarak bilinç değişiklikleri letarji, stupor, hafif koma ve derin koma olarak derecelendirilir.^{3,27} Letarji durumunda hasta kolayca uyandırılabilir. Bellek bozukluğu ve dikkat azalması sözkonusudur.

Stupor derin fizyolojik uyku ile uyumludur. Kuvvetli ve tekrarlanan uyarılarla uyandırılabilir. Hafif koma veya semikoma durumunda hasta uyandırılmaz. Ancak anlamsız konuşmalar, ağrılı uyananlara ilkel yanıtlar mevcuttur. Derin koma tam bir yanıtızlık durumudur. Hasta hareketsiz, gözleri kapalı olarak yatmaktadır. Anormal solunum ve refleksler mevcuttur.²⁷

Koma spektrumunda yer alan diğer iki durum PVS ve beyin ölümüdür. PVS sıklıkla kafa travması veya HİE sonrası gelişen geriye dönüşümsüz serebral korteks hasarıdır. En az iki haftalık koma sonrası görülür. Yarı uyanıklık durumu sözkonusudur. Hasta gözlerini açar, ancak bilinç normale dönmez. Beyin sapı fonksiyonları korunmuştur. Yeterli gıda ve suportif bakım sağlanırsa uzun süre bu durumda yaşarlar.^{9,13,27,72} Beyin ölümünde ise kortikal, subkortikal ve beyin sapı fonksiyonları tamamen bozulmuştur. Pulmoner ve kardiyak fonksiyonlar dış yardımlar ile sürdürülebilmektedir. Beyin ölümünün kesin tanısı deontolojik, etik ve legal açıdan önemli bir sorundur. Bu amaçla klinik ve laboratuvar kriterleri kullanılır. Kesin tanıda elektroserebral sessizlik denilen izoelektrik EEG eldesi, uyarılmış işitsel beyin sapı potansiyellerinin kaydedilememesi ve serebral kan akımının ölçülememesi gerekmektedir.^{4,14}

Koma çocuklarda erişkinlere göre daha zor tanımlanır ve derecelendirilir. Komanın derecelendirilmesi tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında ve uzun süreli prognozun belirlenmesinde yardımcıdır. Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi bu amaçla Glasgow Koma Skalası kullanılır. İlk olarak erişkinlerde kafa travması ve kardiyak arrest sonucu gelişen koma derecelendirilmesinde kullanılan bu skala daha

sonra çocuklar için modifiye edilmiştir.^{73,78} (Tablo 3)

Tablo 3. Erişkin ve Pediatrik Glasgow Koma Skalası

Erişkin skalası ⁷⁸		Pediatrik skala ⁷³	
Göz Açma			
Spontan	4	Erişkindeki gibi	
Konuşma ile	3		
Ağrı ile	2		
Hiçbiri	1		
Verbal Yanıt			
Bilinçli	5	Bilinçli	5
Konfüze	4	Kelimeler	4
Anlamsız kelimeler	3	Vokal sesler	3
Anlamsız sesler	2	Bağırma	2
Hiçbiri	1	Hiçbiri	1
Motor Yanıt			
Emre uyma	5	Erişkindeki gibi	
Ağrıyı lokalize etme	4		
Ağrıya fleksiyon yanıtı	3		
Ağrıya ekstansiyon yanıtı	2		
Hiçbiri	1		
		Kabul edilebilir skorlar	
		0-6 ay	9
		6-12 ay	11
		1-2 yaş	12
		2-5 yaş	13

Glasgow Koma Skalasının kullanımı bazı durumlarda sakıncalı olmaktadır.

Örneğin fasiyal ödemi olan bir çocukta göz kapalı olacağından spontan açma yanıtı alınamayacaktır. Trakeotomi varlığında veya entübe bir çocukta verbal yanıt yanıltıcı olacaktır.^{8,72} Bu nedenle daha geniş kapsamlı olan Cornell skalası

önerilmektedir. Bu skalada Glasgow Koma Skalasındaki kriterlere ek olarak pupiller reaksiyon, okülocefalik, okülovestibüler, korneal refleksler, solunum tipi, kas tonusu ve derin tendon refleksleri de yer almaktadır. ⁵ Tüm bu skalalara rağmen çok küçük çocuklarda koma tanısı bazen EEG'de klasik nREM trasesinin görülememesi ile konabilmektedir.⁸

Akut Ensefalopatili Çocuğa Yaklaşım

Her klinik işlemde olduğu gibi ilk yapılacak iyi bir anamnez ve fizik muayenedir. Ancak komadaki çocuğun tedavisi de geciktirilmemelidir. Bu nedenle bir yandan anamnez alınırken bir yandan da fizik ve nörolojik muayene ile hasarın derecesi saptanmalı, aynı anda hastanın vital fonksiyonları kontrol altına alınmalıdır. Tablo 4'de yapılacak işlemler ve sırası görülmektedir.

Tablo 4. Komada inisyel işlemler³

<p>I. Vital fonksiyonların kontrolü</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Solunumun sağlanması (entübasyon, respiratör) b. Nabız, ısı, solunum, EKG, EEG monitörlerinin bağlanması c. Kan basıncı sürekli Doppler monitörü ile izlenmeli d. IV kateter veya subklavia kateteri ile dolaşım kontrolü e. Varsa perkütan kafa içi basınç kontrol aleti uygulanmalı f. Laboratuvar için kan alınmalı <p>II. Glasgow Koma Skalası</p> <p>III. Anamnez tamamlanır</p> <p>IV. Fizik ve Nörolojik Muayene</p> <p>V. Ayırıcı Tanı</p>
--

Anamnez ve Fizik Muayene

Ensefalopati öncesi olaylar hakkında alınacak ayrıntılı anamnez ayırıcı tanıda yardımcı olacak, laboratuvar tetkiklerini ve tedavi girişimlerini yönlendirecektir. Kardiorespiratuar arrest veya trafik kazası gibi durumlarda koma nedeni anamnez ile öğrenilebilir. Koma süresi de etiolojinin aydınlatılmasında önemlidir. Ani gelişen bilinç kaybı serebrovasküler olayı veya konvülziyonu akla getirirken, saatler ve günler içinde gelişen komada metabolik bozukluklar, yer kaplayıcı lezyonlar veya infeksiyon hastalıkları düşünülmelidir. Her hastada ilaç alımı ve travma anamnezi ısrarla araştırılmalıdır. Diabetes mellitus, konjenital kalp hastalığı gibi önceden var olan hastalıklar özgeçmişte sorulmalıdır. Bununla birlikte akut ensefalopati olgularının büyük bir kısmında etioloji anamnez ile belirlenemez.⁸

Fizik muayene resüsitasyon çalışmaları sırasında, kısa zamanda en fazla bilgiyi elde edecek şekilde yapılmalıdır. Travma olasılığında muayene sırasında boyun hareketleri en aza indirilmelidir.²⁷ Yüksek ateş infeksiyon delili olabileceği gibi salisilat intoksikasyonunda ve pons infarktında da görülebilir.²⁷ Hipotermi ise barbitürat intoksikasyonu ve hipotalamus lezyonlarında olabilir.⁸ Solunum sayısında artış solunum yolu infeksiyonuna bağlı olabileceği gibi Leigh ensefalopatisi, Reye Sendromu, salisilat intoksikasyonu, organik asidüri ve aminoasidürilerde görülen metabolik asidoza bağlı olabilir.^{8,27} Nefes alkol, keton ve foetor hepaticus açısından değerlendirilmelidir. Ciltte herpetik lezyonların varlığı sıklıkla pnömoni veya menenjit gibi hastalıklarda görülen bir stres yanıtıdır ve her zaman Herpes ensefalitini işaret etmeyebilir. Deride

peteşi, purpura varlığı vaskülitini akla getirmeli ve acil müdahale gerekeceği unutulmamalıdır. Deri, müköz membranlar, kranium travma izleri açısından incelenmeli, kulak ve burun kan veya BOS sızıntısı yönünden değerlendirilmelidir. Ense sertliği infeksiyöz veya inflamatuvar olaya bağlı meningeal irritasyonu düşündürür.^{8,14,27} Ayrıntılı fizik muayene hasta stabilize olduktan sonra tekrarlanmalıdır.

Nörolojik Muayene:

Glasgow Koma skorunun (GKS) saptanmasından sonra hastanın kas tonusu, kemik veter refleksi değerlendirilmelidir. Serebral hemisferlerde kortikal, subkortikal motor merkezleri etkileyen yapısal lezyonlarda kontrilateralde hemiparezi ve hemifasiyal tutulum saptanır. Kemik veter reflekslerinde artış klasik olarak üst motor nöron lezyonunu göstermekle birlikte akut dönemde genellikle refleksler alınmaz. Benzer şekilde Babinski patolojik refleksi de görülmeyebilir.²⁷

Hastanın postürü de fonksiyon bozukluğunun derecesinin saptanmasında yardımcıdır. Üst ekstremitelerde fleksiyon, alt ekstremitelerde ekstansiyon dekortike postür olarak adlandırılır ve kortikal, subkortikal fonksiyon bozukluğunu gösterir. Her iki ekstremitede ekstansiyon gelişmesi bilateral kortikal tutulum ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğu bulgusudur. Deserebrasyon rijiditesi olarak adlandırılan bu tablo arka çukurda intrakranial basınç artışı ile birliktedir. Ayrıca ciddi metabolik hastalıklarda ve HİE olgularında da görülebilir. Tam motor yanıtsızlık ve hipotoni

ile karakterize flask paralizi ise kortikal ve beyin sapı fonksiyon bozukluklarında görülür. Spinal şokta da buna benzer bir postür oluşur. Tek hareket ağırlı uyarana karşı gelişen ve spinal refleks aktivitesine bağlanan fleksiyon yanıtıdır.¹⁴

Akut ensefalopati tablosundaki her vakada optik disk mutlaka incelenmelidir. Artmış intrakranial basınç bulgusu olan papilla ödemi bu klinik tabloyu gösteren hastaların ancak yarısında saptanmaktadır. Hidrosefali gelişen çocukların ise sadece % 17'sinde gösterilebilmiştir.⁸ Papilla ödeminin günler, haftalar süren intrakranial basınç artışı bulgusu olduğu ileri sürülmektedir.²⁷ Optik disk sınırlarının silikleşmesi ve disk hiperemisi daha erken gelişen bulgulardır. İlerlemiş vakalarda belirgin disk ödemi ve retinada alev tarzı kanamalar saptanır. Retinal kanamalar aynı zamanda hızla yükselen intrakranial basınç bulgusudur.²⁷ Preretinal kanamaların varlığı ise hırpalanmış çocuk sendromunu düşündürmelidir.

Göz muayenesi sırasında beyin sapı reflekslerinin de kontrolü gerekmektedir:

1. *Pupilla reaksiyonu:* Kuvvetli ışıkta pupillalarda daralma oluşursa II ve III üncü kafa çiftleri sağlam demektir. Dilate ve ışığa yanıtızsız pupillalar kötü prognoz bulgusudur. Tek taraflı dilate ve fikse pupilla, III üncü kafa çiftinin (n.oculomotorius) beyin sapından çıkış yerinde ipsilateral temporal lobun herniasyonu sonucu hasara uğradığını gösterir.²⁷ Bilateral fikse ve dilate pupillalarda göz hareketlerinde bozukluk yoksa hipoksik iskemik olaylar, kafa travmaları veya optik sinir lezyonları düşünülmelidir. Hipotermi, barbitürat ve atropin zehirlenmesinde pupillalar aşırı derecede dilatedir, ancak fikse değildir. İleri derecede daralmış pupillalar pons lezyonları, toksik metabolik olaylar ve

opium zehirlenmesinde görülür. Pupillaların dilatasyonu ile birlikte eksternal oftalmopleji de gelişirse intrakranial basınç artışı düşünülmelidir.¹³

2. *Kornea reaksiyonu:* V-VII refleks arkının durumunu gösterir. Su damlası ile yapılması tekrarlanan muayenelerin korneada hasar yapmasını önleyecektir. El çırpma sırasında gözlerin kapanması ise VIII-V arkının normal olduğunu gösterir.²⁸
3. *Oküloşefalik yanıt: (Taş bebek, Doll's eye fenomeni)* III, VI ve VIII inci sinirler normal ise baş hızla sağa veya sola çevrildiğinde gözler bu hareketi izlemez. Bu refleks yenidoğanda serebral hemisferlerin disfonksiyonu nedeni ile fizyolojik olarak alınır. Komadaki hastada beyin sapı fonksiyon bozukluğu varsa başın döndüğü yönün aksine geçici göz kayması olur.^{3,27}
4. *Okülovestibüler test: (Kalorik test)* Az miktarda soğuk su ile kulak kanalı yıkandığında gözlerde o tarafa vuran nistagmus görülmesi korteks ve beyin sapı fonksiyonlarının normal olduğunu gösterir.^{3,27}

Akut Ensefalopatide Tanısal Yaklaşım

Laboratuvar tetkikleri komanın nedeni hakkında bilgi verebileceği gibi daha ileri incelemelere de öncülük edecektir. Erken dönemde etioloji aydınlatılana kadar hastanın durumunu stabilize edici suportif tedaviyi sağlamak amacıyla asidoz, hipoglisemi, hipoosmolalite gibi metabolik bozuklukların saptanması gerekmektedir.^{8,27}

Rutin incelemeler serum üre, glükoz, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, hemoglobin,

lökosit sayısı ve formülünü içermektedir. Arteriyel kan gazlarının tayini ise yeterli oksijenasyonun ve karbondioksit atılımının sağlayıp sağlanmadığını göstermesi açısından önemlidir.^{8,27} Tablo 5'de akut ensefalopatide yapılacak tetkikler görülmektedir.

Tablo 5. Akut ensefalopati hastada tanı amacı ile yapılacak laboratuvar incelemeleri.⁸

-
- Kan şekeri (Dekstrostix veya plasma glükozu)
 - Kapiller veya arteriyel kan gazları
 - Hemoglobin, lökosit sayımı, lökosit formülü, trombosit
 - Sedimentasyon, eritrosit morfolojisi
 - Koagülasyon testleri
 - Üre ve elektrolitler, kreatinin, osmolalite
 - Kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, bilirubin, transaminazlar, amonyak
 - İdrar incelemesi
 - Tüberkülin testi
 - Kan kültürü, viral seroloji
 - Barteriyel ve viral kültürler (burun, boğaz, idrar, feçes)
 - BOS incelemesi
 - Radyolojik tetkikler (akciğer grafisi, kraniografi)
 - Serum ve idrar aminoasitleri, organik asitleri (şüphe halinde)
 - İdrar porfirinleri
 - Serum ve idrar toksikolojisi (ilaç, ağır metal vb)
 - Mide aspiratının toksikolojik incelemesi
 - Serebral sonografi
 - BBT
 - EEG
-

Tanı yaklaşımında en zor alınan karar lomber ponksiyon yapmaktır. Menenjit olasılığının varlığı ve erken antibiyotik tedavisinin önemi bu girişimin mümkün olan en kısa zamanda yapılmasını gerektirmektedir. Ancak lomber ponksiyon riskli bir girişimdir. Serebral abse veya tüberküloz menenjit gibi intrakranial basıncın arttığı durumlarda herniasyon ve ölüme neden olabilir. Bu nedenle nörolojik muayene sırasında intrakranial basınç artışından şüphelenilirse lomber ponksiyon öncesi BBT çektirilmelidir. Bazı araştırmacılar böyle vakalarda IV olarak mannitol verildikten sonra işlemin yapılması, lomber ponksiyon sırasında en küçük çaplı iğnenin kullanılması, az miktarda sıvı alınması ve servikal vertebraların aşırı fleksiyona zorlanmaması gibi önlemler önermektedirler.^{8,14}

Serebral sonografi ön fontaneli henüz kapanmamış süt çocuklarında intrakranial yapıların incelenmesinde yararlı, invazif olmayan bir yöntemdir. Bu şekilde kanama, ventriküler dilatasyon saptanabilir.⁸

BBT özellikle intrakranial yapısal bozukluklarda olayın yerinin ve yayılımının belirlenmesinde önemlidir. Tüm akut ensefalopati vakalarında erken dönemde rutin olarak yapılması tanı yaklaşımını kolaylaştıracak ve uygun tedavinin erken başlatılmasını sağlayacaktır.^{8,14}

Konvülziyon vakalarında EEG'nin önemi tartışılmazdır. Ayrıca şüphe edilmeyen konvülziyon durumlarında erken çekilen EEG etkili antikonvülzif tedavinin başlatılmasında yardımcı olacaktır. Akut ensefalopatide EEG'de genellikle yaygın yavaş aktivite paterni vardır. Bu bulgu postiktal dönem, serebral ödem veya yaygın viral, postviral ensefalit ile uyumludur.⁸ Son olarak EEG derin koma ve beyin ölümü

durumunda prognoz tayini açısından önemlidir.⁴

Akut Ensefalopati Tedavisi

Tedavi iki aşamada ele alınmalıdır. Birinci aşama hastanın yaşam fonksiyonlarının idamesini sağlayacak spesifik olmayan girişimlerdir. Bu tedavi hasta ile ilk karşılaşıldığı anda başlatılmalıdır. Öncelikle hava yolu sağlanmalı, sekresyonlar aspire edilmeli, gerekiyorsa hasta entübe edilerek respiratöre bağlanmalıdır. Nörolojik hasarı olan pediatrik hastaların hipoksik ve hiperkarbik oldukları unutulmamalı, nazal veya nazotrakeal yolla oksijen verilmelidir. Hastanın izlenmesi ve tanıya yardımcı olmak için pulse oksimetre ile veya transkütanöz yoldan pO_2 , pCO_2 monitorizasyonu yapılmalıdır.^{27,30}

Tedavinin amacı hasara uğramış beyin dokusuna yeterli perfüzyonun sağlanmasıdır. Bu nedenle damar yolu bulunarak izotonik solüsyonlar verilmelidir. En uygun sıvılar Ringer laktat veya % 0.9 luk sodyum klorür solüsyonlarıdır. Hastanın glükoz gereksiniminin de olabileceği düşünülüyorsa % 5 Dekstrozu solüsyonlar tercih edilmelidir. Hipotonik sıvılar serebral ödemi artırır, hipertonic sıvıların ise kullanımı tartışmalıdır.²⁷

İkinci basamak tedavi ise etiolojiye yönelik spesifik girişimlerdir. Akut ensefalopatide genel tedavi yaklaşımı "Tedavi edilebilecek olanı tedavi etmek" şeklinde özetlenebilir.^{3,8}

Tedavinin 5 ana hedefi vardır:

1. İnfeksiyon tedavisi
2. Konvülziyon tedavisi
3. İntrakranial basınç artışının tedavisi
4. Mikrosirkülasyon bozukluğunun düzeltilmesi
5. Homeostaz kontrolü

1. *İnfeksiyon tedavisi:* Bakteriyel menenjitlerde etken saptanabilmiş ise duyarlı olduğu antibiyotik tedavisi verilmelidir. Ancak kültür sonuçları gelene kadar geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedaviye başlanmalıdır. En ufak bir şüphede antitüberküloz tedavi eklenmelidir. Ender durumlarda intratekal tedavi gerekebilir. Herpes simplex ensefaliti düşünülürse test sonuçlarını beklemeden hemen acyclovir tedavisi başlanmalıdır.^{3,8}
2. *Konvülziyon tedavisi:* Konvülziyon beyin dokusunun oksijen gereksinimi arttıran ve metabolizmasını hızlandıran bir durumdur. Sekonder hipoksik iskemik beyin hasarını önlemek için en kısa zamanda tedavisi gerekmektedir. Konvülziyon sırasında IV damar yolu bulmak sorun olabilir. Bu durumda rektal diazepam ile tedavi başlatılmalıdır. Damar yolu mevcut ise IV diazepam veya klonazepam kullanılır. Diazepamın solunum depresyonu yapıcı etkisi unutulmamalıdır. Hastaların küçük bir bölümü diazepama dirençlidir. Bu olgularda IM Paraldehyd denenebilir. Konvülziyon diazepam ile durursa infüzyon şeklinde

diazepam ile tedaviye devam edilir. 20 dakika ara ile tekrarlanan iki doz diazepamaya yanıt alınmazsa Lidocain denenebilir.³ Devam eden konvülsiyonlarda mannitol, dexamethasone kullanılır. Difenilhidantoin veya kısa etkili thio-barbitürat ve en son olarak narkoz uygulanır.^{3,8}

3. *İntrakranial basınç artışının tedavisi:* Günümüzde geliştirilen modern yöntemler sayesinde intrakranial basınç kolaylıkla ölçülebilmektedir. Normal kişilerde lomber ponksiyon sırasında ölçülen basınç intrakranial basıncı yansıtır. Çocukta kullanılan en güvenilir yöntem fontanel üzerinden perkütan transducer ile veya sabit vidalanabilen "Gaelter manometresi" ile ölçmektir. Normal çocukta 5-8 mmHg olan intrakranial basıncın 15 mmHg'nın üzerine çıkması patolojiktir. 20 mmHg'nın üzerindeki değerlerde acil girişim gerekir, 30 mmHg üzerinde ise serebral dolaşım bozulur. Bugün birçok merkezde özellikle kafa travması sonrası bilinç değişimi gösteren çocuklarda, akut ensefalopati tablosunda olan ve BBT'nde serebral ödem saptanan Herpes simplex ensefaliti, Reye sendromu, HİE vakalarında intrakranial basınç monitorizasyonu uygulanmaktadır.⁸

İntrakranial basınç azaltılmasında kullanılan yöntemler cerrahi ve medikal olmak üzere iki grupta incelenir. Cerrahi yöntemler subdural hematoma, abse gibi yer kaplayıcı lezyonların drenajı, ventriküler sıvı alımı ve şant operasyonlarıdır. Medikal yöntemler ise hiperosmolar ajanlar, steroidler, barbitüratlar, hiperventilasyon ve hipotermi tedavisidir.^{3,8,22,27}

Steroidler: Glükokortikoidlerin intrakranial basıncı azaltmadaki etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemekle birlikte antiinflamatuvar ve immün sistemi deprese edici etkileri ile lizozomal membranları stabilize etmeleri, diğer membranları reaktif oksijen partiküllerinin peroksidasyon etkisinden korumaları, prostaglandin yapımını inhibe etmeleri, endotel geçirgenliğini, BOS yapımını azaltmaları yolu ile etkili oldukları sanılmaktadır.⁸ Vazojenik ödemin kontrolünde daha etkilidirler. Viral ensefalitlerde kullanımları immün sistemi deprese edici etkileri nedeni ile tartışmalıdır. Yenidoğan dönemi dışında hiperosmolar tedavi ile birlikte kullanılabilir. Aniden kesilmesi rebound ödem ve pseudotümör serebri tablosuna neden olabilir.⁸

Hiperosmolar ajanlar: En sık kullanılan mannitoldür. Bu osmotik diüretik madde damar içinde kalarak osmolaliteyi artırır ve beyinden sıvıyı çeker. Böbrekleri fonksiyone eden ve dehidratasyonu olmayan olgularda kullanılmalıdır. Normal çocukta 20 dakikada diürez oluşur, beraberinde elektrolit kaybı da olur.⁸ Mannitol kullanımında özen gösterilecek bir diğer nokta ise kan-beyin bariyerinin bozulmamış olmasıdır. Aksi halde hızla ödem alanına yayılır ve etkisi sona erer. Beraberinde diüretikler (Furosemide) de kullanılabilir.^{8,22}

Barbitüratlar: Serebral metabolizmayı ve kan akımını azaltırlar. Genellikle dexamethasone, mannitol ve hiperventilasyon tedavisine dirençli olgularda kullanılır. Kullanımı sırasında yoğun bakım koşulları, EEG monitorizasyonu ve serum barbitürat düzeylerinin tayini gerekmektedir.⁸

Hiperventilasyon: İntrakranial basıncın tedavisinde kullanılan en yararlı ve en kolay yöntemdir. Hipoksi ve CO₂ birikimini önleyerek serebral kan akımını dramatik olarak azaltır. Ancak kontrolsüz olarak yapılırsa serebral perfüzyon iskemi düzeylerine inebilir. İdeali pCO₂'i 25-27 mmHg'ya indirmektir. Diğer bir sorun ise saatler içinde beyin pCO₂ düzeyinin yeniden ayarlanması ve intrakranial basıncın tekrar yükselmesidir. Diğer yöntemler ile birlikte kullanılabilir.^{8,22}

Hipotermi: Rutinde önerilmeyen, yoğun bakım koşulları ve entübasyon gerektiren bir yöntemdir.⁸ Hastanın vücut ısısı buz, alkol karışımları uygulanarak 31 °C'a indirilir. Beraberinde barbitürat tedavisi de kullanılmalıdır.²²

4. **Mikrosirkülasyonun düzenlenmesi:** Çocukta çeşitli olaylar serebral kan dolaşımını olumsuz yönde etkileyebilir. Örneğin kafa travması, vasküler hastalıklar, iskemik asidotik beyinde tromboplastin salınımı, hipernatremi, polisitemi, kan kaybı gibi. Tablo 6'da serebral kan dolaşımını bozan durumlar ve tedavi yöntemleri görülmektedir.

Tablo 6. Serebral mikrosirkülasyon bozukluğunun düzeltilme yöntemleri.⁸

A.	Kan basıncının kontrolü - Dopamine
B.	Ciddi hipertansiyon - Nitroprussid, Diazoxide
C.	İntrakranial basınç artışı - Mannitol, Dexamethasone
D.	Hematokritin düşürülmesi - Venoseksiyon veya mannitol
E.	Diğer nedenlere bağlı vizkozite artışının tedavisi
F.	Trombosit agregasyonunun önlenmesi - Aspirin
G.	Aşırı hiperventilasyonun önlenmesi
H.	Vazodilatatör olarak farmakolojik dozda steroid kullanımı
I.	Endotelyal birleşme yerlerinin yapışması - Dexamethasone
J.	DIC - Heparin
K.	Cerrahi anastomozlar

Son yıllarda özellikle kardiorespiratuar arrest sonrası gelişen beyin hasarının önlenmesi için değişik yöntemler denenmektedir. Bunlardan biri olan hipotermi olay öncesi uygulandığında serebral metabolizmayı azaltarak hasarı önler. Ancak olay sonrası kullanımı hakkında yeterli bilgi yoktur. Çocuklarda kontrolsüz hipotermi soğuk hasarına bağlı asidoz, hipoglisemi ve DIC'a neden olabilir.⁸ Barbitüratların fokal iskemide hasarı azaltıldığı ancak global iskemide etkili olmadığı bildirilmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin deney hayvanlarında iskemi sırasında oluşan patolojik olayları değiştirdiği saptanmıştır. Ancak bu konuda henüz yeterince çalışma yapılmamıştır.^{8,17} Benzer şekilde reaktif oksijen partikülleri antagonistleri, glutamat antagonistleri, indometasin ve beyin kan akımı düzenleyicileri de henüz deneme aşamasındadır.¹⁷

5. *Homeostaz kontrolü:* Akut ensefalopatide hipotalamusda yer alan osmo ve glukoreseptörlerin ve beyin sapında yer alan efektör sistemlerin etkilenmesi ile kan volümü, glukoz, vücut ısı, arteriyel ve venöz kan basıncı ve solunum kontrolünde bozukluklar meydana gelebilir. Bu bozukluklar zamanında saptanırsa kolaylıkla düzeltilebilir.^{3,8}

Hipokalsemi: Akut hastalık stresi sırasında özellikle ufak süt çocuklarında sık görülen bir bozukluktur. Tedavide kalsiyumun IV boluslarla verilmesi yerine dekstroz veya mineral kokteyl sıvıları içinde infüzyon şeklinde verilmesi daha uygundur.⁸

Hipoglisemi- Hiperglisemi: MSS'nin akut hastalıklarında erken dönemde strese bağlı olarak sıklıkla hiperglisemi görülür. Konvülsiyonlar ve intrakranial basınç artışı da kan şekerini diyabetik düzeylere yükseltebilir. "Serebral diyabet"li çocuklarda artmış insülin duyarlılığı da olduğundan insülin verilecek olgularda dikkatli olmak gerekir. Hipoglisemi ise tek başına beyin hasarı nedenidir. Akut ensefalopati olgularında 4-6 saatte bir kan glukoz düzeyinin tayini ve hipogliseminin gecikmeden düzeltilmesi önerilir.^{8,27}

Hiponatremi: Asfiksi, kafa travması ve menenjit gibi intrakranial basınç artışı ile birlikte olan durumlarda uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanması sonucu gelişir. 3. ventrikülün genişlemesi, hipotalamusun çekilmesi veya hipotalamusdaki osmoreseptörler ile efektör merkezler arasındaki ilişkinin bozulmasına bağlı olarak düşük plazma osmolalitesine rağmen ADH salgılanması devam eder. Gerçek uygunsuz ADH salgılanmasında elektrolit

kaybından çok su intoksikasyonu vardır. Bu nedenle hipertonic solüsyonlar kullanılmamalı ve derhal sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Mannitol veya düşük sodyumlu sıvıların kullanılması sonucu gelişen hiponatremide ise en uygun sıvı % 0.9 luk sodyum klorürdür.⁸

Hipernatremi: Akut olarak geliştiğinde vücut suyunun kaybı ve asidoz nedeni ile vizkozite artışına ve trombozlara neden olur. Bu nedenle öncelikle plazma genişleticileri veya izotonik sodyum klorür solüsyonu ile dolaşımın düzeltilmesi gerekir. Tedavi sırasında kan ile BOS arasındaki osmolalite farkının 6 miliosmolü geçmemesine dikkat edilmelidir.⁸

Asit-baz dengesi: Metabolik asidoz Reye sendromu, hipernatremi, üremi, diyabet, organik asidüri, aminoasidüri, hipoksik-iskemik olaylar gibi akut ensefalopati tablosu yapan durumların komplikasyonudur. Tedavide bikarbonat kullanılır.^{8,27}

Kan basıncı kontrolü: Hipertansiyon intrakranial basınç artışı, HÜS, trisiklik antidepressan intoksikasyonu ve sıvı yüklenmesi durumlarında görülür. Tedavide diazoxide veya hydalazine kullanılabilir. İntrakranial basınç artışında serebral perfüzyon basıncını korumak amacı ile gelişen kompensatuar hipertansiyonda (Cushing etkisi) kan basıncının düşürülmemesi gerektiği unutulmamalıdır.¹⁴

Kardiak ritim bozuklukları: İntrakranial basınç artışı ile birlikte bradikardi görülürse de aynı durumda taşikardi veya sinüsal aritmilerde söz konusu olabilir.⁸

Solunum kontrolü ile ilgili bozukluklar: Akut ensefalopatili tüm çocuklarda yakın kan gazı kontrolü şarttır. Solunum sayısının azalması foraminal herniasyonun

ilk bulgusudur. Tentoriyal herniasyonda ise hiperventilasyon siktir (Cheyne-Stockes solunumu). Akut ensefalopatili hastada artmış otonomik aktivite pulmoner ödeme neden olur ve intrakranial basıncın azaltılması pulmoner ödemi de azaltır. Tedavide hiperventilasyon ve IV furosemide etkilidir.⁸

Akut gastrik erozyonlar: Vagal aktivitenin artması sonucu salgılanan hidroklorik asit midede akut erozyonlara neden olur ve gastrointestinal kanamalar görülebilir. Tedavide IV cimetidine önerilir.⁸

Akut ensefalopati olgularında bu tedavilerin yanısıra deformite ve skar gelişmesini önlemek için sık pozisyon değişimi, oral hijyen ve göz bakımı, beslenme durumunun kontrolü, mesane boşaltımı, ciddi konstipasyon ve iç organ harabiyetlerinin tedavisi de gerekmektedir.^{8,27}

Akut Ensefalopatide Prognoz

Prognoz akut ensefalopatiye neden olan etiolojik ajan, tanı ve tedavi arasındaki süre, tedavinin uygulanmasındaki hız ve etkinlik gibi faktörlere bağlıdır. Prognozu etkileyen en önemli faktör semptomların ortaya çıkışı ile tedavinin başlatılması arasındaki zamandır. Bu süre uzadıkça sekel oranı artmaktadır.^{8,30} Yapılan klinik çalışmalar koma süresi ne kadar uzarsa prognozun o kadar kötü olduğunu göstermektedir.^{14,27}

Etioloji de komanın prognozunda önemlidir. Genelde hipoksik iskemik olayların prognozu çok kötüdür.^{8,30} Çocuklarda beyin ölümünün nedenleri arasında hipoksik

iskemik olaylar % 41 ile birinci sırada yer almaktadır. Bu vakaların yarısı kardiyak arrest sonucu kısa sürede kaybedilirler.⁴ Buna karşılık menenjit vakaları hidrosefali, subdural effüzyon ve hemipleji ile komplike bile olsalar prognoz genelde iyidir.^{8,14} Akut ensefalit vakalarında ise mortalite % 3.8 - 28, beyin hasarı % 18-28 olarak bildirilmektedir.^{7,82}

Hasta yaşı da prognozda önemli bir faktördür. Özellikle kafa travması sonrası çocuklarda prognoz aynı tablodaki erişkinlere oranla daha iyidir.⁸ Flask paralizi, bilateral fikse ve dilate pupillalar ve göz hareketlerinin olmaması durumunda bile % 43 oranında orta derecede sekelli iyileşme bildirilmektedir. Bu çelişki çocukta kafa travması sonrası sıklıkla serebral ödem gelişirken, erişkinde kitle lezyonlarının olması ile açıklanmaktadır.⁴ Bir diğer varsayım ise beyin dokusunun gelişiminin farklı evrelerinde bir çok dış uyarıya dirençli olduğudur.⁹

Akut ensefalopati vakalarında erken ve uygun tedavi, yoğun bakım koşullarının sağlanması ve monitorizasyon ile prognoz birçok durumda yüz güldürücü olmaktadır.⁸ Ancak prognoz yalnız mortalite ile değil, yaşayanların nörolojik fonksiyonlarının kalitesi ile de ölçülmektedir. Günümüzde akut ensefalopati çocuklarda ciddi sakatlık nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında prognoz ile ilgili en geniş çalışma Seshia ve arkadaşlarının 177 vakalık serileridir. Bu çalışmada sekelsiz iyileşme % 48, sekelli iyileşme % 22 ve ölüm % 30 olarak bildirilmektedir.⁷¹ Diğer bir araştırmada ise deserebrasyon ile gelenlerin % 31 i koma ile gelenlerin % 27 si, status epilepticus ile gelenlerin ise % 8 i ölümlerine ciddi sekelle iyileşme bu gruplar için sırasıyla % 20, % 15 ve % 19 olarak saptanmıştır.⁸

Sekelli iyileşme oranları erken pediatrik rehabilitasyon ve suportif bakımın bu hastalarda ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Akut ensefalopati tablosundan çıkan bir hastada uzun süreli prognozun belirlenmesi ve rehabilitasyon programının saptanması için EEG, serebral kan akımının ölçülmesi, Glasgow Koma Skalası, görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyarılmış beyin sapı potansiyellerinin tayini gibi tetkikler yapılmalıdır.⁸

Bu ciddi hastalığın prognozunun yalnızca hasta ve ailesini değil sosyal ve ekonomik açıdan tüm toplumu ilgilendirdiği unutulmamalıdır.

NÖRON - SPESİFİK ENOLAZ

NSE intrasitoplazmik glikolitik bir enzim olan enolazın nöronal formudur.

Beyin dokusunun protein içeriği ilk kez Moore ve arkadaşları tarafından araştırılmış ve yüksek asidik proteinlerin varlığı gösterilmiştir. Sinir dokusu dışında bulunmadığı saptanan ve saflaştırılarak elde edilen bu iki proteine 14-3-2 ve S-100 proteinleri adı verilmiştir.⁵³ Daha sonraki çalışmalarda 14-3-2 proteininin nöron, S-100'ün ise glia hücrelerine özgü olduğu gösterilmiş ve enolaz aktivitesi olan 14-3-2 proteini nöron spesifik protein (NSP), nöron - spesifik enolaz (NSE) adları ile anılmaya başlanmıştır.^{11,12,42,59}

Enolaz (E.C.4.2.1.11 veya 2 - phospho - D- glycerate hydrolase) glikolitik siklusda 2 - fosfogliseratın fosfoenol piruvata değişimini sağlayan enzimdir. Bu aşama glikolizin ikinci ve son ATP oluşturan basamağıdır. Yüksek enerjili fosfat bağı içeren fosfoenol

piruvatın olduğu bu reaksiyonda hız sınırlaması yoktur.⁶⁹ Diğer glikolitik enzimlerde (aldolaz, heksokinaz) olduğu gibi enolazın da izoenzimleri vardır. Her biri dimer olan bu izoenzimler birbirlerinden yapısal, fonksiyonel ve immünolojik olarak farklılık gösteren ve ayrı genlerin ürünü olan 3 subünitten oluşmaktadır: α, β, τ (alfa, beta, gamma).^{42,43,44} Karaciğer, böbrek, dalak, yağ dokusu ve eritrosit gibi memeli dokularında yaygın olarak bulunan izoenzim $\alpha\alpha$ veya diğer adıyla non-nöronal enolazdır (NNE)^{42,44}. $\beta\beta$ enolaz iskelet kasında, $\alpha\beta$ enolaz ise kalp kasında bulunmaktadır.^{33,61} Beyin dokusunda 3 ayrı enolaz enzimi mevcuttur: $\alpha\alpha$, $\alpha\tau$ ve $\tau\tau$ ^{42,44}. $\alpha\alpha$ veya NNE'in astrosit, ependimal hücreler, Schwann hücreleri, araknoidal epitel hücreleri gibi glia hücrelerinde, $\tau\tau$ veya NSE'in nöronlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirlenmiştir.^{63,66} Hibrid enolaz olarak adlandırılan $\alpha\tau$ izoenzimi bazı araştırmacılar tarafından doku homojenizasyonu sırasında oluşan bir artefakt olarak açıklanmakta ise de nöronal farklılaşma sırasında $\alpha\alpha$ izoenziminden $\tau\tau$ 'ya geçiş sırasında oluşan bir ara form olduğu görüşü daha fazla desteklenmektedir.^{43,44,47,59,66,68}

NSE, NNE'dan molekül ağırlığı (78000 ve 87000), izoelektrik nokta (4,7 ve 5,9) ve elektroforetik mobilite yönünden farklılık gösterir.^{42,44} Ancak bu iki izoenzim arasındaki en büyük fark iki ayrı genin ürünü olmalarıdır.⁴⁴ Enzim kinetiği açısından NSE'in diğer enolazlara bir üstünlüğü yoktur. NSE kofaktör olan magnezyuma daha yüksek affinite gösterir.⁴⁴ Klorür ve bromür gibi halojenlerin inaktive edici etkisine NNE'dan daha az duyarlıdır.⁴³ Nöronal depolarizasyon sırasında sodyum girişi ekstrasellüler klorun hücre içine alımı ile sonuçlanır. Tekrarlayan

depolarizasyonlar sırasında klor yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve bu şartlar altında glikolizin devamı ve gerekli enerjinin sağlanması ancak yüksek klor düzeylerinde de etkinliğini sürdürebilen bir enzim ile yani NSE ile olasıdır.^{23,69} Ayrıca NSE 50°C gibi ısı derecelerine ve yüksek üre konsantrasyonlarına daha dirençlidir.⁴³

NSE'in nöron sitoplazma ortamına en iyi uyum sağlayan enolaz olması, nöronal farklılaşmanın işareti olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de fetus beyinde saptanan enolaz NNE'dir.⁴⁷ Nörogenesisin başlaması ile birlikte NSE belirlemeye başlar, farklılaşma süresince NSE titreleri giderek artar, NNE ise azalarak doğumda erişkin düzeylerine iner.^{11,12,47,67,68} Yapılan çalışmalar nöronlarda α dan τ subünitine geçişin sinir hücresinin nihai fonksiyonel farklılaşması ve aktivitesi ile sıkı sıkıya bağlantılı olduğunu ve nöronlarda aktivitenin başlaması ile artan klor düzeylerinin bu geçişi provoke ettiğini göstermektedir.^{47,68}

NSE beyin total eriyebilen proteininin % 0.4-2.2'sini oluşturmaktadır. Glial hücrelerin NSE içermediği ve bu hücrelerin beyin sitoplazma hacminin yarısını oluşturduğu göz önüne alınırsa nöral sitoplazmadaki eriyen proteinlerin oldukça önemli bir kısmının NSE olduğu ortaya çıkmaktadır.⁴⁹

NSE tayininde direkt ve indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Direkt yöntem enzimatik immünoassay, indirekt yöntemler immünositokimyasal ve elektronmikroskopik boyanma, elektroforez, ultramikrobiolüminesans, spektrofotometri ve radyoimmünoassay (RIA) dir. RIA ile NSE'ı pikogram düzeylerinde doku ekstratlarında, serum veya BOS'nda saptamak olasıdır. Anti NSE serumu beyin diğer doku antijenleri ile veya NNE ile reaksiyona girmez.^{31,43,57}

Bu yöntem ile çeşitli dokularda saptanan NSE düzeyleri Tablo 7'de görülmektedir.⁴⁹

Tablo 7. Çeşitli insan dokularında NSE düzeyleri⁴⁹

Dokular	ng NSE/mg eriyebilen protein
Beyin (fare ve insan)	4000 - 21000
Periferik Sinir Sistemi	200 - 1200
Adrenal medulla	900
Pineal bez	8500
Hipofiz	
ön	1300
Arka	3400
Karaciğer	< 10
Kas	< 10
Serum (insan)	4 - 12
BOS (insan)	1 - 3

En yüksek NSE düzeyleri beyin dokusunda saptanmaktadır. Nöronlarda NSE soma, akson ve dendritlerin sitoplazmalarında yaygın olup nükleoplazmada yoktur. Aynı şekilde Golgi aparatında da bulunmaz.^{63,67,68,81} Ara düzeyler periferik sinir sistemi ve nöroendokrin bezlerde, düşük düzeyler ise karaciğer, kas, serum, BOS gibi sinir dışı dokularda görülmektedir. Adrenal, hipofiz ve pineal bez gibi birçok endokrin bezde yüksek oranlarda NSE içermektedir.^{65,66} Bu dokulardaki NSE içeriği bu bezlerde yer alan nöroendokrin hücre topluluklarına bağlıdır. Paronöral veya APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) hücreleri olarak adlandırılan bu hücreler arasında pinealositler, tiroidin parafoliküler hücreleri, adrenal medulla kromaffin hücreleri, pankreas Langerhans adacık hücreleri, akciğerin nöroendokrin hücreleri, pituitar glandüler hücreler ve derinin Merkel hücreleri de yer almaktadır ve yüksek

oranlarda NSE içerdikleri gösterilmiştir.^{43,44,45,49,61,65,66} Sinir dokusu dışında kalan bir çok dokuda da düşük düzeylerde NSE bulunduğu belirlenmiştir. NSE lenfositlerde, iç organların düz kas hücrelerinde, böbreğin jukstaglomerüler aparatında, kalp ileti sisteminde, akciğer bronşial epitel hücreleri ve tip II pnömositlerde de saptanmıştır. Bu düzeyler büyük olasılıkla intrinsek innervasyona bağlıdır.²³ Yine trombositlerde beyin dokusundan düşük ancak periferik sinir dışı dokulardan 20-30 kat daha yüksek düzeylerde NSE saptanmıştır. Kromatografik incelemelerde trombositlerde ve periferik dokularda saptanan NSE'nin büyük oranda $\alpha\tau$ (hibrid) izoenziminden oluştuğu gösterilmiştir.⁴⁶

NSE'nin Klinik Uygulamada Kullanımı

NSE nöronlar dışında nöroendokrin ve paranöral hücrelerde de bulunan bir enzimdir. Bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerin de NSE'dan zengin olduğu gösterilmiştir.^{23,77} Glioblastoma, astrositoma, ependimoma, oligodendroglioma, medulloblastoma gibi beyin tümörleri, nöroblastoma, ganglionöroma, feokromositoma, medüller tiroid karsinoması, küçük hücreli akciğer karsinoması gibi APUD hücrelerinden kaynaklanan tümör dokularında yüksek NSE düzeyleri saptanmaktadır.^{10,39,77,84} Serum NSE düzeylerinin tayini özellikle küçük hücreli akciğer kanseri ve pediatrik nöroblastomada klinik seyrin izlenmesi, relapsın saptanması, evreleme ve tedavinin monitorizasyonunda önemlidir. Hastalığın erken tanısında işaretleyici (marker) olarak kullanılamaz.^{2,10,20,79} Küçük hücreli akciğer kanserli

hastaların % 87-90 ında NSE düzeyleri çok yüksek bulunurken, remisyonda normale dönmekte, relapsta ise tekrar yükselmektedir.^{2,10} Pediatrik nöroblastomada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Evre IV vakalarının % 98'inde NSE yüksektir. ^{28,79,84,85} Serum NSE düzeyleri nöroblastomayı Wilms tümöründen ayırmada da yardımcıdır.²⁸

NSE'in nöron ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda bulunması, nöronal farklılaşmada önemli olması, düzeylerinin RIA gibi kolay yöntemlerle serum ve BOS gibi biyolojik sıvılarda ölçülebilmesi bu hücreleri ilgilendiren ve metabolizma artışı ile karakterize hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabilir bir işaretleyici olabileceğini düşündürmüştür.^{47,49} Alzheimer, Huntington hastalığı, senil demans gibi nöron ölümünün olduğunun bilindiği hastalıklarda BOS ve serumda NSE düzeyi artışı saptanmıştır.⁴³ Ancak uzun seyirli nörolojik hastalıklarda artmış BOS NSE düzeylerini yorumlamak zordur. Dejeneratif nörolojik hastalığın seyri sırasında nöron yıkılımının ne zaman oluşacağı bilinmemektedir. Nöronal yıkım ve bunu izleyen NSE artışı klinik semptomların ortaya çıkışından önce olabilir ve artmış NSE düzeylerini göstermek için BOS örneklerini gecikmiş olarak alıyor olabiliriz.⁴⁹ Nitekim Alzheimer olgularında hastalığın başlangıcında BOS NSE'ı artmış olarak bulunurken ilerlemiş olgularda nöronal aktivitenin azalması sonucu NSE düzeyleri normalin de altına inmektedir.¹⁵ Benzer sonuçlar Huntington hastalığında da elde edilmiştir.⁴⁸

Deneysel çalışmalarda iskemik nöronların immünoperoksidaz PAP boyama tekniği ile NSE' dan fakir boyanma gösterdikleri saptanmış , farelerde bilirubin ensefalopatisinde nöron hasarı ile serum ve BOS NSE düzeylerindeki artışın uyumlu

olduğu belirlenmiştir.^{63,70} Yine hayvan deneylerinde arteriyel oklüzyona bağlı olarak gelişen global serebral iskemide BOS'nda çok yüksek NSE düzeyleri saptanmış ve nöronal hasar derecesi ile uyumlu bulunmuştur.^{74,75}

Kafa travması ve serebrovasküler atak, subaraknoidal hemoraji ensefalit, menenjit, periferik nöropati gibi klinik seyrin daha iyi izlenebildiği akut MSS hastalıkları sırasında da BOS NSE düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.^{6,16,26,40,52,58,62,64} Nörolojik bulgular ve BOS NSE düzeyi arasında ilişki olduğu belirlenmiş, kötü prognozlu vakalarda erken dönemde yüksek BOS NSE düzeyleri saptanmıştır.^{26,40,55,58} Serebrovasküler atak vakalarında BBT'nde belirlenen infarkt hacmi ile BOS NSE düzeyindeki artışın uyumlu olduğu da gösterilmiştir.^{26,58}

Nöron hasarının tayini ve prognozun belirlenmesinde enolaz ile MSS'nde yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bilinen aldolaz, piruvat kinaz, laktat dehidrogenaz ve kreatin fosfokinaz gibi enzimler karşılaştırılmış ve en duyarlı enzimin NSE olduğu belirlenmiştir.^{16,62}

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyofizik Anabilim Dalında Eylül 1992, Haziran 1993 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çocuk Hastalıkları Acil polikliniğine konvülziyon, koma ve deserebrasyon bulguları veya bunların kombinasyonu ile başvuran ve akut ensefalopati ön tanısı ile Acil servise yatırılan 4 ay - 13 yaş arası 26 hasta çalışmaya alındı. Tüm vakalarda değişik derecede bilinç değişikliğinin varlığına, hastaneye gelişte Glasgow Koma Skalasının uygulanmış olmasına ve meningeal infeksiyon ayırıcı tanısı için ilk 24 saatte lomber ponksiyon yapılmış olmasına dikkat edildi.

Yukarıdaki tarihler arasında merkezimize çeşitli yakınmalar ile başvuran, akut ensefalopati vakalarıyla yaklaşık olarak aynı yaş grubunda (4 ay - 11 yaş) olup, MSS infeksiyonu ayırıcı tanısına gidebilmek için lomber ponksiyon yapılan ve infeksiyon bulguları saptanmayan 30 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol vakalarının bilinç değişikliği ve konvülziyonlarının olmamasına, metabolik ve nörolojik bozukluklarının bulunmamasına dikkat edildi.

Tüm vakalarda acil tedavi yaklaşımı ve vital bulguların stabilizasyonunu takiben anne, baba veya yakınlarından ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayene ve nörolojik değerlendirme yapıldı. Özellikle merkezimize başvurmadan önceki yakınmaların süresi, başvuru öncesi bilinç durumu, konvülsiyonların varlığı, tipi ve süresi, öz ve soygeçmiş ayrıntılı olarak araştırıldı. Vital bulgular, (vücut ısısı, nabız, kan basıncı, solunum sayısı ve ritmi), anormal fizik muayene bulguları kaydedildi. Nörolojik muayenede özellikle bilinç durumunun değerlendirilmesi üzerinde duruldu ve bu amaçla çocuklar için modifiye edilmiş Glasgow Koma Skalası kullanıldı (Tablo 3).

Vakaların hepsinde ilk başvuruda tam kan sayımı, serum glükoz, üre, elektrolit ve kalsiyum değerleri tayin edildi. Ayrıca izlem sırasında bu değerler gereğinde tekrar edildi. Etiolojik nedeni saptamak amacı ile kan gazları, pH ve bikarbonat, serum kreatinin, transaminazlar, amonyak değerleri, koagülasyon testleri, C-reaktif protein, sedimentasyon, hemokültür, idrar ve dışkı kültürü, akciğer grafisi vb. tetkikler yapıldı. Konvülsiyon geçiren vakalarda EEG incelemesi yapıldı.

Tüm vakalara lomber ponksiyon girişimi öncesi intrakranial basınç artışı yönünden fundoskopik incelemeler yapıldı. Şüpheli vakalarda girişim öncesi bilgisayarlı beyin tomografisi çekildi.

Steril şartlar altında hasta oturur durumda iken iki yaşından küçük çocuklarda 22 nolu, iki yaşından büyük çocuklarda 20 nolu lomber ponksiyon iğnesi ile L₃-L₄ arasından subaraknoidal aralığa girilerek 2 ml BOS örneği alındı. Girişim yapılan bölge steril gazlı bez ile kapatıldı.

BOS örnekleri renk, "Pandy" miyarı ile reaksiyon, milimetre küpte hücre sayısı ve bu hücrelerin dağılımı, glüköz ve protein yönünden incelendi. Ayrıca bakteriyolojik kültür ve viral tetkikler için bir miktar BOS steril şartlarda saklandı. BOS incelemesinde protein değerinin 45 mg/dl'nin üzerinde olması, milimetreküpte 5-10 hücreden fazla hücrenin saptanması, BOS glüköz değerinin kan glüköz değerinin 2/3 ünden daha düşük olması ve "Pandy" miyarı ile pozitif reaksiyon vermesi gibi bulgular varlığında meningeal infeksiyon tanısına gidildi.

Akut ensefalopati tablosu ile gelen vakalarda BOS incelemesinde artmış protein ve normal glüköz düzeyinin saptanması, mm³ de 5-10'dan fazla lenfosit karakterinde hücrenin görülmesi ve bakteriyolojik kültürlerde etkenin üretilmemesi durumunda akut ensefalit tanısı konularak ayrıntılı virolojik tetkikler yapıldı.

NSE tayini için ayrılan kan örnekleri 20-30 dakika oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra santrifüje edilerek serum kısmı ayrıldı. Hemoliz gösteren örnekler çalışma dışı bırakıldı. Serum ve BOS örnekleri plastik kaplara konarak -20 °C da çalışma anına kadar donduruldu. -20 °C da immünoreaktif NSE'nin 4 yıl stabil kaldığı bildirilmektedir.⁸⁵

Vakalara semptomatik ve etiolojiye yönelik olarak antimikrobiyal, antiödem, antikonvülzif tedaviler uygulandı.

Vakalar hastaneden taburcu olduklarında nörolojik açıdan tekrar değerlendirilerek iyi ve kötü prognoz grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sekelsiz veya hafif nörolojik bozuklukları olan vakalar iyi prognoz grubunda, spastik hemipleji, PVS mental retardasyon gibi nörolojik bozuklukları olan vakalar ve ölen vakalar kötü

prognoz grubunda yer aldılar. Hastalar taburcu olduktan sonra en az 6 ay süre ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişim Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğinde izlendiler.

NSE TAYİNİ:

Serum ve BOS örneklerinde NSE tayini immünoradyometrik test (RIA) kullanılarak yapıldı. Bu amaçla NSE immünoradyometrik tayin kiti (Prolifigen, NSE IRMA, Sweden) kullanıldı. Tüm tayinler çift kontrollü yapıldı.

RIA tekniğinde kullanılan monoklonal antikorlar enzimin τ subünitine bağlandıklarından elde edilen değerler $\alpha\tau$ ve $\tau\tau$ enolaz değerlerini göstermektedir.⁵⁶

NSE tayininde kullanılan kit monoklonal anti NSE antikoruna ile kaplı plastik bilye, I^{125} ile işaretli ve kırmızı boyalı anti NSE antikor solüsyonu, 2-6-20-40 ve 200 $\mu\text{g/l}$ liyofilize NSE içeren standartlar, sulandırıcı ve O standardı olarak kullanılan solüsyondan oluşmaktadır.

Her işlem için aşağıdaki yol izlendi:

1. 25 μl standart veya hasta serumu veya BOS polistiren tüplere kondu.
2. Her tüpe 200 μl I^{125} ile işaretlenmiş anti NSE antikor solüsyonu eklendi. Total radyoaktiviteyi (T) saptamak amacı ile boş bir tüpe 200 μl işaretleyici konup radyoaktivitesi ölçüldü.
3. Örneklerin bulunduğu tüplere plastik bir pens yardımı ile anti NSE antikoruna ile

kaplı plastik bilye eklendi.

4. Tüpler 3 saat \pm 30 dk süresince oda ısısında (18-30 °C) inkübe edildi.
5. Bilyeler 3 kez 2 ml saf su ile yıkanarak bağlanmamış antikorlar ortamdaki uzaklaştırıldı.
6. Gamma sayacı yardımı ile bilyedeki bağlı radyoaktivite ölçüldü. Şekil 1'de işlemler gösterilmektedir.



Şekil 1. NSE tayininde yapılan işlemler.

Sonuçların değerlendirilmesinde standart karışımların NSE konsantrasyonları yatay ekseninde, okunan bağlı aktivite veya % B/T (Bağlı aktivite /Total aktivite) değerleri dikey ekseninde yer almak üzere standart eğri elde edildi. BOS ve serum

örneklerinin radyoaktivite değerlerinin karşısına gelen NSE değerleri grafik yardımı ile saptandı.

Normal serum NSE değerleri kit prospektüsünde 12,5 $\mu\text{g/l}$ olarak belirtilmişti. Normal BOS düzeylerine ilişkin bilgi yoktu. Ölçülebilen en düşük NSE değeri 0.5 $\mu\text{g/l}$, en yüksek NSE değeri ise 200 $\mu\text{g/l}$ idi.

Verilerin İstatistiksel Analizi:

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde student-t testi, Mann-Whitney U testi, "Fisher kesin ki-kare" testi ve korelasyon analizlerinden yararlanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.⁷⁶

BULGULAR

Çalışmaya alınan 26 akut ensefalopati ve 30 kontrol vakasının bulguları iki ayrı grup olarak verildikten sonra çeşitli değişkenler açısından gruplar arası karşılaştırmalar yapılacaktır.

I. Grup (Akut ensefalopati vakaları):

Akut ensefalopati ön tanısı ile acil servise yatırılan 26 çocuğun yaş ortalaması 3.9 yıl olup median değer 2.5 yıldır (4 ay-13 yaş). Vakaların onu (% 38) kız, onaltısı (% 62) erkektir. Tüm vakalarda değişik derecede bilinç bozukluğu yakınması olup, bu yakınmaların ortaya çıkışı ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre 1 saat ile 10 gün arasında değişmektedir (Median değer 7 saat). Hastaların 3/4 ü (n=20) ensefalopati tablosu ortaya çıktıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde merkezimize ulaşmıştı. Altı vaka ise daha önce başka merkezlere başvurmuş, ancak tanı konamayınca ileri tetkik amacı ile fakültemize sevk edilmişti.

Başvuru yakınmaları arasında konvülsiyonlar yirmi vaka (%77) ile ilk sırada yer almaktaydı (Tablo 8) Onsekiz vakada (% 69) dalgınlık, onsekiz vakada (% 69)

ateş sıklık sırasına göre konvülziyonları izlemekte idi. Anamneze dayanılarak elde edilen bilgilerden konvülziyonların sekiz vakada fokal, oniki vakada ise generalize (beş vakada tonik-klonik, dört vakada klonik, iki vakada tonik, bir vakada atonik-akinetik) olduğu öğrenildi. İzlem sırasında onbir vakada konvülziyonlar tekrarladı.

Tablo 8. Akut Ensefalopati vakalarının başvuru yakınmaları

Yakınmalar	Hasta sayısı n(%)
Konvülziyon	20 (77)
Fokal	8 (31)
Generalize	12 (46)
Dalgınlık	18 (69)
Ateş	18 (69)
Kusma	9 (35)
İshal	8 (31)
Başağrısı	5 (19)
Karınağrısı	2 (8)
Döküntü	2 (8)
Boyunda şişlik	1 (4)
Gözağrısı, gözde kızarıklık	1 (4)
Öksürük	1 (4)

Doğum öncesi, doğum ve nörolojik gelişim durumları açısından alınan anamnezde bir vakada asfiktik doğum, bir vakada daha önce geçirilmiş febril konvülziyon öyküsü mevcuttu. Bir vakada bir hafta önce geçirilmiş gripal infeksiyon ve bir gün önce asetil salisilik asit alma öyküsü vardı. Bu hastaya yapılan tetkikler sonrası Reye sendromu tanısı konuldu. Koma tablosunda getirilen 13 yaşındaki bir hastada daha sonra alınabilen anamnezde trisiklik antidepresan grubu bir ilacı içtiği öğrenildi.

Fizik muayenede ondört vakada ortalama 38.5 °C ateş (37 - 40 °C), onbir vakada 2 ile 4 cm arasında değişen hepatomegali saptandı. Tablo 9'da vakaların fizik ve nörolojik muayene bulguları ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 9. Akut ensefalopati vakalarında semptom ve bulgular

Fizik Muayene Bulguları	n (%)	Nörolojik Muayene Bulguları	n (%)
Ateş	14 (54)	Bilinç değişiklikleri	26 (100)
Hepatomegali	11 (42)	GKS 9-12	12 (46)
Taşipne, hiperpne	3 (12)	GKS 9-6	6 (23)
Cheyne - Stockes solunumu	1 (4)	GKS < 6	8 (31)
Döküntü	2 (8)	Ense sertliği	11 (42)
Taşikardi	1 (4)	Papilla ödemi	5 (19)
Siyanoz	1 (4)	Anizokori	4 (15)
Dehidratasyon	1 (4)	Zayıf ışık refleksi	2 (8)
Periorbital sellülit	1 (4)	Kas tonusu	
Akciğerlerde ral	1 (4)	Artmış	9 (35)
Konjunktivit	1 (4)	Azalmış	1 (4)
Oral aft	1 (4)	Tendon refleksleri	
		Alınmıyor	1 (4)
		Artmış	12 (46)
		Babinski pozitifliği	13 (50)
		Hemiparezi	2 (8)
		Deserebrasyon rijiditesi	3 (12)
		Kranial sinir paralizisi	3 (12)
		Beyin sapı reflekslerinin alınamaması	2 (8)

Hastalar akut ensefalopatinin görülme bulgularına göre sınıflandırıldığında onbeş vakanın (% 58) yalnızca konvülsiyon, beş vakanın (% 19) yalnızca koma, dört vakanın (% 15) konvülsiyon ve koma, bir vakanın (% 4) deserebrasyon ve koma, bir vakanın (% 4) ise konvülsiyon, deserebrasyon ve koma tabloları ile başvurdukları belirlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Akut ensefalopati vakalarında geliş tabloları

Geliş tablosu	Hasta sayısı n(%)
Konvülziyon	15 (58)
Koma	5 (19)
Konvülziyon ve Koma	4 (15)
Deserebrasyon, Koma	1 (4)
Deserebrasyon, Koma ve Konvülziyon	1 (4)

Vakaların rutin laboratuvar tetkiklerinin ortalama değerleri tablo 11'de görülmektedir. Dört vakada (% 15) anemi saptanmış olup bunlardan biri daha sonra HÜS tanısı almıştır. Lökosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ ün üzerinde olan vaka sayısı onyedidir (% 65). Onsekiz vakada (% 69) lökosit formülünde belirgin genç hücre ve nötrofil hakimiyeti mevcuttu. HÜS'lu hastada ve terminal dönemde gelen bir ensefalit vakasında trombositopeni saptanmıştır. Beş vakada hiponatremi (sodyum <130 mmol/l) mevcut olup uygunsuz ADH salgılanmasına bağlanmıştır. Bu vakaların ikisinde sodyum değeri 120 mmol/l'nin altında bulunmuştur. Reye sendromu tanısı konulan hastada hipoglisemi (30 mg/dl) mevcuttu. Aynı vakada çok yüksek serum transaminaz ve amonyak değerleri ve bozulmuş koagülasyon testleri saptandı. Kan üre değerinin yüksekliği sekiz vakada (% 31) mevcuttu. HÜS'lu hasta dışındakiler prerenal olarak değerlendirildi. HÜS'lu hastada kan kreatinin değeri de yüksekti ve periton diyalizi ile tedavi edildi. Altı vakada (% 23) metabolik asidoz, bir vakada (% 4) ise mikst tipte asidoz saptandı.

Tablo 11. Akut ensefalopati vakalarında laboratuvar bulguları

Tetkik (Kan, serum)	Dağılım	Median
. Hematokrit (%)	21 - 46	35.5
. Lökosit ($10^9/l$)	3.3 - 40	10.7
. Nötrofil (%)	26 - 95	68
. Lenfosit (%)	3 - 64	28
. Trombosit ($10^9/l$)	50 - 625	285
. Glükoz (mg/dl)	30 - 258	100
. Üre (mg/dl)	11 - 300	25
. Sodyum (mmol/l)	112 - 150	136
. Potasyum (mmol/l)	2.75 - 6.2	4.25
. Kalsiyum (mg/dl)	8 - 10.8	8.9
. Aspartat transaminaz (U/l)	24 - 728	5.3
. Alanin transaminaz (U/l)	10 - 491	27

Vakaların tümüne başvurularını izleyen ilk 24 saat içinde lomber ponksiyon incelemesi yapıldı. Ensefalopati tablosunun ortaya çıkması ile lomber ponksiyon arasında geçen süre ortalama 36.5 saat (2.5 saat - 10 gün) idi. Onsekiz vakada (% 69) ilk 24 saat içinde bu inceleme yapılabildi. Lomber ponksiyon incelemesi sonucu akut ensefalopati tablosu ile başvuran beş vakaya (% 19) bakteriyel menenjit tanısı konuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda çıkabilecek karışıklığı önlemek amacı ile grup I içinde iki alt grup ayrılması uygun görüldü. Grup Ia'da menenjit vakaları dışında kalan yirmibir akut ensefalopati vakaları yer alırken grup Ib'de menenjit vakaları incelendi.

Onsekiz vakaya (% 69) EEG incelemesi yapıldı. En sık rastlanan bulgu dokuz vakada (% 50) görülen ağır organizasyon bozukluğu idi. Beş vakada (% 28) EEG'de taraf farkı saptandı. Üç vakada (% 17) yaşa göre zemin aktivitesinde düzensizlik

mevcuttu. Derin uyku EEG trasesi elde edilen bir vakada (% 5) tetkikin tekrarına gerek duyuldu. Ancak HİE tanısı konulan hasta tetkik yapılamadan kaybedildi.

BBT yirmi vakada (% 77) çekildi ve onbir vakada (% 55) normal, dokuz vakada (% 45) patolojik bulundu. Üç vakada serebral ödem, iki vakada yaygın hipodens alanlar, iki vakada tek taraflı temporal lobda hipodens alan, bir vakada subdural efüzyon ve bir vakada subdural efüzyon ile birlikte serebellum ve oksipital lobda hipodens alanlar saptandı. Dört vakada 5 ile 21 gün sonra BBT tekrarlandı. İlk BBT'nde ileri derecede serebral ödem saptanan bir vakada 5 gün sonra tekrarlanan tetkikte yaygın hipodens alanlar tesbit edildi. Diğer vakalarda bir değişiklik saptanmadı.

Anamnez, fizik ve nörolojik muayene, biyokimyasal ve nöroradyolojik incelemeler ile dokuz hastada (% 35) akut ensefalit, beş olguda (% 19) menenjit, iki hastada (% 8) HİE, bir hastada (% 4) Reye sendromu, bir hastada (% 4) HÜS ve bir hastada (% 4) trisiklik antidepresan intoksikasyonu tanısı konuldu. Yedi vakada (% 27) tabloya yol açan etiyolojik ajan belirlenemediğinden idiyopatik ensefalopati grubu olarak ele alındı (Tablo 12).

Vakaların özellikleri Tablo 25'de görülmektedir.

Tablo 12. Akut ensefalopati vakalarında etiyoloji

Tanı	Hasta sayısı n(%)
Ensefalit	9 (35)
Ensefalopati	7 (27)
Bakteriyel menenjit	5 (19)
HİE	2 (8)
Reye sendromu	1 (4)
HÜS	1 (4)
İntoksikasyon	1 (4)

Grup Ia da yer alan vakaların laboratuvar incelemelerinde ortalama kan glüközu 113.6 ± 26.6 mg/dl, ortalama BOS glüközu 80.29 ± 22.9 mg/dl, BOS proteini ortalaması 52.7 ± 35.42 mg/dl, BOS NSE düzeyi ortalaması 19.41 ± 37.04 μ g/l ve serum NSE ortalaması 38.33 ± 42.56 μ g/l olarak tesbit edildi (Tablo 13, Şekil 2 ve 3). Ensefalit vakalarında BOS'nda mm^3 de 50-150 arasında değişen lenfosit karakterinde hücre saptandı. Hiçbir vakada BOS'nda "Pandy" reaksiyonu pozitifliği gözlenmedi. BOS ve serumda yapılan immünolojik incelemeler sonucu ensefalit vakalarından birine kızamık, birine ise herpes simplex ensefaliti tanısı konuldu. Diğer ensefalit vakalarında etiolojik ajan belirlenemedi.

Grup Ib'de yer alan beş vakanın BOS incelemesinde BOS glüközünün düşüklüğü, protein değerinin yüksekliği, yaymada mebzul, nötrofil karakterinde hücre varlığı ve "Pandy" reaksiyonunun pozitifliği saptanarak pürülan menenjit tanısı konuldu. Kan glüközu ortalaması 109.6 ± 22.76 mg/dl, BOS glüközu ortalaması 25 ± 17.68 mg/dl, BOS proteini ortalaması 219.4 ± 172.27 mg/dl, BOS NSE ortalaması 18.44 ± 12.35 μ g/l ve serum NSE ortalaması 32 ± 19.81 μ g/l olarak tesbit edildi (Tablo 13, Şekil 2 ve 3). BOS'nın bakteriyolojik incelemesi ile iki vakada streptococcus pneumoniae, bir vakada α hemolitik streptokok, bir vakada hemofilus influenza tip B (Hib) ve bir vakada meningokok saptandı.

Tablo 13. Her üç grubun BOS incelemesi ortalama değerleri

	Grup Ia (n=21)	Grup Ib (n=5)	Grup III (n=30)
BOS proteini (mg/dl)	52.7 ± 35.42	219.4 ± 172.27	25.91 ± 10.76
BOS glüközu (mg/dl)	80.29 ± 22.9	25 ± 17.68	72.7 ± 12.84
Kan glüközu (mg/dl)	113.6 ± 26.6	109.6 ± 22.76	109.4 ± 25.22
Serum NSE (µg/l)	38.33 ± 42.56	32 ± 19.81	10.12 ± 3.45
BOS NSE (µg/l)	19.41 ± 37.04	18.44 ± 12.35	2.63 ± 1.15

II. Grup (Kontrol vakaları):

Kontrol grubundaki 30 vakanın yaş ortalaması 3.76 yıl olup median değeri 2.2 yıldır (4 ay - 11 yaş). Vakaların onikisi (% 40) kız, onsekizi (% 60) erkekti. Kliniğimize başvuru yakınmaları yirmisekizinde (% 93) ateş, dokuzunda (% 30) döküntü, beşinde (% 17) ishal, altısında (% 20) kusma, dördünde (% 13) huzursuzluk, dördünde (% 13) öksürük, üçünde (% 10) başağrısı, üçünde (% 10) iştahsızlık, birinde (% 3) gözde şişlik ve kızarıklık idi.

Başvurularında ortalama ateş 38.6 °C (37 - 40 °C) olarak ölçüldü. Vakaların hepsinde ense sertliği veya pulsatil fontanel mevcuttu. Ayrıca onaltı vakada (% 53) hiperemik ve hipertrofik tonsilla, dokuz vakada (% 30) döküntü, altı vakada (% 20) 2-4 cm arası hepatomegali, dört vakada (% 13) oskültasyon ile akciğerlerde krepitan raller, iki vakada (% 7) servikal lenfadenopati ve bir vakada (% 3) gözde ödem ve kızarıklık saptandı. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yardımı ile onbir vakada (% 33) üst solunum yolu infeksiyonu, altı vakada (% 20) meningokoksemi, beş vakada

(% 17) akut gastroenterit, dört vakada (% 13) bronkopnömoni, iki vakada (% 7) kızamık, bir vakada (% 3) üriner sistem infeksiyonu ve bir vakada (% 3) periorbital sellülit tanısı konuldu.

Laboratuvar incelemelerinde kan glüközü ortalaması 109.4 ± 25.22 mg/dl, BOS glüközü ortalaması 72.7 ± 12.84 mg/dl, BOS proteini ortalaması 25.91 ± 10.76 mg/dl, BOS NSE ortalaması 2.63 ± 1.15 μ g/l ve serum NSE ortalaması 10.12 ± 3.45 μ g/l olarak belirlendi (Tablo 13, Şekil 2 ve 3). Vakaların hiçbirinde BOS'nda hücre ve "Pandy" reaksiyonu pozitifliği saptanmadı.

Menenjit vakaları dışında kalan akut ensefalopati vakalarını içeren grup Ia ile kontrol grubu arasında BOS glüközü açısından anlamlı bir fark bulunamadı. BOS proteini, BOS NSE ve serum NSE değerleri arasında anlamlı bir fark mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 14. Grup Ia ile Grup II'nin BOS glüközü, BOS proteini, serum NSE ve BOS NSE değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup Ia (n=21)	Grup II (n=30)
BOS glüközü (mg/dl)	80.29 ± 22.9	72.7 ± 12.84
	t= 1.51 p>0.05	
BOS proteini (mg/dl)	52.7 ± 35.42	25.91 ± 10.76
	t= 3.9 P <0.001	
Serum NSE (μ g/l)	38.33 ± 42.56	10.12 ± 3.45
	t= 3.63 P <0.01	
BOS NSE (μ g/l)	19.41 ± 37.04	2.63 ± 1.15
	t= 2.49 P <0.01	

Menenjit vakalarından oluşan grup Ib'nin kontrol grubu ve grup Ia ile karşılaştırmasında olgu sayıları gözönünde bulundurularak parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. BOS glüközu ve BOS proteini değerleri ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulundu. Menenjit vakaları ile kontrol grubu arasında serum ve BOS NSE değerleri açısından anlamlı bir fark saptanırken, menenjit grubu ile grup Ia arasında serum NSE değeri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 15, 16).

Tablo 15. Grup Ib (Menenjit vakaları) ve grup II'nin (kontrol vakaları) BOS glüközu, BOS proteini, Serum NSE ve BOS NSE değerleri ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup Ib (n=5)	Grup II (n=30)
BOS glüközu (mg/dl)	25 ± 17.68	72.7 ± 12.84
		z= 3.44 u=2 P <0.001
BOS proteini (mg/dl)	219.4 ± 172.27	25.91 ± 10.76
		z= 3.16 u=8 P <0.05
Serum NSE (µg/l)	32 ± 19.81	10.12 ± 3.45
		z= 3.5 u=0 P <0.001
BOS NSE (µg/l)	18.44 ± 12.35	2.63 ± 1.15
		z= 3.5 u=0 P <0.001

Tablo 16. Grup Ia ile Grup Ib'nin BOS glüközü, BOS proteini, serum NSE ve BOS NSE değerleri ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup Ia (n=21)	Grup Ib (n=5)
BOS glüközü (mg/dl)	80.29 ± 22.9	25 ± 17.68
		z= 3.15 u=101 P <0.01
BOS proteini (mg/dl)	52.7 ± 35.42	219.4 ± 172.27
		z= 2.3 u=17 P <0.05
Serum NSE (µg/l)	38.33 ± 42.56	32 ± 19.81
		z= 0.03 u=52 p >0.05
BOS NSE (µg/l)	19.41 ± 37.04	18.44 ± 12.35
		z= 2.18 u=19 P <0.05

Grup Ia, Ib ve II'nin kan glüköz değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Her üç grupta, BOS NSE düzeyi ile BOS proteini arasındaki korelasyon araştırılmış ve anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Grup Ia, Ib ve II'de BOS NSE düzeyleri ile BOS protein değerleri arasındaki korelasyonlar

	Grup Ia BOS NSE	Grup Ib BOS NSE	Grup II BOS NSE
BOS proteini (mg/dl)	kk: 0.3814 p: 0.088	kk: 0.2493 p: 0.686	kk:0.0979 p: 0.607

(kk= korelasyon katsayısı)

Grup Ia ve Ib'de yer alan vakalarda GKS ile serum NSE ve BOS NSE değerleri arasındaki korelasyon araştırıldığında grup Ia ve tüm hasta grubunda (grup I) GKS ile serum ve BOS NSE düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyonun olduğu saptanmıştır. Menenjit vakalarında ise anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Tablo 18,

Şekil 4, ve 5).

Tablo 18. Grup I, Grup Ia ve Grup Ib'de Glasgow Koma skoru (GKS) ile Serum NSE ve BOS NSE değerleri arasındaki korelasyonlar

	Grup I (Ia+Ib) GKS (n=26)	Grup Ia GKS (n=21)	Grup Ib GKS (n=5)
Serum NSE ($\mu\text{g/l}$)	kk:- 0.5475 P <0.005	kk:- 0.5847 P <0.005	kk:0.4377 p: 0.461
BOS NSE ($\mu\text{g/l}$)	kk:-0.5830 P <0.005	kk:-0.5866 P <0.005	kk:-0.4577 p: 0.438

Serum NSE düzeyleri ile BOS NSE düzeyleri arasındaki korelasyon da araştırılmış ve Grup I ve Ia da anlamlı pozitif korelasyon bulunurken menenjit vakalarında anlamlı korelasyon saptanamamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Grup I, Grup Ia ve Grup Ib'de serum NSE ve BOS NSE değerleri arasındaki korelasyonlar

	Grup Ia Serum NSE	Grup Ia Serum NSE	Grup Ib Serum NSE
BOS NSE	kk: 0.8498 p< 0.001	kk: 0.8908 p< 0.001	kk:-0.3896 p: 0.517

Acil servise yatırılan akut ensefalopati vakalarına semptomatik ve etiolojiye yönelik tedavi uygulandı. Onyeddi vakada antikonvülfif tedavi, ondört vakada antiödem tedavi gerekti. Üç vakada ilk 24 saat içinde solunum yetersizliği tablosu geliştiğinden entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulandı. Ancak bu üç hasta da kaybedildi. HÜS'lu vakada gelişen hiperpotasemi, asidoz ve üreminin tedavisi amacı ile periton diyalizi uygulandı. 18 numaralı, pnömokok menenjitisi tanısı alan vakaya medikal tedaviye yanıt vermeyen subdural effüzyon nedeniyle yatışının birinci ayında subduroperitoneal şant takıldı.

Tablo 25'de vakaların kısa dönem prognozları görülmektedir. Dört olgu ilk beş gün içinde ölmüştür. Koma, konvüziyon ve deserebrasyon tablosunda getirilen 23 numaralı vaka 37 inci saatte, Reye sendromu tanısı konulan vaka 44 üncü saatte ve koma ile gelen 25 numaralı vaka üçüncü gün kaybedildi. Boyunda kitle nedeni ile opere edilirken genel anestezi sırasında kardiyak arrest gelişen ve üç gün başka bir merkezde tedavi edildikten sonra kliniğimize sevk edilen 26 numaralı vaka gelişinin beşinci günü HİE tablosunda kaybedildi. Yaşayan vakaların birinde PVS tablosu gelişti. Bu hasta 6 ay sonraki kontrolde de aynı tabloda idi. Diğer vakalarda ortalama 50 saat sonra bilinç normale döndü (4 saat-6 gün). Yaşayan vakalarda hastanede yatış süresi ortalama 14.6 gün idi (1 gün -2.5 ay).

Ağır sekel ile taburcu olan vakalardan birinde PVS, üç vakada hemiparezi, bir vakada West Sendromu, bir vakada kortikal amoroz, üç vakada yoğun piramidal bulgular ve spastisite, bir vakada davranış bozukluğu mevcuttu. Altı vakada taburcu olduktan sonraki altıncı ayda yapılan gelişimsel Denver testinde kronolojik yaşlarına göre 6 ay ile 2 yıl arasında değişen regresyon saptandı. Vakalar İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gelişim Nörolojisi Bilim Dalı tarafından izlenmekte ve gereken rehabilitasyon tedavisi verilmektedir.

Vakaların geliş GKS ile prognoz arasındaki ilişki araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 20). Vakaların geliş serum NSE ve BOS NSE düzeyleri ile kısa dönemdeki prognozları arasındaki ilişki araştırıldığında, serum NSE ile prognoz arasındaki ilişki anlamlı bulunmazken, BOS NSE değerleri ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi (Şekil 6, Şekil 7, Tablo

21, Tablo 22). Serum NSE düzeyinin normal değeri kit prospektüsünde belirtilen 12.5 $\mu\text{g/l}$ olarak kabul edildi. BOS NSE'yi normal düzeyi ise kontrol vakalarında elde edilen üst değeri olarak alındı.

Tablo 20. Akut ensefalopati vakalarında geliş GKS ile prognoz arasındaki ilişki

	İyi prognoz	Kötü prognoz	Toplam
GKS > 9	12	0	12
GKS < 9	3	11	14
Toplam	15	11	26

(Fisher $p > 0.05$)

Tablo 21. Akut ensefalopati vakalarında serum NSE düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki

	İyi prognoz	Kötü prognoz	Toplam
Serum NSE < 12.5 $\mu\text{g/l}$	1	1	2
Serum NSE > 12.5 $\mu\text{g/l}$	14	10	24
Toplam	15	11	26

(Fisher $p > 0.05$)

Tablo 22. Akut ensefalopati vakalarında BOS NSE düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki

	İyi prognoz	Kötü prognoz	Toplam
BOS NSE < 4.5 $\mu\text{g/l}$	2	0	2
BOS NSE > 4.5 $\mu\text{g/l}$	13	11	24
Toplam	15	11	26

(Fisher $p < 0.05$)

İyi ve kötü prognoz grubunun serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 23).

Benzer şekilde geliş GKS'u 9'un altında ve üstünde olan vakaların serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında BOS NSE değerleri arasında anlamlı bir fark mevcut iken serum NSE değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 24).

Tablo 23. İyi ve kötü prognoz grubunun serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	İyi prognoz (n=15)	Kötü prognoz (n=11)
Serum NSE ($\mu\text{g/l}$)	28.73 \pm 16.05	48.64 \pm 56.44
	u=195 P <0.05	
BOS NSE ($\mu\text{g/l}$)	9.05 \pm 9.1	33.11 \pm 48.2
	u=141.5 P <0.05	

Tablo 24. GKS >9 ve GKS < 9 olan vakaların serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	GKS >9 (n=12)	GKS < 9 (n=14)
Serum NSE ($\mu\text{g/l}$)	26.92 \pm 14.74	45.93 \pm 50.57
	u=97.5 P > 0.05	
BOS NSE ($\mu\text{g/l}$)	7.11 \pm 3.26	29.61 \pm 43.56
	u=136 P <0.05	

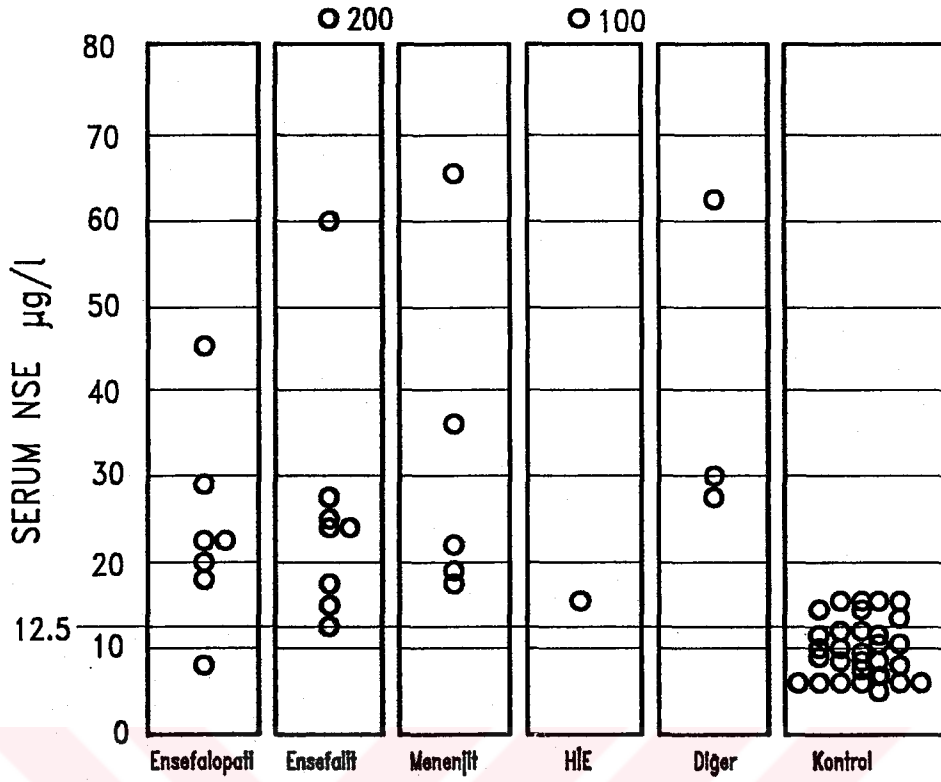
Tablo 25. Akut ensefalopati vakalarının özellikleri

No	Yaş	Cins	Tanı	GKS	Serum NSE $\mu\text{g/l}$	BOS NSE $\mu\text{g/l}$	Sonuç
1	2.16	K	Ensefalopati	12	29	4.4	Şifa
2	2.00	E	Ensefalopati	12	23	5.0	Şifa
3	3.50	E	Ensefalopati	11	18	7.0	Şifa
4	0.42	E	Ensefalopati	11	23	8.0	Şifa
5	3.00	K	Ensefalopati	11	28	6.0	Şifa
6	6.92	K	Ensefalit (K)	10	24	7.5	Şifa
7	11.00	E	Ensefalopati	10	43	5.2	Şifa
8	4.00	E	Ensefalopati	10	8	6.0	Şifa
9	8.16	E	Menenjit (M)	9	18	15.0	Şifa
10	0.42	E	HİE	9	16	9.5	Şifa
11	13.00	K	İntoksikasyon	9	28	2.2	Şifa
12	1.16	K	Menenjit(Hib)	9	65	9.5	Şifa
13	1.83	E	Ensefalit	8	15	13.0	Ağır sekel
14	0.50	K	Ensefalit(HSV)	8	25	8.0	Ağır sekel
15	5.00	E	Menenjit (P)	7	19	11.5	Ağır sekel
16	0.33	E	Ensefalopati	7	20	11.0	Ağır sekel
17	12.50	E	Menenjit (P)	7	22	40.0	Şifa
18	0.33	E	Menenjit (S)	7	36	16.2	Ağır sekel
19	2.16	K	Reye sendromu	6	30	6.5	Ölüm
20	9.00	K	Ensefalit	6	24	4.4	Şifa
21	2.83	K	Ensefalit	6	12	16.0	Ağır sekel
22	2.33	E	Ensefalit	5	60	11.0	Ağır sekel
23	2.00	K	Ensefalit	5	18	11.0	Ölüm
24	1.42	E	HÜS	4	62	6.0	Şifa
25	1.33	E	Ensefalopati	3	200	140.0	Ölüm
26	5.00	E	HİE	3	100	120.0	Ölüm

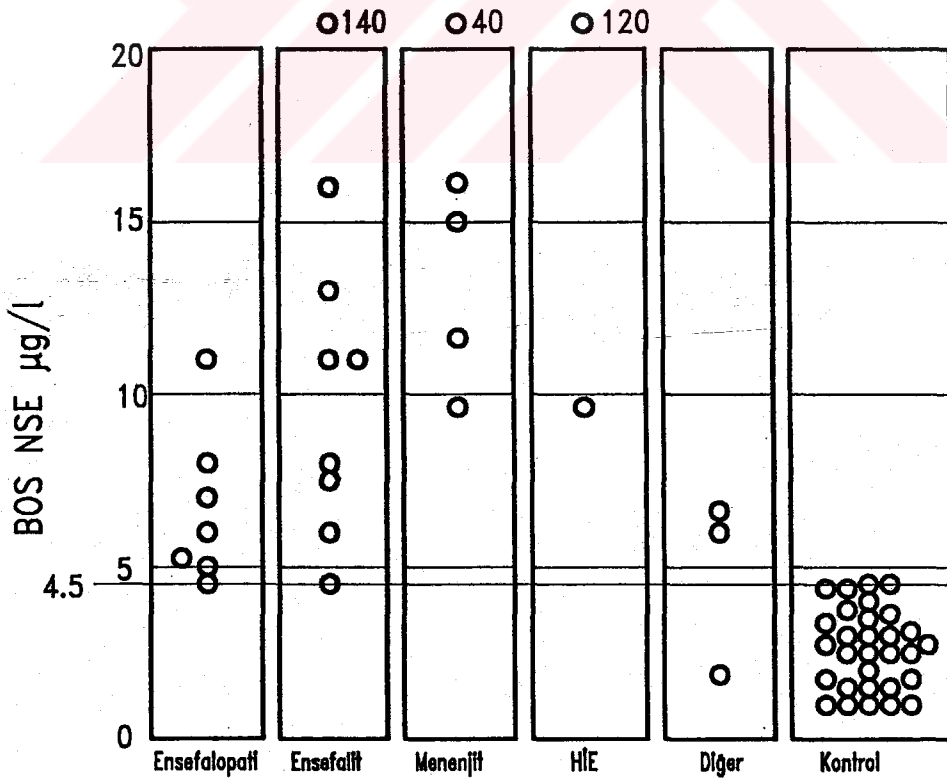
Tablo 25'in devamı

Açıklamalar: K= Kız, E= Erkek, GKS= Glasgow Koma Skoru, (K)= Kızamık,
HSV= Herpes simplex Virus, (M)= Meningokok
(S)= Streptokok, (P)= Pnömonokok
HÜS= Hemolitik Üremik Sendrom
HİE= Hipoksik - iskemik ensefalopati
Hib= Hemofilus influenza tip B

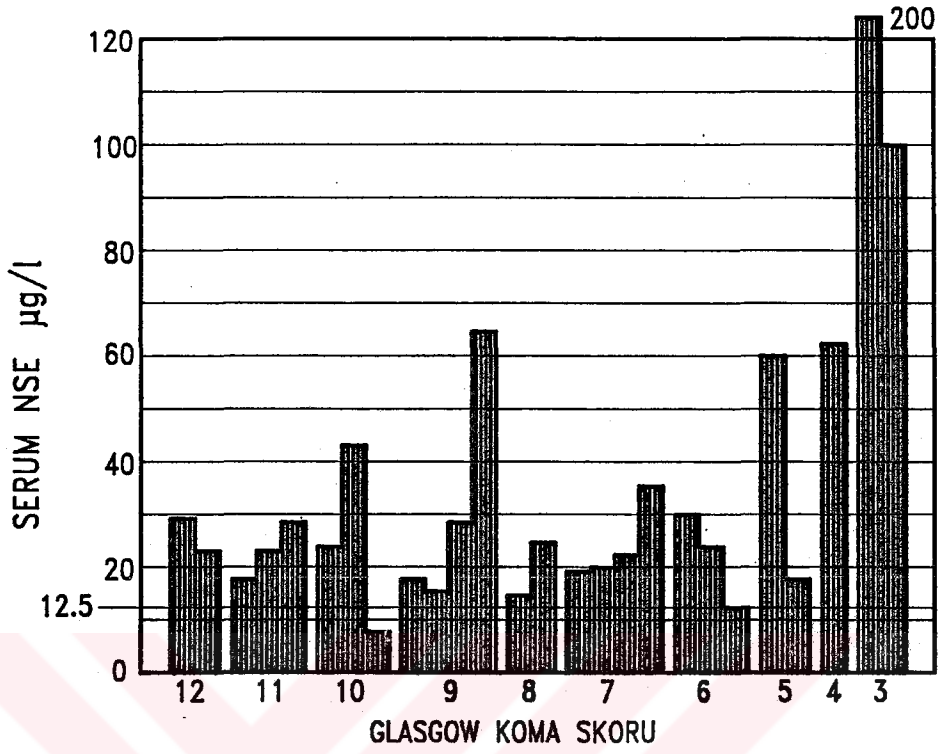




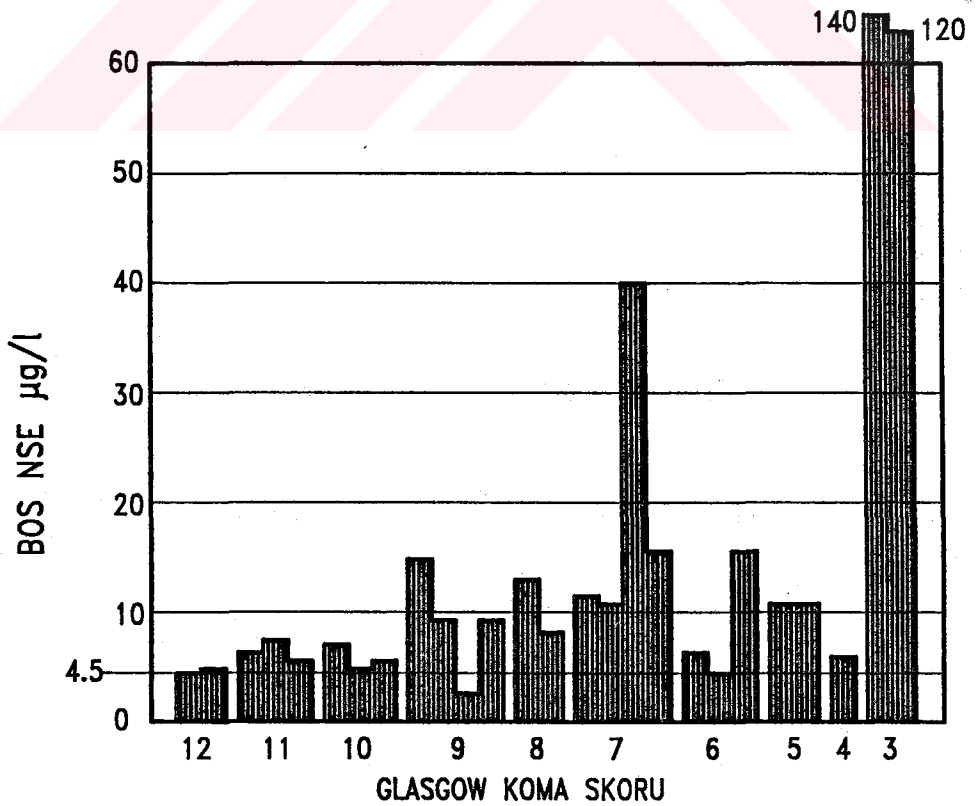
Şekil 2: Vakaların ve kontrol grubunun SERUM NSE düzeyleri



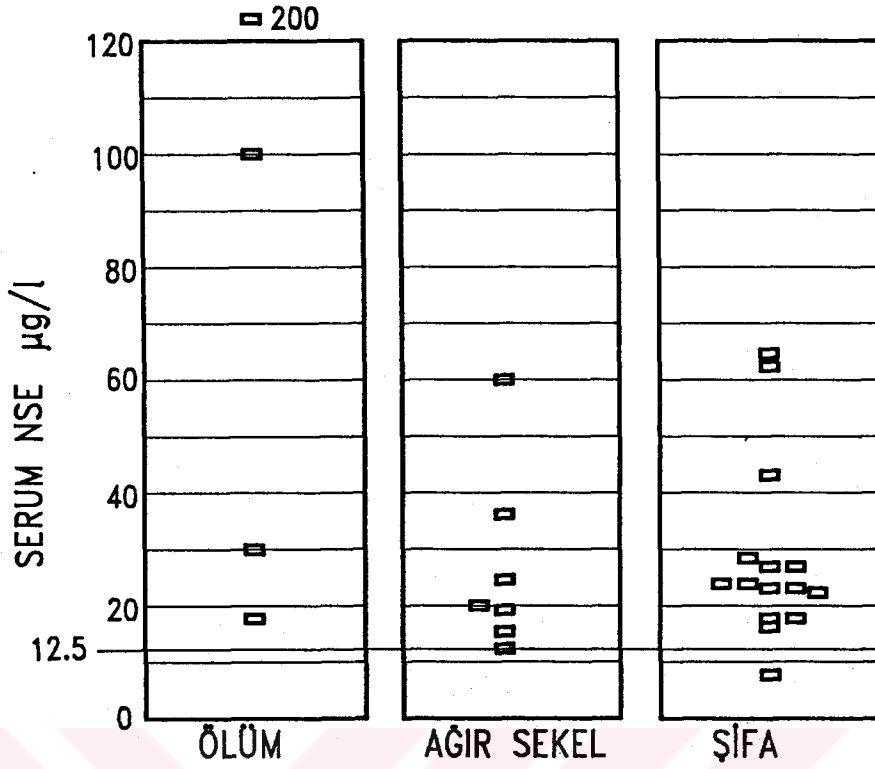
Şekil 3: Vakaların ve kontrol grubunun BOS NSE düzeyleri



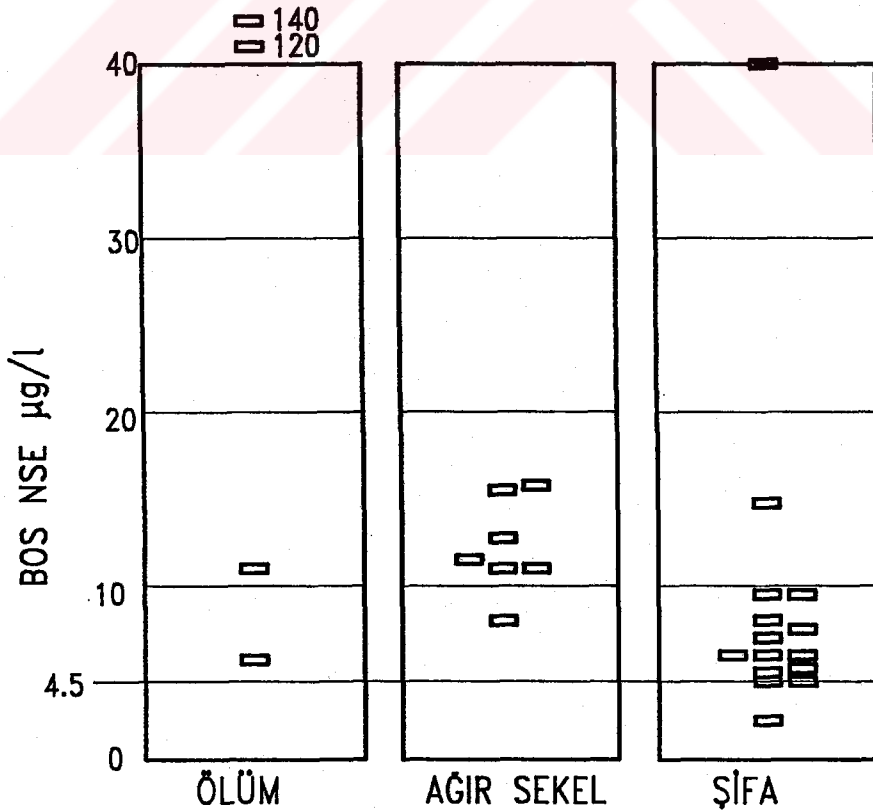
Şekil 4: Vakaların Glasgow Koma Skoru ve SERUM NSE düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 5: Vakaların Glasgow Koma Skoru ve BOS NSE düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 6: Vakaların kısa dönem prognozlarının SERUM NSE düzeyleri ile karşılaştırılması.



Şekil 7: Vakaların kısa dönem prognozlarının BOS NSE düzeyleri ile karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Daha önce tamamen sağlıklı olan ve akut gelişen ensefalopati tablosu ile hekimin karşısına gelen çocuğun ayırıcı tanısı pediatriye karşılaşılan en zor sorunlardan birisidir. Çocukluk çağında akut MSS hastalığı yapan durumların bilinmesi tanı ve erken tedavi yaklaşımı açısından yararlı olacaktır. Geliştirilen tüm inceleme yöntemlerine rağmen çocukluk çağı akut ensefalopatisinin nedeni birçok vakada saptanamamaktadır. Kafa travması, HİE, intoksikasyon gibi durumlarda tanı anamnez ile konulmakta, Reye sendromu, HÜS, hemorajik şok ve ensefalopati sendromu gibi durumlarda ise klinik ve laboratuvar bulguları yardımcı olmaktadır. Nedeni belirlenemeyen akut ensefalopati vakalarında viral infeksiyondan şüphe edilmekte, buna karşın ancak % 20-40 vakada aktif virüs infeksiyonu gösterilebilmektedir.^{51,82} Herpes simplex ensefaliti dışında kalan MSS'nin viral etiolojik sendromlarında etkeni saptamak zor, çok defa olanaksızdır. Son yıllarda BOS'nda spesifik viral antikor ve interferon tayini ile % 85'e ulaşan oranlar bildirilmekte ise de vakaların önemli bir kısmı etiolojik ajanın belirlenemediği idiopatik akut ensefalopatiler tanımı içinde incelenmektedir.³⁴

Çalışma grubumuzu oluşturan 26 vakanın % 54'üne (n=14) klinik ve laboratuvar bulguları ile MSS infeksiyonu tanısı konuldu. Vakaların ancak % 27 sinde (n=7)

etiolojik ajan BOS'nda üretilebildi veya spesifik antikor titresi artışı gösterilebildi. Beş vakada (% 19) meningeal tutulum da saptandığından bakteriyel menenjitler grubu olarak ele alındı. Ensefalit tanısı (n=9) alan vakaların % 78'nde viral ajan belirlenemedi. Yedi vakada ise klinik ve laboratuvar bulguları ile etioloji saptanamadığından idiopatik ensefalopati grubunda incelendi. Bu hastalarda yapılan virolojik tetkiklerde de pozitif sonuç alınmadı (Tablo 12).

MSS'ni ilgilendiren patolojik olaylarda en önemli sorun nöron hasarının ve derecesinin saptanmasıdır. Gelişmiş modern görüntüleme yöntemleri ile beynin yapısal durumu hakkında bilgi alınabilmekte ancak irreversibl beyin hasarı ile ödem gibi reversibl doku değişiklikleri ayırt edilememektedir. Bu aşamada serum ve BOS'nda MSS'ne özgü proteinlerin ölçülmesi beyin dokusu hasarı hakkında bilgi verecektir.

Glikojen deposu olmayan ve devamlı glükoz desteğine gereksinim duyan beyin dokusunda perfüzyonun bozulması ve iskemi durumunda saniyeler içinde nöron ölümü meydana gelir. ⁶⁰ İntrasellüler yapılar ekstrasellüler sıvıya ve dolayısıyla BOS'na geçerler. İntrasellüler eriyebilen proteinlerden biri NSE'dır. NSE'm beyinde yalnızca nöronlarda bulunması, BOS ve serum gibi biyolojik sıvılarda stabil olması, beyin dokusunun total eriyebilen proteininin % 0.4-2.2'sini oluşturması ve RIA gibi yöntemlerle saptanabilmesi bu enzimin nöronal hasarın değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilen, güvenilir bir işaretleyici olmasını sağlamıştır.^{49,75}

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ciddi kafa travması, serebrovasküler atak ve subaraknoidal kanama vakalarında benzer şekilde BOS NSE düzeylerinde artış ve prognozla uyumluluk saptanmıştır.^{16,26,58}

Çocukluk çağı MSS hastalıklarında BOS NSE düzeylerinin araştırılması daha geç dönemde olmuştur ve yapılan çalışmalar sınırlıdır. Nara ve arkadaşlarının komadaki 20 çocukta yaptıkları çalışmada GKS ile BOS ve serum NSE değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Kötü prognoz grubunda çok yüksek NSE düzeyleri bildirilmektedir.⁵⁵

Çalışmamızda çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında BOS NSE düzeylerinin saptanmasını ve bu düzeylerin prognoz tayininde erişkinde olduğu gibi çocukta da yardımcı olup olamayacağını araştırmayı planladık. Karşılaşılan en büyük sorun BOS NSE değerinin normalinin bilinmemesiydi. Erişkinlerde RIA ile yapılan ölçümlerde BOS NSE düzeyinin normali Royds ve arkadaşları tarafından 0-8 $\mu\text{g/l}$, Jacobi ve arkadaşları tarafından 2.8-19.8 $\mu\text{g/l}$, Cutler ve arkadaşları tarafından 15 $\mu\text{g/l}$ olarak bildirilmektedir.^{15,29,64} 1992 yılında yayınlanan bir araştırmada Van Engelen ve arkadaşları BOS NSE düzeyinin yaşa göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Buna göre MSS'nin özgül proteinlerinde yılda % 1 oranında bir artış olur ve bu artış kan - beyin bariyerinin geçirgenliğinde yaşla meydana gelen artışa bağlıdır.⁸⁰ Çalışmamızdaki 30 kontrol vakasında ortalama BOS NSE düzeyi 2.63 ± 1.15 $\mu\text{g/l}$ olarak belirlendi (Tablo 13).

Yaptığımız çalışmada akut ensefalopati vakaları (grup I) ile kontrol vakaları (grup II) serum ve BOS NSE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 14). Bu durum ilk bakışta akut ensefalopati vakalarında minimal de olsa nöron hasarının varlığını düşündürmektedir. BOS NSE düzeylerinin ortalaması sekelsiz olarak iyileşen ve iyi prognoz grubunda yer alan 15

vakada $9.05 \pm 9.1 \mu\text{g/l}$ iken, kötü prognoz grubunda yer alan 11 vakada $33.11 \pm 48.2 \mu\text{g/l}$ olarak saptanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 23). Benzer şekilde GKS 9 un altındaki vakalar ile 9 un üstündeki vakaların BOS NSE değerleri arasında anlamlı bir farkın bulunması ($p < 0.05$) BOS NSE düzeyinin tayininin akut ensefalopati vakalarında diagnostik olduğu kadar prognostik değerinin de olduğunu kanıtlamaktadır (Tablo 24).

Akut ensefalopati vakaları ile kontrol vakalarının lomber ponksiyon bulguları karşılaştırıldığında BOS proteini açısından anlamlı bir fark belirlendi ($p < 0.001$). Bu fark ensefalit vakalarının BOS proteinlerinin yüksek olmasına bağlandı. BOS glükoz değerleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Bakteriyel menenjit vakaları ile (Ib) diğer gruplar arasında beklenildiği şekilde BOS glükoz ve protein değerleri arasında anlamlı farklılıklar tesbit edildi (Tablo 15 ve 16).

Pürülan menenjit vakaları ile kontrol vakalarının serum ve BOS NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanırken, akut ensefalopati vakaları (grup Ia) ile menenjit vakaları arasında yalnızca BOS NSE düzeyleri açısından anlamlı bir fark mevcuttu. Serum NSE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Grup Ib'de grup Ia'nın aksine GKS ile serum ve BOS NSE düzeyleri arasında anlamlı korelasyonun saptanamaması, tüm vakalarda BOS NSE düzeyinin $9.5 \mu\text{g/l}$ 'nin üzerinde olmasına karşın üç vakada sekelsiz iyileşme görülmesi menenjit vakalarında BOS NSE düzeyinin prognostik değerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Klinik tablo ile uyumlu olmayan BOS NSE düzeyleri ölçülen NSE'm nöronal kaynaklı olmama olasılığını

düşündürmektedir. Meningeal infeksiyonun derecesi ile BOS NSE düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış ve BOS NSE düzeyi ile BOS protein değeri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır (Tablo 17). Yüksek NSE düzeyinin meningeal infeksiyon sırasında BOS'nda artan lenfosit ve nötrofillerden kaynaklanabileceğine karar verilmiştir. Bu varsayımı destekleyen bulgu Kato ve arkadaşlarının lenfosit ve nötrofillerin yüksek oranlarda α T ve τ T enolaz içerdiklerini gösterdikleri çalışmadır.³²

Menenjit vakalarında BOS NSE düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Royds ve arkadaşları 5 menenjitli erişkinde normalin 2-20 katına varan BOS NSE artışları saptamışlar ve tedavi ile bu düzeylerin normale indiğini göstermişlerdir.⁶² Mokuno ve arkadaşları ise 24 menenjit vakasında BOS NSE ve S-100 düzeylerini araştırmışlar ve BOS NSE düzeyleri açısından kontrol vakaları ile anlamlı bir fark bulamazken glial bir işaretleyici olan S-100 düzeylerinin vakaların yarısında anlamlı olarak arttığını saptamışlardır.⁵² Menenjit vakalarında NSE'in prognostik değerinin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı ve ayrıntılı çalışmalara gerek vardır.

Grup Ia'da yer alan ensefalit vakalarında BOS NSE düzeyleri bir vaka dışında kontrol grubundan 1.5-3.5 kat yüksek bulundu. BOS NSE düzeyi $8 \mu\text{g/l}$ 'nin üzerindeki vakalar ağır sekelli iyileşti veya kaybedildi (Tablo 25). GKS 6 olan bir vaka dışında tüm ensefalit vakalarında GKS ile BOS NSE düzeyleri uyumlu idi. Mokuno ve arkadaşları ensefalit vakalarındaki BOS NSE düzeylerinde artış olduğunu saptamışlardır.⁵² Ancak beraberinde S-100 artışının da olması ensefalit gibi hem gliayı hem de nöronları tutan hastalıklarda prognoz tayininde her iki işaretleyicinin

düzeylerinin belirlenmesinin yararlı olacağını düşündürmektedir. Ensefalit vakalarında bu iki işaretleyicinin iyileşme döneminde BOS protein ve hücre sayısından daha önce normale geldiği de gösterilmiştir.⁵²

Çalışma grubumuzda en yüksek BOS NSE değerleri HİE tanısı konulan bir vakada ve idiopatik ensefalopati grubundan bir vakada görülmüştür. 120 ve 140 $\mu\text{g/l}$ 'yi bulan bu değerler elde edildikten bir süre sonra bu iki hasta da kaybedilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde en yüksek değerlerin ölümle sonuçlanan vakalardan elde edildikleri bildirilmektedir.^{26,40,52} Özellikle HİE BOS NSE artışı ve nöron hasarının en iyi araştırıldığı hasta grubunu oluşturmaktadır. Deneysel global serebral iskemi modellerinde 2-192 inci saatler arasında BOS'nda çok yüksek NSE düzeyleri saptanmıştır. İskemi sonrası sekiz gün devam eden bu yüksek düzeyler hasara uğrayan nöronlardan sürekli NSE salınımı ile açıklanmaktadır. İlk saatlerde alınan BOS örneklerinde gözlenen NSE düzeyleri primer nöron hasarını göstermektedir. Günler boyu devam eden NSE salınımı ise resirkülasyon döneminde meydana gelen ultrastrüktürel değişiklikler sonucu gelişen sekonder nöron hasarına bağlanmaktadır.^{74,75} İskemi süresi ile BOS düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu da belirlenmiştir. Burada ilginç olan hastanın nörolojik bulguları normale döndükten sonra dahi BOS'nda yüksek NSE düzeylerinin saptanmasıdır. Bu nedenle HİE vakalarında BOS NSE düzeylerinin monitorizasyonu beyin hasarının belirlenmesinde duyarlı bir parametre olarak kabul edilmektedir.⁷⁵ Yenidoğanın HİE'nde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Zinsmeyer ve arkadaşları 19-42 inci haftalar arasında normal ve yüksek riskli gebelerde amnios sıvısında NSE tayini

yapmışlar ve özellikle antepartum fetus ölümünde yüksek NSE düzeyleri saptamışlardır.⁸⁶ Asfiktik yenidoğanlarda BOS NSE düzeyleri 120 ng/ml'yi geçen vakaların ilk 3 günde öldükleri, 30-100 ng/ml arasında NSE düzeyleri olan vakaların ise ağır nörolojik hasarla iyileştikleri gösterilmiştir.⁴¹ HİE ve diğer iskemik hücre hasarının geliştiği durumlarda NSE ve S-100 gibi BOS işaretleyicinin tayini yalnızca prognozun belirlenmesinde değil aynı zamanda hücre hasarını azaltıcı vazokonstriksiyon, hiperventilasyon, mannitol, barbitürat ve kalsiyum antagonistleri gibi tedavi yöntemlerinin kullanımında ve etkilerinin karşılaştırılmasında da yardımcıdır.^{24,58}

Menenjit vakaları dışında kalan tüm akut ensefalopati vakalarında serum ve BOS NSE düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon ($p < 0.001$) serum NSE tayini ile nöron hasarı hakkında bilgi sahibi olunabileceğini düşündürmektedir (Tablo 19). Benzer korelasyon diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.^{16,55,58} NSE'in BOS'ndan seruma geçiş mekanizması bilinmemektedir. Normal koşullarda kan-beyin bariyeri proteinlere geçirgen değildir. BOS ise beyin dokusunun lenfi görevini görür ve bu nedenle beyin ile BOS arasında protein geçişi daha kolaydır.³⁷ Böylece MSS hasarında işaretleyiciler serumdan önce BOS'nda yüksek düzeylere ulaşmaktadırlar.⁶² Çalışmamızda ise literatür bilgisinin aksine üç vaka dışında serum NSE düzeyi BOS NSE düzeyinden daha yüksek bulunmuştur. Dauberschmidt ve arkadaşları ciddi kafa travmalı vakalarda yaptıkları bir çalışmada benzer şekilde BOS NSE'ından yüksek düzeylerde serum NSE düzeyleri saptamışlar ve bunu trombositlerin içerdiği hibrid enolaza bağlamışlardır.¹⁶ Yalnızca dört vakada trombositozun saptanması

çalışmamızda saptanan yüksek serum NSE düzeylerini açıklamada bu varsayımı geçersiz kılmaktadır. BOS'ndan NSE'in temizlenme süresi 4 saat olarak bildirilmektedir.⁷⁴ BOS'ndan tetkik amacı ile örnek alındığında nöronal hasar sona erdiği için BOS NSE düzeyi düşük, buna karşın kan - beyin bariyerinden gecikmiş NSE geçişi nedeni ile serumda yüksek NSE düzeyleri ölçülebilecektir. Üç vakada (14,19 ve 23 numaralı vakalar) prognoz ve klinik tablo ile uyumlu olmayan BOS NSE düzeyleri BOS alımı ile nöronal hasar gelişimi arasındaki zamanlama hatasına bağlı olabilir. Bu nedenle akut ensefalopati vakalarında prognoz tayininde ve nöron hasarının belirlenmesinde BOS NSE düzeylerinin seri analizlerinin daha yararlı olacağı kanısındayız.

Çalışmamızın bir diğer amacı subjektif bir kriter olan GKS ile objektif bir hücre hasarı işaretleyicisi olan NSE'in kısa dönem prognozu belirlemedeki önemini karşılaştırmak idi. Vakalarımızın tümünde geliş GKS 12 ve altındaydı. Menenjit vakaları dışındaki akut ensefalopati vakalarında GKS ile serum ve BOS NSE değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı (Tablo 18). Ancak geliş GKS ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$) (Tablo 20). BOS NSE düzeyleri ile prognoz arasında anlamlı bir ilişkinin olması NSE'in prognoz tayininde GKS'ndan daha duyarlı bir kriter olduğunu düşündürmektedir ($p< 0.05$) (Tablo 22). Bununla birlikte karşılaştırmalarda günlük GKS sonuçlarının dikkate alınmamış olması GKS'nun prognoz tayininde yetersiz bir kriter olduğu yargısına varılmasını engellemektedir. Bu iki kriter arasındaki farklılığın en iyi örneği 24 numaralı vakada görülmektedir. Geliş GKS'u 3 olarak tesbit edilen bu vakaya HÜS

tanısı konuldu ve akut ensefalopati tablosuna neden olan üremik ensefalopati periton diyalizi ile düzeltilince hasta nörolojik sekelsiz olarak iyileşti. Bu vakada GKS 3 iken alınan BOS NSE düzeyi 6 µg/l gibi düşük düzeyde idi.

Vakalarımızda etik nedenlerden dolayı günlük BOS NSE tayinleri yapılamamıştır. Bu nedenle GKS ve NSE'nin kısa dönem prognoz belirlenmesindeki duyarlılıkları değerlendirilirken geliş GKS ve BOS NSE düzeyleri karşılaştırılmıştır. Dolayısıyla nörolojik tablo ve GKS'nun düzelmesiyle BOS NSE düzeylerinin normale döndüğünü gösteren bundan önceki çalışmalardaki sonuçlar elde edilememiştir.⁵⁵ Benzer şekilde BOS NSE düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki ilişki de gösterilememiştir.

Literatür bilgilerinin ışığı altında çalışma bulgularının genel bir değerlendirilmesi yapıldığında,

1. Çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında nöron hasarının ve kısa dönem nörolojik prognoz belirlenmesinde BOS NSE düzeylerinin tayininin yardımcı olabileceği,
2. Prognoz tayininde BOS NSE düzeylerinin GKS'ndan daha duyarlı bir yöntem olduğu,
3. Serum ve BOS NSE düzeyleri arasında saptanan anlamlı korelasyon nedeni ile serum NSE düzeylerinin de nöron hasarını yansıtabileceği,
4. Menenjit vakalarında BOS'nda yüksek NSE düzeylerinin saptandığı ancak bu değerlerin prognoz ile ilişkisinin gösterilemediği,
5. Özellikle yaygın nöron hasarının görüldüğü HİE vakalarında BOS NSE

düzeylerinin çok yüksek olduğu ve bu düzeylerin yalnızca prognoz tayininde değil aynı zamanda tedavi seçimi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de önemli olabileceği sonuçlarına varılmıştır.

Elde edilen bulgular farklı nörolojik hastalıklarda değişik NSE düzeylerinin saptandığı gözlemi ile uyumludur.⁴⁹ Beyin hasarının tayininde kullanılan biyokimyasal işaretleyicilerin BOS'nda görülme sürelerinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle kullanılacak işaretleyicilerin kinetiklerinin ve BOS'nda düzeylerini etkileyen faktörlerin bilinmesi elde edilecek sonuçların değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır.

Akut ensefalopati tablosuna yol açan değişik etiyolojik ajanların yalnızca nöron hücrelerinde değil, glia hücrelerinde de hasara neden olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle seri analizlerin yapılması ve NSE tayini ile birlikte glial bir işaretleyicinin (S - 100 veya NNE) da düzeylerinin belirlenmesi yararlı olacaktır.

ÖZET

Bu çalışma ile çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında BOS'nda nöron hasarının işaretleyicisi olarak kabul edilen NSE düzeylerinin saptanması ve prognozun belirlenmesindeki rolünün araştırılması amaçlandı.

Çalışma Eylül 1992 - Haziran 1993 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyofizik Anabilim Dalında yürütüldü. Başlangıçta akut ensefalopati vakaları ve kontrol grubu olarak yapılması planlanan çalışma 5 vakaya bakteriyel menenjit tanısı konulması üzerine üç grup olarak gerçekleştirildi. Tüm vakalarda RIA yöntemi ile serum ve BOS'nda NSE tayini yapıldı.

Akut ensefalopati tanısı konulan 21 vakada BOS NSE düzeyi ortalaması $19.4 \pm 37.04 \mu\text{g/l}$, serum NSE düzeyi ortalaması $38.33 \pm 42.56 \mu\text{g/l}$ olarak bulundu. Kontrol grubundaki 30 vakada BOS NSE düzeyi ortalaması $2.63 \pm 1.15 \mu\text{g/l}$, serum NSE düzeyi ortalaması $10.12 \pm 3.45 \mu\text{g/l}$ olarak saptandı. Menenjit vakalarında ise BOS NSE düzeyi ortalaması $18.44 \pm 12.35 \mu\text{g/l}$, serum NSE düzeyi ortalaması $32 \pm 19.81 \mu\text{g/l}$ olarak belirlendi.

Akut ensefalopati grubu ile kontrol grubu arasında BOS ve serum NSE değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.01$) Menenjit vakaları ile kontrol grubu arasında benzer şekilde anlamlı fark saptanırken menenjit vakaları ile akut ensefalopati vakaları arasında yalnızca BOS NSE düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulundu. Akut ensefalopati vakalarında geliş GKS ile serum ve BOS NSE değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken ($p < 0.005$) menenjit vakalarında bu korelasyon gösterilemedi.

Vakaların kısa dönem prognozlarının tayininde GKS, serum ve BOS NSE düzeylerinin değerleri araştırıldı. GKS ve serum NSE düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, BOS NSE düzeyleri ile prognoz ilişkisi anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

BOS NSE düzeylerinin tayininin çocukluk ağı akut ensefalopati vakalarında nöron hasarının ve kısa dönem prognozunun belirlenmesinde kullanılabilir bir işaretleiyici olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Aicardi J and Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia* 11:187-197, 1970.
2. Akoun GM, Scarna HM, Milleron BJ, et al. Serum neuron-specific enolase: A marker for disease extent and response to therapy for small- cell lung cancer. *Chest* 87: 39-43, 1985.
3. Apak S. Çocuklarda akut ensefalopati ve koma. *Yeni Tıp Dergisi* 5: 124-139, 1988.
4. Ashwal S, Schneider S. Pediatric brain death: Current perspectives. In *Advances in Pediatrics* (Barnes, Devivo, Morrow), Mosby Year Book, St Louis. Missouri. pp 181-201, 1991.
5. Bates D, Caronna JJ, Cartlidge NEF, et al. A prospective study of nontraumatic coma: Methods and results in 310 patients. *Ann Neurol* 2: 211-220, 1977.
6. Beelen NAA, Twijkstra A, Van de Pol M et al. Neuron- specific enolase in cerebrospinal fluid of patients with metastatic and non-metastatic neurological disease. *Eur J Cancer* 29 A: 193-195, 1993.
7. Beghi E, Nicolosi A, Kurtland LT, et al. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted Country, Minnesota, 1950-1981: I. Epidemiology. *Ann Neurol* 16: 283-294, 1984.

8. Brown K, Steer C. Strategies in the management of children with acute encephalopathies. In *Neurological Sick Children* (Gordon and Mc Kinlay), Blackwell Scientific Publ, Book 2, Oxford. London pp 219-293, 1986.
9. Campbell AGM. Children in a persistent vegetative state. *Br Med J* 289: 1022-1023, 1984.
10. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, et al. Serum neuron - specific enolase: A marker for disease extent and response to therapy in patients with small- cell lung cancer. *Lancet* 1: 583-586, 1982.
11. Cicero TJ, Cowan WM, Moore BW, al. The cellular localization of the two brain specific proteins, S-100 and 14-3-2. *Brain Res* 18: 25-34, 1970.
12. Cicero TJ, Ferrendelli JA, Suntzeff V, et al. Regional changes in CNS levels of the S-100 and 14-3-2 proteins during development and aging of the mouse. *J. Neurochem* 19: 2119-2125, 1972.
13. Cole GF, Boyd S, Kendall B, et al. Children in a persistent vegetative state. *Br Med J* 289: 1620-1621, 1984.
14. Cole GF. Acute encephalopathy of childhood. In *Paediatric Neurology* (Brett EM), Second Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh. London. pp 667-669, 1991.
15. Cutler NR, Kay AD, Marangos PJ, et al. Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase is reduced in Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 43: 153-154, 1986.

16. Dauberschmidt R, Marangos PJ, Zinsmeyer J, et al. Severe head trauma and the changes of concentration of neuron-specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 131: 165-170, 1983.
17. Dean MJ, Kirsch JR, Ackerman AD. Theories of brain resuscitation. In *Textbook of Pediatric Intensive Care (Rogers MC)*, Volume one, Williams and Wilkins Baltimore. London. pp 557- 596, 1987.
18. Diemel GA, Pulsinelli WA, Duffy TE. Regional protein synthesis in rat brain following acute hemispheric ischemia. *J Neurochem* 35: 1216-1226, 1980.
19. Fenichel GM. Altered states of consciousness. In *Clinical Pediatric Neurology*, Second Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. pp 44-73, 1993.
20. Fujita K, Haimoto H, Imaizumi M, et al. Evaluation of τ - enolase as a tumor marker for lung cancer. *Cancer* 60: 362-369, 1987.
21. Ghajar J, Hariri RJ. Management of pediatric head injury. *Pediatr Clin North Am* 39: 1093-1125, 1992.
22. Hahn JF. Cerebral edema and neurointensive care. *Pediatr Clin North Am* 27: 587-592, 1980.
23. Haimoto H, Takahashi Y, Koshikawa T, et al. Immunohistochemical localization of τ - enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues. *Lab Invest* 52: 257-263, 1985.
24. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 71: 727-731, 1989.

25. Haslam RHA. Encephalopathies. In Nelson Textbook of Pediatrics (Behrman RE, Kliegman RM), Fourteenth Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. pp 1515-1521, 1992.
26. Hay E, Royds JA, Davies-Jones GB, et al. Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 724-729, 1984.
27. Huff JS, Montes J. Coma. In Pediatric Emergency Medicine (Reisdorff EJ, Roberts MR, Wiegenstein JG), WB Saunders Company, Philadelphia. pp 1015-1022, 1993.
28. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, et al. Determination of three enolase isozymes and S-100 protein in various tumors in children. *Cancer Res* 43: 6080-6084, 1983.
29. Jacobi C and Reiber H. Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 177: 49-54, 1988.
30. James HE. Coma in infants, children and adolescents. In Pediatric Intensive Care (Nussbaum E), Second Edition, Future Publishing, New York. pp 25-36, 1989.
31. Kato K, Suzuki F, Umeda Y. Highly sensitive immunoassays for three forms of rat brain enolase. *J Neurochem* 36: 793-797, 1981.
32. Kato K, Asai R, Shimizu A, et al. Immunoassay of three enolases isozymes in human serum and in blood cells. *Clin Chim Acta*, 127: 353-363, 1983.
33. Kato K, Okagawa Y, Suzuki F, et al. Immunoassay of human muscle enolase subunit in serum: A novel marker antigen for muscle diseases. *Clin Chim Acta* 131: 75-85, 1983.

34. Kennedy CR, Chrzanowska K, Robinson RO, et al. A major role for viruses in acute childhood encephalopathy. *Lancet* i: 988-991, 1987.
35. Kiessling M, Dienel GA, Jacewicz M, et al. Protein synthesis in postischemic rat brain: A two-dimensional electrophoretic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 6: 642-649, 1986.
36. Kochanek PM, Uhl MW, Schoettle RJ. Hypoxic - ischemic encephalopathy: Pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrome in children. In *Pediatric Critical Care* (Fuhrman and Zimmerman), Mosby Year Book, St Louis, Missouri. pp 637-657, 1992.
37. *Lancet*. Editorial: Cerebrospinal fluid: The lymph of brain? *Lancet* 2: 444-445, 1975.
38. Levy DE, Duffy TE. Cerebral energy metabolism during transient ischemia and recovery in the gerbil. *J Neurochem* 28: 63-70, 1977.
39. Lloyd RV, Shapiro B, Sisson JC, et al. An immunohistochemical study of pheochromocytomas. *Arch Pathol Lab Med* 108: 541-544, 1984.
40. Mabe H, Suzuki S, Mase M, et al. Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 36: 170-174, 1991.
41. Magny JF, Benattar C, Chalas J, et al. Intérêt du dosage sérique de l'enolase spécifique du neurone pour le pronostic neurologique des nouveau-nés. *Arch Fr Pediatr* 48: 61-63, 1991.

42. Marangos PJ, Zomzely - Neurath C, Goodwin FK. Structural and immunological properties of neuron specific protein (NSP) from rat, cat and human brain: Comparison to bovine 14-3-2. *J Neurochem* 28: 1097-1107, 1977.
43. Marangos PJ, Parma AM, Goodwin FK. Functional properties of neuronal and glial isoenzymes of brain enolase. *J Neurochem* 31: 727-732, 1978.
44. Marangos PJ, Zis AP, Clark RL, et al. Neuronal, nonneuronal and hybrid forms of enolase in brain: Structural, immunological and functional comparisons. *Brain Res* 150: 117-133, 1978.
45. Marangos PJ, Schmechel DE, Parma AM, et al. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem* 33: 319-329, 1979.
46. Marangos PJ, Campbell IC, Schmechel DE, et al. Blood platelets contain a neuron-specific enolase subunit. *J Neurochem* 34: 1254-1258, 1980.
47. Marangos PJ, Schmechel DE, Parma AM, et al. Developmental profile of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) enolase. *Brain Res* 190: 185-193, 1980.
48. Marangos PJ, Paul SM. Brain levels of neuron-specific and nonneuronal enolase in Huntington's disease. *J Neurochem* 37: 1338-1340, 1981.
49. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Ann Rev Neurosci* 10: 269-295, 1987.

50. Matsumoto M, Yamamoto K, Homburger HA, et al. Early detection of cerebral ischemic damage and repair process in the gerbil by use of an immunohistochemical technique. *Mayo Clin Proc* 62: 460-472, 1987.
51. Miller JD, Ross CAC. Encephalitis - a four year survey. *Lancet* i: 1121-1126, 1968.
52. Mokuno K, Kato K, Kawai K, et al. Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. *J Neurol Sci* 60: 443-451, 1983.
53. Moore BW, Mc Gregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem* 240: 1647-1653, 1965.
54. Mrsulja BB, Lust WD, Mrsulja BJ, et al. Post-ischemic changes in certain metabolites following prolonged ischemia in the gerbil cerebral cortex. *J Neurochem* 26: 1099-1103, 1976.
55. Nara T, Nozaki H, Nakae Y, et al. Neuron - specific enolase in comatose children. *AJDC* 142: 173-174, 1988.
56. Pahlman S, Esscher T, Bergvall P, et al. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: Radioimmunoassay development. *Tumor Biol* 5: 127-139, 1984.
57. Parma AM, Marangos PJ, Goodwin FK. A more sensitive radioimmunoassay for neuron-specific enolase suitable for cerebrospinal fluid determinations. *J Neurochem* 36: 1093-1096, 1981.

58. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron - specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: Markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 18: 911-918, 1987.
59. Pickel VM, Reis DJ, Marangos PJ, et al. Immunocytochemical localization of nervous system specific protein (NSP-R) in rat brain. *Brain Res* 105: 184-187, 1976.
60. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 13: 2-10, 1983
61. Rider CC, Taylor CB. The enolase isoenzymes in rat tissues: Electrophoretic, chromatographic, immunological and kinetic properties. *Biochim Biophys Acta* 365: 285-300, 1974.
62. Rodys JA, Timperley WR, Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathological change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44: 1129-1135, 1981.
63. Royds JA, Parsons MA, Taylor CB, et al. Enolase isoenzyme distribution in the human brain and its tumours. *J Pathol* 137: 37-49, 1982.
64. Royds JA, Davies-Jones GB, Lewtas NA, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 1031-1036, 1983.
65. Schmechel DE, Marangos PJ, Brightman M. Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 276: 834-836, 1978.

66. Schmechel DE, Marangos PJ, Zis AP, et al. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 199: 313-315, 1978.
67. Schmechel DE, Brightman MW, Barker JL. Localization of neuron-specific enolase in mouse spinal neurons grown in tissue culture. *Brain Res* 181: 391-400, 1980.
68. Schmechel DE, Brightman MW, Marangos PJ. Neurons switch from non-neuronal enolase to neuron-specific enolase during differentiation. *Brain Res* 190: 195-214, 1980.
69. Schmechel DE. Editorial: τ -subunit of the glycolytic enzyme enolase: nonspecific or neuron specific? *Lab Invest* 52: 239-242, 1985.
70. Semba R, Kato K. Increased nervous-system specific enolases in rat plasma and cerebrospinal fluid in bilirubin encephalopathy detected by an enzyme immunoassay. *J Neurochem* 39: 360-365, 1982.
71. Seshia SS, Seshia MMK, Sachdeva RK. Coma in childhood. *Dev Med Child Neurol* 19: 614-628, 1977.
72. Shaywitz BA. Diagnosis and management of the comatose child. In *The Critically Ill Child* (Smith S). WB Saunders Company, Philadelphia. pp 157-172, 1985.
73. Simpson D, Reilly P. Paediatric coma scale. *Lancet* ii: 450, 1982.
74. Steinberg R, Scarna H, Keller A, et al. Release of neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid following experimental lesions of the rat brain. *Neurochem Int* 5: 145-151, 1983.

75. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, et al. Experimental brain ischemia: Neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 43: 19-24, 1984.
76. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik, ikinci basım*, Hatiboğlu Yayinevi, Ankara, 1989.
77. Tapia FJ, Polak JM, Barbarosa AJA, et al. Neuron - specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet* 1: 808-812, 1981.
78. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* ii: 81-84, 1974.
79. Tsuchida Y, Honna T, Iwanaka T, et al. Serial determination of serum neuron-specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. *J Pediatr Surg* 22: 419-424, 1987.
80. Van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJH, et al. Age - related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 38: 813-816, 1992.
81. Viores SA, Herman MM, Rubinstein LJ, et al. Electron microscopic localization of neuron-specific enolase in rat and mouse brain. *J Histochem Cytochem* 32: 1295-1302, 1984.
82. Wong V, Yeung CY. Acute viral encephalitis in children. *Aust Paediatr J* 23: 339-342, 1987.
83. Yoshida S, Inoh S, Asano T, et al. Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain. *J Neurosurg* 53: 323-331, 1980.

84. Zeltzer PM, Marangos PJ, Parma AM, et al. Raised neuron-specific enolase in serum of children with metastatic neuroblastoma. *Lancet* 1: 361-363, 1983.
85. Zeltzer PM, Marangos PJ, Evans AE, et al. Serum neuron-specific enolase in children with neuroblastoma. Relationship to stage and disease course. *Cancer* 57: 1230-1234, 1986.
86. Zinsmeyer J, Marangos PJ, Issel EP, et al. Neuron -specific enolase in amniotic fluid - a possible indicator for fetal distress and brain implication. *J. Perinat Med* 15: 199-202,1987.

