



**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI A.D.**

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ NEDENİYLE**  
**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE İZLENEN**  
**YENİDOĞANLARDA SERUM IL-18, IL-6 VE HSCR**  
**P DÜZEYLERİ**

**Dr. Erdal ÜNLÜ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**2011-KIRIKKALE**





T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI A.D.

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ NEDENİYLE  
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE İZLENEN  
YENİDOĞANLARDA SERUM IL-18, IL-6 VE HSCR  
DÜZEYLERİ**

**Dr. Erdal ÜNLÜ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU**


**2011-KIRIKKALE**

Uzmanlık öğrencisinin adı soyadı: Dr. Erdal ÜNLÜ

Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde İzlenen Yenidoğanlarda Serum IL-18, IL-6 ve hsCRP Düzeyleri

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi" çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/09/2011

  
Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Y. K. Yavuz GÜRER  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞANLI  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Üye

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanma sürecinde desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, görüşlerinden her zaman yararlandığım, çalışma azmini kendime örnek aldığım hocam Prof. Dr. Didem Aliefendioğlu'na, bilgileri ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Selda Bülbül'e, Prof. Dr. Cüneyt Ensari'ye, Prof. Dr. Yavuz Güner'e, Doç. Dr. Fulya Demirçeken'e, Yrd. Doç. Dr. Cihat Şanlı'ya, Yrd. Doç. Dr. Meryem Albayrak'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tezimi yapabilmem için gerekli izni veren S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimi sayın Prof. Dr. Bahattin Tunç ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi sorumlusu Uzm. Dr. Sevim Ünal'a teşekkür ederim.

Tezimi yapabilmem için gerekli tetkiklerin yapılmasında yardımcı olan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Üçler Kısa'ya, Arş. Dr. Nurkan Aksoy'a ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgi, sabır ve özverilerini benden esirgemeyen bu süreç içerisinde desteğini her an hissettiğim sevgili anneme, babama, kardeşlerime, eşim Gülhan'a ve kızım Defne'ye içten teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Erdal ÜNLÜ**

**Eylül 2011**

## ÖZET

**Ünlü E. Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde İzlenen Yenidoğanlarda Serum IL-18, IL-6 ve hsCRP Düzeyleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2011.**

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, halen yenidoğan dönemde mortalite ve morbiditede artışa yol açan önemli bir sorundur. Önceki çalışmalar patogenezinde hipoksi ve iskeminin tetiklediği inflamatuvar döngünün rol oynadığını düşündürmektedir. Bu çalışmada HİE'li yenidoğanlarda, yakın zamanda inflamasyonla ilişkili olduğu tanımlanmış olan IL-18, IL-6, hsCRP düzeylerine bakılmış ve HİE ile inflamatuvar yanıt ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Eylül 2010- Temmuz 2011 tarihleri arasında doğan, gebelik yaşı 37 hafta ve üzerinde olan, asfiksi kriterlerine uyan bebekler (n=30) alındı. Bu bebekler klinik bulgularına göre (Sarnat & Sarnat sınıflaması) evre I, evre II veya evre III olarak sınıflandırıldı. HİE'li hastalardan ilk 24 saatte ve 48-72. saatte olmak üzere 2 kez alınan kan örneklerinden IL-18, IL-6 ve hsCRP düzeyleri çalışıldı. Çalışma grubundaki olguların %40'ı evre I, %33'ü evre II ve %27'si evre III HİE tanısı aldı. İlk 24 saat ve 48-72. saatlerde bakılan IL-6, IL-18 ve hsCRP düzeylerinin karşılaştırması IL-6 {9,6 (2,4-174,8) pg/ml, 9,3 (2,1-157,9) pg/ml,  $p>0,05$ }; IL-18 {280,2 (250,4-544,8) pg/ml, 293,3 (267,2- 739,7) pg/ml,  $p<0,01$ }; hsCRP {3,5 (0,06-24,2) mg/L, 8,2 (0,21-35,7) mg/L,  $p<0,05$ }.

Bu çalışmada, HİE'li yenidoğanlarda erken dönemde (ilk 24 saat) IL-6'nın artmış olduğu, geç dönemde ise (48-72.saat) IL-18 ve HsCRP düzeylerinin artmış olduğu, ex olan hastalarda da geç dönemde IL-18 düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. IL-18 ve HsCRP düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Hipoksi evresi ağırlaştıkça evrelere görede geç dönemde IL-6 düzeyleri azalırken, IL-18 ve hsCRP düzeylerinde artış olduğunu ve bu farkın klinik bulgular ağırlaştıkça belirginleştiğini gördük. Bu çalışmanın sonuçları HİE'nin inflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** HİE, IL-18, IL-6, hsCRP, inflamatuvar yanıt

## ABSTRACT

**Ünlü E. Serum IL-18, IL-6 and hsCRP Levels of Neonates Hospitalized Due To Hypoxic Ischemic Encephalopathy In The Neonatal Intensive Care Unit, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, MD/Doctoral Thesis, Kırıkkale, 2011.**

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), despite advances in diagnosis and treatment, the neonatal period is still a major problem which leads to increased morbidity and mortality. Previous studies suggest play a role of inflammatory cycle induced by hypoxia and ischemia in the pathogenesis of HIE. In this study, recently described to be associated with inflammation, IL-18, IL-6 and hsCRP levels were evaluated and investigated the relationship between HIE and inflammatory response in neonates with HIE.

Inclusion criteria were to be born between September 2010-July 2011, and over 37 weeks gestational age infants (n = 30), respectively. According to the clinical findings of infants in the study groups (Sarnat & Sarnat classification) were divided to stage I, stage II, or stage III. Including the first 24 hours, and 48-72 h, blood was taken 2 times from patients with HIE. IL-18, IL-6 and hsCRP levels were determined in blood samples. Study group, 40% of patients with stage I, stage II 33% and 27% were diagnosed as stage III HIE. Cared for in the first 24 hours and 48-72 hours, respectively, measured IL-6, IL-18 and hsCRP levels: IL-6 {9.6 (2.4 to 174.8) pg / ml, 9.3 (2.1 - 157.9) pg / ml,  $p > 0.05$ }, IL-18 {280.2 (250.4 to 544.8) pg / ml, 293.3 (267.2 to 739.7) pg / ml,  $p < 0.01$ }, {3,5 hsCRP (0.06 to 24.2) mg / L, 8.2 (0.21 to 35.7) mg / L,  $p < 0.05$ } was found to be .

In this study, we found that IL-6 levels were increased in the early period (first 24 hours) and IL-18 and hsCRP in the late period (between 48-72 hours). Patients who died had higher levels of IL-18 in the late period. Increased levels of IL-18 and hsCRP defined as statistically significant. In line with the increase of hypoxia decreased levels of IL-6, IL-18 and increased levels of hsCRP were found. This difference was evident in the clinical signs worsened. The results of this study, similar to previous studies, supports the relationship between IL-18 and the inflammatory response.

**Key Words:** EFA, IL-18, IL-6, hsCRP, and inflammatory response

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Perinatal Asfiksi .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. İnsidans.....	3
2.1.3. Etyoloji ve risk faktörleri .....	4
2.1.4. Patogenezi .....	5
2.1.5. İnflamatuvar reaksiyonlar ve Sitokinler .....	10
2.1.6. Nöropatoloji.....	16
2.1.7. Klinik bulgular.....	19
2.1.8. Tanı.....	23
2.1.9. Tedavi .....	28
2.1.10. Potansiyel tedavi yaklaşımları .....	32
2.1.11. Prognoz.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
3.1. İstatistiksel Analizler .....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ .....	66
7. KAYNAKLAR .....	68
EKLER.....	75



## KISALTMALAR

<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>ALT</b>	: Alanin amino transferaz
<b>AMPA</b>	: $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
<b>AST</b>	: Aspartat amino transferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin tri fosfat
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>CNQX</b>	: 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione
<b>C/S</b>	: Cesarean section
<b>CPK</b>	: Kreatin fosfokinaz
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>EEG</b>	: Elektoreensefalografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EMR</b>	: Erken membran rüptürü
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>HİE</b>	: Hipoksik iskemik ensefalopati
<b>HSCRIP</b>	: Yüksek-duyarlıklı C-reaktif protein
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IGF</b>	: İnsülin büyüme faktör
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IL-18R</b>	: İnterlökin-18 reseptörü
<b>KA</b>	: Kainat
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MAS</b>	: Mekonyum aspirasyon sendromu
<b>MKE</b>	: Multikistik ensefalomalazi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NBQX</b>	: 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzoquinoxaline 2,3-diona
<b>NK</b>	: Natürel killer
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat

<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSVY</b>	: Normal spontan vajinal yol
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>PVL</b>	: Periventriküler lökomalazi
<b>SAA</b>	: Serum amiloid A
<b>SIRS</b>	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>SPECT</b>	: Tek foton emisyon tomografi
<b>SSEPs</b>	: Somatosensöryel evok potansiyeller
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TFUSG</b>	: Transfontanel ultrasonografi
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>VEP</b>	: Vizüel evok potansiyel

## ŞEKİLLER

- Şekil 4.1.** Olguların cinsiyete göre dağılımı
- Şekil 4.2.** Olguların HİE evrelerine göre dağılımı
- Şekil 4.3a.** Tüm olguların ilk 24 ve 48-72. saatteki IL-6, HS-CRP ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması
- Şekil 4.3b.** Tüm olguların ilk 24 ve 48-72. saatteki IL-18 düzeylerinin karşılaştırılması
- Şekil 4.4.** Mekonyum aspirasyonu sendromu gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk 24 ve 48-72. saatlerdeki IL-18 düzeyleri karşılaştırılması

## TABLolar

- Tablo 2.1.** Perinatal asfiksi etyolojisinde rol oynayan risk faktörleri
- Tablo 2.2.** Akut tam asfiksi ve kronik kısmi asfiksini özellikleri
- Tablo 2.3.** Sarnat & Sarnat sınıflamasına göre HİE'nin klinik özellikleri
- Tablo 2.4.** Asfikside diğer organ zedelenmesi bulguları
- Tablo 4.1.** HİE'li olguların modifiye Sarnat & Sarnat evrelerine göre mortalite oranları
- Tablo 4.2.** HİE'li grubunun demografik özellikleri
- Tablo 4.3.** HİE'li hastaların evrelere göre Apgar skorları ve Kan gazı yönünden karşılaştırılması
- Tablo 4.4.** Hipoksik iskemik ensefalopatili olgularda etyolojik nedenler
- Tablo 4.5.** HİE' de sinir sistemi dışındaki organ tutulumları ve metabolik sorunlar
- Tablo 4.6.** HİE'li olguların evrelerine göre biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırmaları
- Tablo 4.7.** Tüm olguların IL-18, IL-6, hsCRP ve CRP düzeylerinin ilk 24 saat ve 48-72. saattlerde bakılan değerlerinin kendi içinde karşılaştırılması
- Tablo 4.8.** Olguların ilk 24 ve 48-72. saatte ölçülen IL-18, IL-6 ve hsCRP düzeylerinin HİE evrelerine göre karşılaştırılması
- Tablo 4.9.** HİE'li olguların ilk 24 saat ve 48-72 saatteki IL-18, IL-6 düzeyleri ile Apgar skorları ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilmesi

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Antenatal izlem ve yenidoğan yoğun bakımındaki teknolojik gelişmelere rağmen perinatal asfiksi halen mortalite ve morbiditesinin yüksekliği nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), fetus ve yenidoğan bebekte, plasental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesidir.<sup>1,2</sup> Hipoksik iskemik ensefalopatinin patogeneziindeki birçok olay açıklanmış olmasına rağmen özellikle ağır olgularda tedaviye rağmen kalıcı komplikasyonlar sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde bile doğan tüm bebeklerin yaklaşık 2-5:1000'inde perinatal hipoksi-iskemi sonucu beyin zedelenmesi gelişmekte, Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı almış olan hastaların yaklaşık %20'si yenidoğan döneminde ölmekte ve yaşayan bebeklerin %20-40'ında ise belirgin nörolojik sekeller ve gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır.<sup>2,3</sup>

Hipoksik-iskemik zedelenmedeki patofizyolojik bulgular iskemi-reperfüzyonun neden olduğu hasarın inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hipoksiyi izleyerek, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12 (IL-12), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerde artış olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Sitokinler inflamatuvar yanıtı indüklemekte ayrıca, nötrofiller ve makrofajları da aktive ederek; bu hücrelerden reaktif oksijen ürünleri, proteolitik enzimler ve myeloperoksidaz içeren toksik granüller salınmasına, sonuçta da hücre/doku hasarına yol açmaktadır.<sup>4</sup>

Bu bulgulara dayanarak hipoksik iskemik zedelenme sürecinde IL-18'in de rol oynayabileceği düşünülmekte ise de bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. IL-18; IL-1 ailesinden proinflamatuvar bir sitokindir. IL-18'in inflamatuvar döngüde ki rolü yeni anlaşılmış olup hayvan deneylerinde sepsiste hastalığın şiddeti ve hipoksidede hipoksik zedelenmenin derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı ve IL-18 salınımının CRP tarafından uyarıldığı gösterilmiştir. Farelerle yapılmış çalışmada hipoksik iskemik zedelenmeden 3 gün sonra IL-18 düzeylerinin arttığı ve artışın zedelenme derecesi ile orantılı

olduğu gösterilmiştir. Yine bir başka çalışmada immatür beyinde hipoksik iskemiden sonra IL-18 düzeylerinin arttığı, buna karşılık IL18 eksikliğinin hipoksik iskemi sonrası beyaz ve gri cevher hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Bu alışma ile HİE'li yenidoğanlarda kanda IL-6 ve CRP düzeyleri yanı sıra IL-18 düzeylerinin ölçümü ile hipoksik iskemik ensefalopatinin inflamatuvar yanıt ilişkisinde IL-18'in rol oynayıp oynamadığı, hastalık şiddetini belirlemede mortalite ve morbiditeyi öngörmede yardımcı olup olamayacağının belirlenmesi ve prognozu belirlemede rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1. Perinatal Asfiksi

#### 2.1.1. Tanım

Hipoksi; arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalin altında olması, anoksi; oksijenin tam yokluğu, iskemi; organ ve hücrelerin normal fonksiyonlarını sürdürebilecekleri kan akımının yetersizliği olarak tanımlanır. Perinatal asfiksi; hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü durum olup, anne, fetüs ve plasentadan oluşan biyolojik ünitenin fonksiyonlarının veya postpartum pulmoner gaz değişiminin bozukluğuna bağlı olarak fetüs veya yenidoğanda hipoksemi, hiperkapni ve asidoz ile birlikte olan klinik durum olarak tanımlanır. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), fetus ve yenidoğan bebekte, plasental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesidir Santral sinir sistemi dışında pulmoner, renal, gastrointestinal, hematolojik ve kardiyak sistemin tutulduğu bildirilmektedir.<sup>1,2,5,6,7</sup>

#### 2.1.2. İnsidans

Perinatal asfiksi insidansı sosyoekonomik düzey ve gebelik yaşı gibi birçok faktörden etkilenebildiği için gerçek insidansı belirlemek güçtür. HİE'nin patogenezindeki birçok olay açıklanmış olmasına rağmen özellikle ağır olgularda tedaviye rağmen kalıcı komplikasyonlar sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 2-5 arasında görülürken gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 27'lere çıkmaktadır. HİE tanısı almış olan hastaların yaklaşık %20'si yenidoğan döneminde ölmekte ve yaşayan bebeklerin %20-40'ında ise belirgin nörolojik sekeller ve gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır.<sup>2,6,8</sup>

Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre yılda yaklaşık 1 milyon bebek doğum asfiksisi nedeniyle ölmekte ve yaklaşık aynı sayıda bebek uzun dönemde mental retardasyonun da eşlik edebildiği serebral palsi, öğrenme güçlüğü veya epilepsi gibi nörolojik sekellerle yaşamaktadır.<sup>9,10</sup>

### 2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Perinatal asfiksi etyolojisinde rol oynayan risk faktörleri antepartum, intrapartum ve postpartum olarak üçe ayrılır. Olguların %50'sinin antepartum, %40'ının intrapartum ve %10'unun ise postpartum dönemde olduğu bildirilmektedir. Perinatal asfiksidede rol oynayan risk faktörleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.<sup>6,11,12</sup>

**Tablo 2.1.** Perinatal asfiksi etyolojisinde rol oynayan risk faktörleri

ANTEPARTUM FAKTÖRLER	İNTEPARTUM FAKTÖRLER	POSTPARTUM FAKTÖRLER
Çoğul gebelik	Hızlı doğum	Agır anemi
Preeklampsi	Uzamis eylem	Konjenital anomaliler
İlaç tedavisi (Li, Mg, adrenerjik blokerler)	Müdehaleli doğum (forceps, vakum uygulaması)	Solunum yetmezliği (RDS I-II, pnömoni, aspirasyon, pnömotoraks)
Gebelik toksemisi	Fetal distrese bağlı sezaryen	Konjenital kalp hastalığı
Kollojen vasküler hastalıklar	Prematüre doğum	Enfeksiyon
Kardiovasküler hastalık	Anormal prezentasyon	Polisitemi
Multiple gestasyon	Bozuk fetal kalp paterni	Tekrarlayan apne nöbetleri
Yaşlı primiparite	Mekonyumlu amniyon mayi	Kardiovasküler kollaps
Rh sensitizasyonu, anemi	Kötü kokulu amniyon mayi	Mekonyum aspirasyon sendromu
2. veya 3. trimesterde kanama	Erken membran rüptürü	Metabolik hastalık
Fetüs veya bebek ölüm öyküsü	Ablasyo plasenta	Apne
Servikal yetmezlik	Plasenta previa	
Kronik hipertansiyon	Kord prolapsusu	
Maternal diyabet	Anneye narkotik verilmesi	
Maternal enfeksiyon	Uterus tetanisi	



Doğum eylemi sırasında perinatal asfiksi etyolojisinde 5 temel mekanizma vardır.<sup>9, 13</sup>

1. Umbilikal kan akımının kesilmesi (kord basısı)
2. Plasentanın erken ayrılması ve diğer plasental nedenlerle gaz değişiminin bozulması (ablasyo placentae, placentae previa, plasental yetmezlik)
3. Plasentanın maternal tarafının yetersiz perfüzyonu (maternal hipotansiyon, hipertansiyon, anormal uterin kontraksiyonlar)
4. Maternal oksijenizasyonun bozulması (kardiyopulmoner hastalık, anemi)
5. Akciğer havalanmasının yetersiz oluşu ve fetal dolaşımın devam etmesi

#### **2.1.4. Patogenez**

Hipoksik iskemik ensefalopatide oluşan patoloji, kronik fetal hipoksi ve doğum sonrası akut hipoksi birlikteliğine bağlıdır, bu da gebelik yaşı ile ilişkilidir. Plasentada yetersiz gaz değişimi ve postnatal olaylar nedeni ile pulmoner ventilasyonun bozulması perinatal asfiksisinin patofizyolojisindeki primer olaydır. Fetus kalp ve beyin gibi hayati organları korumak ve oksijen kullanımını azaltmak için bir dizi adaptasyon mekanizması geliştirmiştir. Olayın ilerlemesiyle asidoz gelişir ve bu mekanizmaların yetersiz kalmasıyla beyne giden kan akımı giderek bozulur. Sonuç olarak oksijen (O<sub>2</sub>) ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) değişimi bozulmakta, arteriyel hipoksemi, hiperkapni ve asidoz gelişmektedir.<sup>13,14</sup>

Perinatal asfiksi klinik ve patolojik özelliklerine göre “akut tam” ve “kronik kısmi” asfiksi olarak ikiye ayrılır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda hipoksik olay 1 saat ve daha fazla sürüyorsa kronik kısmi asfiksiden sözedilmektedir. Tablo 2.2.’de “akut tam” ve “kronik kısmi” asfiksisinin özellikleri gösterilmektedir.<sup>15</sup>

**Tablo 2.2.** Akut tam asfiksi ve kronik kısmi asfiksinin özellikleri

	<b>AKUT-TAM ASFİKSİ</b>	<b>KRONİK-KİSMİ ASFİKSİ</b>
<b>Etyoloji</b>	Ablasyo plasenta Uterus rüptürü Maternal kardiyorespiratuvar arrest	Ablasyo plasenta Plasental hipoperfüzyon Uterus hipertonisitesi
<b>Oluşması için gerekli süre</b>	10 dakika	1-3 saat
<b>Serebral kan akımında yeniden düzenlenme</b>	Yetersiz	Oluşmuş
<b>Bulguların ortaya çıkışı için sessiz dönem</b>	Yok	Var
<b>Beyin ödemi</b>	Yok	Var
<b>Etkilenen beyin bölgesi</b>	Talamus ve beyin sapı nükleusları	Serebral hemisferler ve parasagittal korteks
<b>Konvülsiyon</b>	Var/ Yok	Var
<b>Beyin sapı bulguları</b>	Var	Yok

### **Akut tam asfiksi**

Akut tam asfikside olay 10 dakika kadar kısa bir sürede ortaya çıkmakta ve plasental kan akımı bozulmaktadır. Olay hızlı geliştiği için intraserebral kan dolaşımının yeniden düzenlenmesi ve yeni şantların oluşması için zaman olmamaktadır. Buna bağlı olarak hipoksik zedelenme bulguları metabolik aktivitenin fazla, enerji depolarının az olduğu talamus ve beyin sapında yer alan nükleuslarda görülürken, serebral hemisferler daha iyi korunur ve beyin ödemi görülmez. Asfiksi on dakikadan daha kısa sürerse beyin zedelenmesi bulguları tamamen düzelebilir ve asfiksi bulguları geri dönebilir. Asfiksi on-yirmibeş dakika kadar uzun sürerse talamus ve beyin sapı nükleuslarında ağır zedelenme görülebilir, yirmibeş dakikadan uzun süren durumlarda ise ağır kardiyak zedelenme bulguları da olduğundan geri dönüşümsüz vasküler kollaps gelişebilir. Beyin ödemi genellikle gelişmezken, 24 saatlik sessiz dönemden sonra fix dilate pupiller, okülosefalik ve kornea reflektörlerinin kaybı, dilde fasikülasyon gibi beyin sapı bulguları ortaya çıkmaktadır.<sup>15,16</sup>

### **Kronik kısmi asfiksi**

Kronik kısmi asfikside olay 1-3 saat gibi uzun sürede olduğu için fetusta kardiyovasküler kompensasyonla beyin, kalp ve adrenal bezlere giden kan akımı artırılır. Hipoksi devam ederse beyin kan akımı yeniden düzenlenir; serebral hemisferlere giden kan akımında belirgin azalma olurken, bazal metabolizmanın en fazla olduğu talamus, bazal ganglionlar, beyin sapı ve serebelluma daha fazla kan gönderilir ve korunmaya çalışılır. Bu durumda serebral hemisferler ve özellikle perfüzyonun en uç noktaları olan parasagittal korteks ve bunun altındaki beyaz cevher hipoksemiden etkilenmeye başlar, küçük enfarktlar ve lokal konvülsiyon odakları gelişir. Olayın daha da ilerlemesiyle bütün serebral hemisferleri etkileyen infarkt alanları ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda 6-12 saatlik sessiz dönemden sonra konvülsiyonlar ortaya çıkmakta ve 24-48 saat sonra da beyin ödemi gelişmektedir.<sup>15,17,18</sup>

### **Sistemik-serebral yanıt**

Fetusta, asfiksiye ilk yanıt olarak arteriyel kemoreseptörler ve dolaşan endojen opiatların etkisiyle adrenerjik sistem aktive olur vasküler direnci artırarak kan basıncını yükseltir. Kardiyak output yeniden düzenlenir. Akciğer, karaciğer, böbrekler, dalak, kemik, kas ve barsağa giden kan azalarak; beyin, kalp ve adrenaller gibi hayati organlara yön değiştirir. Kompensasyon aşamasında bu kardiyovasküler yanıt, santral sinir sisteminin bütünlüğü için önemlidir. Hipoksi sırasında beyin kan akımında %30-175 arasında artış olur. Serebral kan akımındaki bu artış lokal olarak serebral vasküler direncin düşmesi ile uyarılır, sistemik olarak da hipertansiyon ile uyarılır. Hipoksik olay uzamışsa hemostatik mekanizma bozulur, kardiyak output azalır, sistemik hipotansiyon gelişir ve serebral kan akımı azalır.<sup>12,19</sup>

Asfiksi devam ederse hemostatik mekanizma bozulur, kardiyak output azalır, kardiyovasküler dekompensasyon meydana gelir, sistemik hipotansiyon gelişir serebral otheregülasyon bozulur ve beyin kan akımı hızla

azalır. Oksijen satürasyonu %30'un altına indiğinde metabolik asidoz gelişir. Ağır metabolik asidozda (baz açığı  $\geq 16$ mmol/L) serebral disfonksiyon meydana gelmekte; elektrokortikal aktivitede supresyona ve nöbetlere sebep olmaktadır. Ciddi metabolik asidozla birlikte dekompanseasyon aşamasında hem kardiyak outputun hem de periferik vasküler direncin azalması sonucunda arteriyel basınç düşmektedir. Gelişen hipotansiyon ve hipoperfüzyona bağlı asfiksi ve iskemi serebral oksijen tüketimini azaltmakta ve devam ederse beyin hasarında artışa sebep olmaktadır.<sup>16</sup>

### **Metabolik yanıt**

Beynin normal fonksiyonu için kaçınılmaz olarak oksijen ve glukoz desteği gerekir. Serebral oksijen alımı akut olarak azaldığında nöronal enerji metabolizması dakikalar içinde bozulur. Asfiksini devam etmesi durumunda beyin kan akımı ve oksijen sağlanmasındaki azalma bir dizi biyokimyasal olayın gelişimine neden olur. Hipoksi ve iskemi sonrasında oksidatif fosforilasyon için gereken oksijen miktarı yetersiz kalınca anaerobik glikoliz gelişir, laktat, inorganik fosfat ve glutamat gibi toksik aminoasitler hasarlı dokuda birikmeye başlar. Adenozin tri fosfat (ATP) azalmasına bağlı, iyon pompalarının fonksiyonlarının bozulması sonucu hücre içi kalsiyum, sodyum, klor ve su artışı başlar. Hücre içi kalsiyum artışı hücre iskeletini yıkan lipaz, proteaz ve endonükleazları aktive eder.<sup>20</sup> Bunların yanı sıra membran fosfolipid döngüsünün artmasına bağlı serbest yağ asitleri de hücre içinde birikmeye başlar. Bu yağ asitleri; ksantin, prostoglandinler ve ürik asit metabolizması sonucu oluşan mitokondri kökenli serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit ile oksidasyona uğrarlar. Böylece hücresel enerji yetmezliği, asidoz gelişimi, glutamat ve nitrik oksit nörotoksitesisi, serbest radikal oluşumu, intraselüler kalsiyum birikimi ve lipid peroksidasyonu hücre içi organellerde disfonksiyona, hücrenin yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve sonuçta hücre ölümüne neden olmaktadır.<sup>21,22</sup>

Beyin dokusu iskemiden sonra iyileşip, enerji metabolizmasını toparlama özelliğindedir. Birkaç saat sonra etkilenen dokuda enerji durumu tekrar bozulur. İkincil hücre ödemi gelişir. Bu olayın nedeni oksijen

radikalleri, nitrik oksit (NO), inflamatuvar reaksiyonlar ve eksitator aminoasitlerdir.<sup>20</sup>

İskemiden birkaç saat sonra epileptik aktivitenin arttığı, bu artışın da beyin hasarını artırdığı görülmektedir. Epileptik aktivitenin baskılanması ile beyin hasarı azalmaktadır. Reperfüzyon sırasındaki ikincil glutamat salınımının veya inhibitör-eksitator nörotransmitterler arasındaki dengesizliğin epileptik aktiviteyi uyardığı ve hücre metabolizmasını bozduğu görülmektedir, Glutamat antagonisti MK-801 epileptik aktiviteyi tamamen inhibe edebilmektedir.<sup>23</sup>

HİE'de hücre ölümü apoptotik (programlanmış hücre ölümü) ve nekrotik olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkar. Hipoksi ve ardından gelen iskemik olaya ilk yanıt dakikalar içerisinde gelişen nekroz olmakla birlikte apoptoz saatler ve günler içerisinde oluşur. Nekrozda, mitokondri gibi organellerin hasarı hücre ölümünü tetikler, bunun sonucunda membran bütünlüğü bozulur ve sitoplazmik içerik ekstraselüler matrikse sızar. Apoptoziste ise hücreler iyi korunmuş ve düzenlenmiş genetik programla hücre ölümüne giderler. Membran bütünlüğünü kaybetmezler ve organeller sağlam kalır. Son evrelerde hücre fragmanları küçülür, katlanır; plazma membranı çekilir. Sonrasında tomurcuk halde olan apoptotik hücreler sağlam komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Apoptozis biyokimyasal ve genetik olarak programlanmış; enerji, zaman ve yeni gen transkripsiyonu-translasyonu gerektiren hücre ölümüdür. Apoptotik hücre ölümündeki yollardan biri mitokondri permeabilite geçiş porundan sitokrom c salınmasıdır. Bu por anti-apoptotik "bcl-2" proteinleri tarafından kontrol edilir. Sitolozde sitokrom c, kaspaz-9 ile birleşir. Böylece kaspaz-9 aktive olup proteolitik kaspaz-3'ü aktive eder. Kaspaz-3, vital proteinlere yapışan, diğer kaspaz ve endonükleazları aktive ederek apoptozisi tetikleyen bir proteazdır. Perinatal hipoksik iskemik olay sonrasındaki ikincil hücre ölümünde bu süreçlerin yer aldığı gösterilmiştir. Son yıllarda elde edilen veriler serebral iske miyle oluşan nöronal hücre hasarının sadece nekrotik değil apoptotik süreçle de ilişkili olduğunu göstermektedir. Yeniden kanlanma döneminde, nöronal hücre hasarına IL-6 ve IL-8 gibi artan

proinflamatuvar sitokinler, oksijen radikalleri, NO, eksitator ve inhibitör nörotransmitter sistemler arasındaki dengesizlik katkıda bulunur. Bu olayların net etkisi ise genellikle apoptozun uyarılması ve hücre ölümüdür.<sup>13,20</sup>

### 2.1.5. İnflamatuvar reaksiyonlar ve sitokinler

Hipoksi devam ettikçe belirgin mitokondrial hasar oluşmaktadır. Hipoksiden yaklaşık 1-4 saat sonra etkilenen bölgelere öncelikle IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörler gelmeye başlayacaktır. Ancak bu sitokinlerin hücre yıkıcı etkilerinin yanında koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Hipoksi ve iskemiden sonraki hücre ölümü ya nekroz ya da apoptoz şeklinde olmaktadır. Başlangıçtaki hipoksik olayın şiddeti fazla ise hücreler nekroza gitmekte, şiddeti daha az ise apoptozis görülmektedir.<sup>2,24</sup>

İnflamasyon; enfeksiyona, hipoksi-iskemiye veya zedelenmeye karşı koruyucu yanıt demektir. Bu yanıt monosit-makrofaj hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler aracılığı ile olmaktadır. Sitokinlerin hedefleri astrosit, nöron, mikroglia, oligodendrosit ve santral sinir sistemindeki endotel hücreleridir. Pro-inflamatuvar sitokinler olan interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-5 (IL-5), interlökin-6 (IL-6), interlökin-18 (IL-18), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) etkili savunmayı başlatmaktan sorumludur. Anti-inflamatuvar sitokinler olan interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-10 (IL-10) ise abartılı inflamatuvar sürecin dengelemesinde ve vital organların fonksiyonunu sürdürmesinde rol alır. Platelet aktive eden faktör, araşidonik asit ve metabolitleri (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan, siklo-oksijenaz) gibi mediyatörler de inflamatuvar yanıtta yer almaktadır. Sepsis, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, periventriküler lökomalazi perinatal dönemde inflamasyonla karakterize hastalıklardır.<sup>24, 25</sup>

İmmün sistem hormonları olarak da tanımlanan pro-inflamatuvar sitokinlerin lokal ve sistemik etkileri mevcuttur. Lokal etkileri: endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip inflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu (hücrede solunumsal patlama, serbest oksijen radikalleri

salınımı, degranülasyon, fagositoz ve sitotoksikite aktivasyonu), prokoagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme ve endojen mediatör salınımı lokal etkilerinden bazılarıdır. Sistemik etkiler: ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimüle edici faktör artışı, doğal öldürücü (NK) aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu ve sitotoksik T hücre artışı yer almaktadır. Pro-inflamatuvar sitokinler içinde TNF- $\alpha$  ve IL-1 sitokin kaskadındaki çok önemli rolleri nedeniyle pro-inflamatuvar orkestra şefleri olarak tanımlanabilirler. TNF (TNF-  $\alpha$ , TNF- $\beta$ ) ve IL-1 {IL-1  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 ra (reseptör antagonist)} bu ailenin bireyleridir. Diğer pro-inflamatuvar mediatörler endotelden TNF- $\alpha$  ve IL-1 etkisi ile salınırlar ve vazodilatatör(NO, PAF, trombosit aktive edici faktör, PGE-2, PGI-2) veya vazokonstriktör (endotelin) etki yaparlar. TNF- $\alpha$ , proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra anti-inflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ ), ayrıca doğal sitokin inhibitörleri olan IL-1ra ve solubl TNF reseptörlerinin üretimini de tetikler. Böylece aşırı sitokin yanıtı dengelenir.<sup>24</sup>

İskemik beyin hasarının patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı, beyin hasarı sonucunda proinflamatuvar ve immunoregülatör sitokinlerde özellikle reperfüzyon döneminde artış olduğu gösterilmiştir.

Beyinde ve BOS'da çeşitli sitokinlerin ve reseptörlerinin olduğu belirlenmiştir. İlk başta IL-1'in hipotamo-hipofizer-adrenal aksta uyarıcı etkisinin olması ve IL-1 $\beta$ 'nin hipotalamustaki nöronlarla ilişkisinin bulunması sitokinlerin beyindeki rolüne dikkat çekmiştir. Sonra sitokinlerin endokrin ve immün sistem arasındaki ilişkide rol oynadığı gösterilmiştir. Sitokinler santral sinir sisteminde kök hücre bağlantısını ve hücrenel farklılaşmayı düzenlemektedirler. Sitokinlerin perinatal beyin hasarındaki etkisini anlamak için bazı sitokinlerin normal beyin gelişimindeki rolünü tanımamız gerekir.<sup>26</sup>

**TNF- $\alpha$** ; birçok hücreden salınan bir pleiotropik sitokindir. Santral sinir sisteminde TNF- $\alpha$  ve reseptörleri vardır. TNF- $\alpha$ ; astrositlerden, mikroglıadan ve diğer nöronlardan salınır; astrositlerin proliferasyonunu uyarır. TNF- $\alpha$ 'nın nöronal kök hücrelerinin proliferasyonunda ve farklılaşmasında etkili olduğu gösterilmiştir. IL-1, IL-2, interferonlar, endotoksin ve mitojenler; TNF- $\alpha$ 'nın üretimini uyarmaktadırlar. IL-4, IL-6, TGF- $\beta$  ve deksametazon ise TNF- $\alpha$ 'nın

üretimini baskılamaktadır. Santral sinir sisteminde TNF- $\alpha$ ; ateşe, hastalığın klinik bulgularına ve kortikotropin releasing hormonun salgılanmasına sebep olur.<sup>26</sup>

**IL-1;** santral sinir sistemi dahil birçok organda çeşitli biyolojik etkiye sahip pleiotropik bir sitokindir. IL-1'in; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) olmak üzere 3 çeşit peptidi vardır. IL-1 $\beta$  reseptörü aktive ederek biyolojik etkiyi oluşturur, IL-1ra reseptörü bloke ederek biyolojik etkisini engeller. Santral sinir sisteminde IL-1'in etkisi sıcaklığı ve yemek yemeyi düzenlemektir. IL-1 $\beta$  santral sinir sisteminde mikroglia, astrosit, nöron ve endotel dahil çeşitli hücrelerde üretilmektedir. IL-1'in nöral büyüme faktörünün üretimini uyarmak gibi nörotrofik etkisi vardır. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ; in vitro olarak fetal nöronların sağ kalmasını düzenlemektedir. IL-1'in gelişen rodentlere direkt intraserebral verilmesinin astrogliozisi ve anjiyogenezini uyardığı gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın da benzer sinerjistik etkisi olduğu saptanmıştır.<sup>27</sup>

**IL-6;** IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile birlikte etkileşen ve immün yanıtı uyaran pleiotropik bir sitokindir. IL-6'nın başlıca etkileri; karaciğerde akut faz yanıtını uyarmak, B hücre replikasyonunu-farklılaşmasını ve immunglobulin üretimini artırmaktır. T ve B lenfositler, monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi birçok hücre IL-6 üretebilir. Mikroglia ve astrositler IL-6 üretmek için in vitro olarak uyarılabilmektedir. IL-6'nın santral sinir sistemindeki etkileri; hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı aktive etmek, yemek alımını azaltmak, ateşi yükseltmek ve nöronal büyümeyi sağlamaktır.<sup>26</sup> İnflamatuvar sürece maruz kalıldıktan sonra IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir.<sup>28</sup> Chiesa ve ark'nın, yapmış olduğu çalışmada IL-6'nın doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmaların olduğunu, doğum sonrası ilk 48 saat içerisindeki düzeyinin gebelik yaşından etkilendiğini, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğunu bildirmişlerdir.<sup>29</sup>

**Akut faz reaktanları:** Enfeksiyon, travma, hipoksi veya hücresel hasarın neden olduğu inflamasyonun varlığında karaciğerde sitokinlerin, özellikle IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  aracılığı ile sentezlenen proteinlerdir. Akut faz reaktanları arasında C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı



(ESR), haptoglobulin, prokalsitonin (PCT), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, fibronektin, serum mukoproteinleri, kompleman komponentleri yer almaktadır.

**CRP;** İnflamatuvar olayın başlamasından 4-6 saat sonra salınımı başlar, 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır. CRP üretimi için major uyaran IL-6'dır. Plasentadan geçmez ve konsantrasyonu gestasyon yaşına göre değişmez. Yenidoğanda serum CRP için normalin üst sınırı olarak sıklıkla 5 mg/dl önerilmektedir.<sup>30,31,32,33,34</sup>

**Hs-CRP;** hafif düzeydeki inflamasyonu ve kronik inflamasyonu tespit için serumdaki düşük düzeyli CRP'yi ölçmekte yetersizlik görülünce hs-CRP (yüksek-duyarlıklı C reactive protein) geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur. Yenidoğanda serum hs-CRP için normal sınır 0,01-0,35 mg/L dir.<sup>30,31,32,33,34</sup>

**IL-18;** epitelyal hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi çok çeşitli hücreler tarafından sentezlenen IL-1 ailesinden proinflamatuvar bir sitokindir. Yenidoğanlarda inflamatuvar süreçte IL-18 salınımının CRP tarafından uyarıldığı gösterilmiştir.<sup>35</sup> IL-18 inflamatuvar, infeksiyöz ve otoimmün hastalıklarda rol ayır. IL-1 $\beta$  gibi inaktif protein olarak sentezlenir. 24 kDA ağırlığındaki inaktif öncül proteini sinyal peptidinden yoksundur (pro-IL-18) ve IL-1 $\beta$  dönüştürücü enzim (IL-1 $\beta$  converting enzim, ICE, Kaspaz-1) tarafından parçalanarak 18,3 kDA ağırlığındaki aktif IL-18'e dönüşür, beyinde IL-18'in aktif haline dönüşmesi inflamatuvar koşullar altında olmaktadır.<sup>27,36</sup> İnsanlarda oral mukoza epitelinde bulunan proteinaz-3 enzimi pro-IL-18 den aktif IL-18 oluşumunu katalize eder. NK ve T hücrelerinden IFN $\gamma$  uyarımını güçlü şekilde indükleyen bir sitokindir. Bu özelliğinden dolayı önceleri IFN $\gamma$  uyarıcı faktör (IFN $\gamma$ -inducing factor, IGIF) olarak da adlandırılmıştır. Ayrıca makrofajlardan TNF-  $\alpha$ , IL-1 salınımını ve NO üretimini artırır.<sup>36,37,38</sup> IL-18, IL-1 $\beta$ 'a çok benzemektedir, çevredeki sitokin ortamına bağlı olarak, yardımcı T-hücre cevabını hem Th1 hemde Th2 yönünde uyurabilme kapasitesine sahip olan tek sitokindir.<sup>38,39,40</sup>

*IL-18 reseptörü (IL-18R);*  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirinden oluşan heterodimer bir yapıya sahiptir. IL-18R $\alpha$ ; IL-18'in hücre dışı bağlanmasından sorumlu, IL-

18R $\beta$  ise ise sinyal iletiminden sorumludur.<sup>36,37,41</sup> IL-18 reseptörü makrofajlar, lenfositler, nötrofiller, NK hücreleri, endotelial, epitelyal ve düz kas hücreleri gibi hücrelerde eksprese edilir.<sup>40</sup> IL-18 reseptörü IL-1 ailesi (TNF ve IL-1 ile) tarafından paylaşılan ortak sinyal yollarını kullanır, IL-12 ile de ortak sinyal yolları olduğu bilinmektedir. IL-18, NK ve T hücrelerinin olgunlaşmasına yol açar, bu hücrelerden IFN $\gamma$  sentezini uyarır ve sitotoksitelerini artırır, bu etkilerinden dolayı IL-12 ile sinerji gösterir.<sup>40,42</sup> Hipoksik-iskemik beyin hasarında nöroinflamasyon lezyon bölgesinin artmasında ve ikincil serebral hasarların oluşumunda önemli role sahiptir. IL-18, hayvan deneylerinde iskemi kökenli hasarın başlatılması ve devam etmesi süreçlerinde yer almaktadır. Örneğin, farelerdeki bölgesel iskemik beyin hasarının, lezyonlu bölgede mikroglia ve monosit/makrofajlarda gecikmiş IL-18 ve kaspaz-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.<sup>43</sup>

Yüksek IL-18 konsantrasyonlarının akut hipoksik iskemik serebrovasküler olaya bağlı ölümlerin güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (34). Felderhoff ve arkadaşları Hipoksi-iskemi, otoimmün demiyelinizan hastalıklar, infeksiyon, hiperoksik ve travmatik hücrel hasarın SSS'de neden olduğu patolojik durumlarda IL-18'in nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona aracılık ettiğini göstermişlerdir.<sup>44</sup>

Sistemik sitokinlerin santral sinir sisteminde ateş, iştahsızlık, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı harekete geçirme gibi direkt etkileri vardır. İnterferonların, interlökinlerin ve TNF- $\alpha$  kullanımının flu-like semptomlardan santral sinir sistemi toksitesine kadar değişen derecede etkilere yol açtığı görülmüştür. Sitokinler; kan beyin bariyerinden veya çevre organlardan geçerek ya da santral sinir sisteminde in situ sentezlenerek beyni direkt etkilerler. Beyinde mikroglia, astrositler, endotel hücreleri ve nöronlar gibi çeşitli hücrelerden salınan sitokinlerden başka periferdeki sitokinler de beyin inflamasyonunda rol oynamaktadır. Kan beyin bariyeri immün hücrelere geçirgendir. Periferde üretilen ve sitokin salgılayan mononükleer fagositler, T lenfositler, NK hücreler ve polimorfonükleer hücreler; santral sinir sisteminin inflamasyonuna ve gliozise katılmaktadır.<sup>26</sup>

Beyin hücreleri in situ inflamatuvar reaksiyona olanak veren sitokinleri

ve kemokinleri üretebilmekte, adezyon moleküllerini eksprese edebilmektedir. Doku kaybına ise beyin hasarından kısa süre sonra nötrofillerin toplanmasının neden olduğu düşünülmektedir. Prematürelde intrauterin enfeksiyonun erken membran rüptürünü başlatan önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. İnfeksiyonlar da, fetal inflamatuvar yanıtı yol açarak beyaz cevhere zarar vermektedir. IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın koryoamniyonitli gebelerin amniyotik sıvısında yükseldiği ve beyaz cevherde zedelenmeye yol açtığı gösterilmiştir. Lipopolisakkaritlerin neden olduğu koliform endotoksemi; proinflamatuvar sitokinlerin bağlantısıyla plasental kan akımını azaltıp, beyin kan akımında değişiklik yapmadan kalp, adrenal bez ve vücut kan akımında artışa yol açmaktadır. Fetal asfiksi veya endotoksemi ile oluşan hipoksida kardiyovasküler kompensasyon beyni korumak için sistemik kan basıncını ve serebral akımı artırmada yetersiz kalabilir. Hayvan çalışmalarında bakteriyel endotoksin verilmesinin immatür beyinde hasara yol açtığı, zedelenen alanlarda enfeksiyon yokken IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın arttığı gözlenmiştir. Periventriküler lökomalazili olgularda enfeksiyondan bağımsız olarak sitokinler yükselmektedir. Enfeksiyon ve periventriküler lökomalazinin birlikte olduğu durumlarda ise özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinler daha da yüksek seviyeye çıkmaktadır. Hipoksi-iskemi ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi koryoamniyonitli annelerden doğan bebeklerdeki beyaz cevher anormallikleri yansıtmaktadır. Serebral palsy gelişmiş term infantlarda proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve koagülasyon faktör düzeylerinin sağlıklı gruba göre arttığı saptanmıştır. Amniyon sıvısındaki ve fetal kandaki sitokinler fetal inflamatuvar yanıtı neden olmakta, bu da neonatal beyin hasarı ve serebral palsy riskini artırmaktadır.<sup>20,25,26,45,46</sup>

**Özetle;** Hipoksiden yaklaşık 1-4 saat sonra etkilenen bölgelere öncelikle IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörler gelmeye başlamaktadır. İ inflamatuvar süreçte IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir. Daha sonra özellikle IL-6 aracılığıyla CRP ve diğer akut faz reaktanlarının yapımı uyarılmaktadır. CRP'nin de IL-18 salınımını uyardığını belirten yayınlar mevcuttur. Bu süreç bize hipoksik -iskemik zedelenmede inflamatuvar kaskadın uyarıldığını ve IL-18'in bu kaskadda rolü olduğunu

düşündürmektedir.

### **2.1.6. Nöropatoloji**

Perinatal asfiksidede en fazla etkilenen sistem santral sinir sistemidir. Perinatal asfiksidede oluşan klinik bulguların derecesini gebelik yaşı, asfiksiye yol açan olayın süresi, şiddeti ve nörolojik tutulumun yeri belirlemektedir. Gestasyon yaşı 36 hafta ve üzerinde olanlarda serebral korteks ve subkortikal gri cevher etkilenirken, gestasyon yaşı 36 haftadan küçük olanlarda periventriküler beyaz madde yapılarındaki etkiler daha belirgindir.<sup>47</sup>

#### **Matür yenidoğanlarda sık görülen lezyonlar**

- Selektif nöronal nekroz
- Parasagittal serebral hasar
- Status marmaratus
- Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

#### **Prematüre yenidoğanlarda daha sık görülen lezyonlar**

- Periventriküler lökomalazi
- Periventriküler hemorajik lezyonlar
- Selektif nöronal nekroz
- Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

### **Matür Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik Korelasyon**

#### **Selektif Nöronal Nekroz**

Hipoksik iskemik ensefalopatide en sık görülen zedelenme şeklidir. Hem term hemde pretermelerde görülür. Asfiksidede beyin ödemi ve intrakraniyal basınç artışı sonrasında nöronal nekroz olabileceği gibi önce nekroz sonra ödem de oluşabilir. Term bebeklerde selektif nekrozlar en sık korteks ve bazal gangliyonlarda olmak üzere talamus, beyin sapı çekirdekleri, serebellar korteks ve spinal korda kadar her yerde görülebilir. Bu yüzden çok değişik klinik tablolar oluşabilir. Bu bulgular yenidoğan döneminde; bilinç bulanıklığı, konvülsiyonlar, hipotoni, emme-yutma bozukluğu olabilirken geç dönemde; sosyal motor gerilik, spastisite, konvülsiyon, ataksi, davranış

bozukluğu olarak ortaya çıkabilir.<sup>23</sup>

### **Parasagittal Serebral Hasar**

Sıklıkla bilateral ve simetriktir. Nöropatolojik olarak purkinje hücreleri, kortikal nöronlar gibi iyi farklılaşmış hücrelerin ölümü vardır. Lezyonlar ön, orta ve arka serebral arterlerin beslediği bölgelerde sık gelişir, bu bölge ön orta ve arka serebral arterlerin beslediği bölge olan serebral korteks ve subkortikal beyaz cevherdir.<sup>9,48</sup> Genelde sistemik kan basıncındaki ani düşüş sonrasında oluşur. Erken dönemde üst ekstremitelerde daha belirgin olan proksimal güçsüzlük ve hipotoni görülür, sıklıkla ölümle sonuçlanır. Uzun dönemde spastik kuadriparezi, posterior parasagittal hasar sonucunda dil ve görme fonksiyonlarında bozukluklar görülür.<sup>48,49,49</sup>

### **Status Marmoratus**

Daha nadir görülen bir nekroz tipidir. Talamus ve bazal gangliyonlarda görülür. Nöropatolojik görünüm nöron kaybı, kapiller proliferasyon, gliosis ve hipermyelinizasyon şeklindedir. Bu makroskopik olarak damarlı bir mermer görünümü verdiği için status marmoratus adı verilmiştir. Bu infantlarda 3 yaşlarına doğru kore-atetoz ve ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkmaktadır.<sup>2,50</sup>

### **Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz**

Bu grupta poreensefali, hidrosefali, hidranensefali ve multikistik ensefalomalazi gibi terimler kullanılır. Volpe'ye göre asfiktik yenidoğanlar arasında sıklığı %15-20'dir.<sup>27</sup> En sık görülen şekli serebral infarktlardır. İnfarktlar tek taraflıdır ve en sık orta serebral arter tutulumu olur. Matür yenidoğan hastaların yaklaşık yarısında orta serebral arterde etkilenme ve multipl küçük damarlarda oklüzyon vardır.<sup>36</sup> Beyin parankiminin kaybına bağlı oluşan kavitasyonlara göre eğer tek bir kavitasyon varsa poreensefalik kist,

multipl sayıda ise multikistik ensefalomalazi (MKE) veya multipl ve aşırı ise hidransefali denir. İntraserebral hematoma rezolüsyonu ile kistik lezyonlar, intraventriküler kanama sonucunda ise hidrosefali gelişmektedir. İnfarktlara bağlı kistik kavitasyonlar oluşur, yenidoğan döneminde asemptomatik olabildiği gibi fokal konvülsiyon ve hemipareziye neden olabilir, asimetrik Moro refleksi görülebilir. Sıklıkla orta serebral arterin etkilenmesine bağlı üst ekstremitelerde güçsüzlük görülür. Uzun dönemde ise spastik hemiparezi veya kuadriparezi gelişir.<sup>48,49,51</sup>

## **Prematür Yenidoğanlarda Nöropatoloji Ve Klinik Korelasyon**

### **Periventriküler Lökomalazi (PVL)**

Periventriküler lökomalazi lateral ventriküllerin dorsal ve laterallerinde serebral beyaz cevherin hipoksiye bağlı nekrozudur. Perinatal asfiksili prematürelere sık görülen lezyonlardan biridir. Periventriküler beyaz cevher prematürelere serebral arterlerce en fazla beslenen bölge olduğundan, bu bölgede koagülasyon nekrozu ve infarkt tespit edilir. İnfarkt alanı içinde %25 sıklıkla kanama oluşur ve bu sıklıkla ciddi intraventriküler kanamaya yolaçar. Periventriküler lökomalazi'nin patolojik sonuçları lezyonun boyutlarıyla değişir. Hafif olgularda gliosis ve miyelinizasyonda azalma gösteren küçük alanlarla birlikte ventriküler dilatasyon tespit edilirken; şiddetli olgularda multikistik ensefalomalazi görülebilir. Periventriküler lökomalazi'nin kısa dönemdeki klinik bulguları tam bilinmemekle birlikte alt ekstremitelerde kas tonusunda ve gücünde azalma tespit edilebilir. Uzun dönemde genelde alt ekstremitelerde spastik dipleji veya nadiren quadripleji gelişir. Ağır lezyonlarda üst ekstremitelerde de kuvvet kaybı görülebilir. Yine ağır lezyonlarda entellektüel bozukluk ve optik sinir tutulumuna bağlı görme bozuklukları izlenebilir.<sup>2,50</sup>

### **Periventriküler Hemorajik Lezyonlar**

Preterm yenidoğanlarda periventriküler bölgede görülen parankim zedelenmesidir, genellikle (prematüre infantların %80'inde) ağır

intraventricüler hemoraji ile ilişkilidir. Daha çok yaşamın ilk 48-72 saatinde görülür, olayın nedeni prematüre bebeklerde bulunan periventricüler germinal matriks tabakasını besleyen ince duvarlı damarların hipoksi, asidoz ve hipotansiyon gibi nedenlerle kolaylıkla kanamasıdır. Genellikle lateral ventrikülün lateralinde ya da dorsalinde yer alır ve tek taraflıdır. Kliniği lezyonun büyüklüğü ile ilişkili olarak epilepsi, mental bozukluklar, hemiparazi ya da quadripleji şeklinde görülür. Hastalarda posthemorajik ventrikülomegali veya hidrosefali gelişebilir, ventriküloperitoneal şant ile drenaj ihtiyacı olabilir.<sup>2,50</sup>

### **Selektif Nöronal Nekroz**

Term ve pretermelerde görülür, pretermelerde yoğun olarak spinal kord etkilenir. Bunun dışında hipokampusun subikulumunda, ventral ponsta, inferior ulnar nükleusta ve serebellumda da yer yer bu tip nekroza rastlanabilir. Klinikte bilinç düzeyinde baskılanma, konvülsiyon, primitif reflekslerde bozukluk ve tutulum yerine göre, beyin sapı fonksiyonlarında anormallik şeklinde bulgu verebilir.<sup>2,50</sup>

### **Fokal Veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz**

Preterm yenidoğanlarda oldukça nadir görülen lezyonlardır. Çok sayıda küçük damarın tıkanmasıyla oluşan dağınık, minik infarkt alanları mevcuttur ve bunlar sıklıkla multikistik ensefalomalaziye yol açabilecek kontraksiyonlarla sonlanırlar. Klinikte fokal konvülsiyonlara sebep olabilirler. Pretermelerde germinal matriksin damarlanması fazla ve damarların bazal membranı incedir. Pretermelerde kanama germinal matriks, termelerde kanama ise koroid pleksus kapillerlerinde görülmektedir.<sup>9</sup>

#### **2.1.7. Klinik bulgular**

Perinatal asfiksini klinik bulguları beynin matürasyon derecesine, hipoksik olayın zamanına, süresine, şiddetine, tutulan organa ve fetal uyum

mekanizmalarına bağılı olarak değişkenlik gösterir. Öncelikle hipoksi-iskemi intrauterin dönemde başlayan olayların ortak son noktası olduğu için "fetal distress" in erken tanınması uyarıcı olabilmektedir. Perinatal asfiksini önemli bir sonucu olan ensefalopati tablosu nedeni ile nörolojik bulguların değerlendirilmesi önemlidir. Term yenidoğanlarda nörolojik muayene ile serebral hasarın siddeti tahmin edilebilirken, preterm yenidoğanlarda bu zordur. Fetal hipoksinin ilk göstergesi artmış vasküler direnç ve intrauterin gelişme geriliği olabilir. Doğum sonrasında görülen ilk ciddi değişiklik kalp atımında yavaşlamadır. Düzenli kalp hızı izlenmesi sonucunda geç veya değişken deselerasyon görünümü ortaya çıkar. Asfiktik bebekte doğum sonrasında bilinç, kas tonusu ve solunum ile ilgili değişiklikler gözlenir. Klinik bulgular en çok ilk günde, daha az sıklıkta ise ikinci ve üçüncü günde ortaya çıkar. Hastalarda yaşamın ilk günlerinde küvöz ihtiyacı, beslenme problemleri, emme güçlüğü ve solunum zorluğu olabilir. Volpe doğum sonrası hipoksik iskemik ensefalopati sürecini 12'şer saatlik dilimler şeklinde inceler.<sup>2</sup> Bu sınıflamaya göre;

*Doğumdan Sonraki ilk 12 Saatlik Dönem:*

Etkilenmiş yenidoğan ağır stupor ya da komadadır. Uyarılara yanıt alınamaz veya çok zayıf yanıt verir. Solunum düzenli veya düzensiz olabilir. Daha ağır etkilenmiş olan yenidoğanlarda belirgin hipoventilasyon veya solunum yetmezliği vardır. Işık refleksi normaldir veya spontan göz hareketleri vardır. Okulosefalik yanıt genellikle alınır. Daha az etkilenen bebeklerde geniş, reaktif pupiller olsa da pupil genişliği değişkendir. Genellikle birbiri ile ilişkisiz pupil hareketleri vardır. Orta hatta veya geniş pupiller varsa özellikle zamanında doğmuş bir bebekte beyin sapı tutulumu düşünölmelidir. Bu dönemde bebekler genellikle hipotoniktir. İlk 6-12 saat içinde ağır asfiksiye uğramış bebeklerin %50-60'ında konvülsiyon görülür.<sup>47,48,49</sup>

*Doğumdan Sonraki 12-24 Saatlik Dönem:*

Bilinç durumu değişkendir. İnfantta genel bir hiperirritabilite mevcuttur. Canlanma ile beraber konvülsiyonlar, apne nöbetleri, huzursuzluk, titreme benzeri klinik belirtiler artar. Jitterness hastaların % 25'inde vardır ve



nöbetlerle karışabilir. %15-20 infantta konvülsiyonlar bu dönemde başlar ve status epileptikus gelişebilir. Bebeklerin %50'sinde apneik ataklar gözlenir. Term bebeklerde daha çok omuz kalça kuşağında, prematürelere alt ekstremitelerde güçsüzlük vardır.<sup>2,49</sup>

#### *Doğumdan Sonraki 24-72 Saatlik Dönem:*

24.saatten sonra beyin ve beyin sapı fonksiyonları giderek bozulur. Ağır derecede etkilenmiş bebekler derin stupor ve koma halindedir. Sıklıkla düzensiz solunum döneminden sonra solunum durması gerçekleşir, ışık refleksi ve okülosefalik refleks alınamaz.

HİE nedeniyle ölen bebekler genelde bu dönemdedir, ölen prematüre bebeklerin çoğunda intraventriküler kanama vardır, term bebeklerin ise bir kısmında belirgin kanama varken, bir kısmında kafa içi basınç artışı bulguları vardır. Beyin ödemi ve artmış kafa içi basınç bulguları daha çok beyin hasarı oluştuktan sonra gelişir.<sup>12,49</sup>

#### *72. Saatten Sonraki Dönem*

Eğer yenidoğan 72 saat boyunca hayatta kaldıysa birkaç gün ve haftalar içinde giderek düzelir. Bilinç düzeyinde iyileşme olmasına rağmen tam açılmaz ve hafif bir stupor hali devam eder. Emme hareketleri belirebilir. Beslenme ve yutma bozuklukları, sekresyonlar büyük sorun teşkil etmektedir, ekstremiteler genelde hipotoniktir. Kranial sinirlerin (5, 7, 9, 10 ve 12. sinir) uyardıkları kaslarda koordinasyon ve kuvvet kaybı vardır. Bazal gangliyon tutulumu olan hastalarda tonus artışı belirgin olmasına karşın çoğu hastada ekstremitelerde yaygın tonus azalması vardır.<sup>2,49</sup>

Hipoksik iskemik ensefalopatide Sarnat&Sarnat'ın önerdiği evreleme 1976 yılında bütün dünyada kullanılmaya başlanmıştır. Evre 1 hafif, Evre 2 orta, Evre 3 ağır beyin etkilenmesinin sonucudur (Tablo 2.3.).<sup>52</sup>

**Tablo 2.3.** Sarnat & Sarnat sınıflamasına göre HİE'nin klinik özellikleri\*

	<b>HAFİF (EVRE1)</b>	<b>ORTA (EVRE2)</b>	<b>AĞIR (EVRE3)</b>
<b>Bilinç Düzeyi</b>	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
<b>Nöromusküler Kontrol</b>			
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Distal fleksiyon	Distal fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri	Artmış	Artmış	Azalmış/Yok
Segmental miyoklonus	Var	Var	Yok
<b>Kompleks Refleksler</b>			
Emme	Zayıf	Zayıf/Yok	Yok
Moro	Kuvvetli	Zayıf	Yok
Okülovestibuler refleks	Normal	Artmış	Zayıf/yok
Tonik boyun refleksi	Var	Artmış	Yok
<b>Otonomik Fonksiyon</b>	Sempatik	Parasempatik	Deprese
Pupilla	Midriyazis	Miyozis	Refleksi zayıf
Kalp atımı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Bronşiyal Sekresyon	Hafif	Yoğun	Değişken
GİS motilitesi	Normal	Artmış	Değişken
<b>Konvülsiyon</b>	Yok	Fokal-Multifokal	Seyrek
<b>Süre</b>	<24 saat	10-14 Gün	Saatler/Haftalar
<b>Sonuç</b>	İyi	Değişken	Ölüm / Ağır defisit

\*Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arch Neurol 1976; 33: 696-705

Perinatal asfiksidede nöbetler genellikle 12 saatten sonra ortaya çıkar. Asfiksi akut ve derinse nöbetler daha da erken çıkabilmektedir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler yenidoğanda nadirdir. Daha çok fokal, multifokal klonik hareketler ve jeneralize miyoklonik atımlar görülür. Olağan dışı görülen "subtle nöbetler" ise göz kırpma, vazomotor tonusta değişiklik, nistagmus, çiğneme, yutma, yüzme hareketleri ve pedal çevirme şeklindedir. Bu nöbetler beyin sapı üzerindeki kortikal inhibisyonun kalkması sonucunda oluşmaktadır. Nöbetler birkaç gün veya hafta içinde kendiliğinden ya da antikonvülsanlarla düzelmektedir.<sup>53</sup>

Perinatal asfiksidede morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli olay beynin etkilenmesi olup; asfiksiye maruz kalan bebeklerin %60'ında sinir

sistemi bulgularına ek olarak başka organ tutulumları ortaya çıkmaktadır. Bu durum klinikte HİE olarak adlandırılmaktadır. Asfikside etkilenen organlar ve klinik bulguları tablo 2.4. de verilmiştir.<sup>9,15</sup>

**Tablo 2.4.** Asfikside diğer organ zedelenmesi bulguları

<b>Santral sinir sistemi</b>	HİE, beyin ödemi, infarkt, İKK, konvülsiyonlar, hipo-hipertoni
<b>Renal</b>	Hematüri, Akut renal yetmezlik, Miyoglobini
<b>Gastrointestinal</b>	Anormal motilite ve besin intoleransı, NEC
<b>Kardiovasküler</b>	Konjestif kalp yetmezliği, Miyokard iskemisi Hipotansiyon, Ventriküler fonksiyonda azalma
<b>Pulmoner</b>	Mekonyum aspirasyonu, Persistan pulmoner hipertansiyon Apne, Aspirasyon pnömonisi, RDS, Pulmoner Kanama
<b>Hematolojik</b>	DİK, Trombositopeni, beyaz küre hücrelerinde sola kayma
<b>Adrenaller</b>	Adrenal kanama, Adrenal yetmezlik
<b>Metabolik ve endokrin</b>	Uyumsuz ADH salgılanması, Metabolik asidoz, Hipoglisemi Hiperpotasemi, Hipokalsemi, Hiponatremi Karaciğer enzimlerinde yükselme, CPK, CK-MB, CK-BB artışı

Martin-Ancel ve ark., perinatal asfiksilili bebeklerin %82'sinde birden çok organ tutulumu olduğunu ve kardiyak tutulumun ise %29 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>54</sup>

Shah ve ark., izledikleri olguların tamamında beyin dışındaki organlardan en az birinin daha tutulduğunu ve olguların %86'sında pulmoner, %85'inde hepatik, %70'inde renal ve %62 sinde kardiyak tutulumun olduğunu saptamışlardır.<sup>55</sup>

### 2.1.8. Tanı

Tanı ayrıntılı prenatal, natal, postnatal öykü, nörolojik muayene, elektroensefalografi (EEG) ve nöro-görüntüleme çalışmalarını da içeren laboratuvar bulgularına dayanır. Hipoksik-iskemik ensefalopati serebral palsy, mental retardasyon, epilepsi, görme-işitme sorunları, öğrenme güçlükleri ile sonuçlanan santral sinir sistemi hasarı dışında böbrekleri, dolaşım ve solunum sistemini daha az oranda da diğer sistemleri etkilemektedir. Ensefalopatili term bebeklerin yaklaşık olarak %15-20'sinde serebral palsy,

gelişim geriliği, mental retardasyon gibi nörolojik sekel kalmaktadır. Bu nedenle HİE'de akut iskeminin erken tanısı kalıcı beyin hasarının en aza indirgenmesi ve hastalığın önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Birçok çalışma asfiktik yenidoğanların tedavisini bulmaya ve önlemeye yönelik olarak yapılmaktadır. Bu nedenle bu hastaların erken dönemde tanınması hayati olabilecek beyin hasarlanmasının önlenmesi açısından çok önemlidir. Gebelik ve doğumun seyri ve komplikasyonları, fetal kalp monitorizasyonu sonuçları, fetusun kan gazı sonuçları, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı ve plasentanın incelenmesi tanıda değerli ipuçları verir. Ancak asfiksini tanısında altın standart yenidoğanın ayrıntılı nörolojik muayenesinin yapılmasıdır. Bu konuda Sarnat ve Thompson evrelemeleri dikkate alınmalıdır.<sup>55,56</sup>

*Günümüzde HİE tanısının konulmasında Amerikan ve Kanada Obstetrisyen ve Jinekologlar cemiyet ve dernekleri tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır.*<sup>55,57,58, 59</sup>

#### **Bu kriterler:**

1. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması
  - (a) Beşinci dakikada Apgar skoru <5,
  - (b) Metabolik asidoz (kord kanı veya doğum sonrası bir saat içinde bakılan arteriyel kan gazında baz açığı  $\geq 16$  mEq/L),
  - (c) Solunumun  $\geq 5$  dk süreyle gecikmesi,
  - (d) Doğumun fetal distres nedeni ile sezaryenle gerçekleşmesi,
2. Doğumda ventilasyon (maske/balon veya entübasyon) ihtiyacının olması,
3. Ensefalopati (letarji/stupor, hipotoni, emme refleksinin olmaması veya zayıflığını içeren anormal refleks bulguları, nöbet) olması,
4. Çoklu organ disfonksiyonu (ensefalopati ve en az bir diğer organ tutulumu)

#### **Çoklu organ disfonksiyonu kriterleri:**<sup>1,8</sup>

1. Renal tutulum: 24 saat veya daha uzun süren anüri veya oligüri (< 1 ml/kg/saat) ve serum kreatinin konsantrasyonunun >1.1 mg/dl olması

veya > 36 saat oligüri veya anüri; veya herhangi bir zamanda bakılan serum kreatininin >1.4 mg/dl olması veya izlemlerde postnatal serum kreatinin düzeyinde yükselme olması.

2. *Kardiyovasküler tutulum:* Hipotansiyon (Kan basıncının normal sınırlarda tutulabilmesi için 24 saatten uzun süren inotrop desteği gereksinimi) veya EKG'de geçici miyokardiyal iskemi bulgularının olması.

3. *Pulmoner tutulum:* Doğumdan sonra en az ilk dört saatte >%40 oksijen ile ventilasyon ihtiyacı.

4. *Hepatik tutulum:* Doğumdan sonraki ilk bir hafta içerisinde herhangi bir zamanda bakılan Aspartat Amino Transferaz (AST) değerinin >100 IU/L veya Alanin Amino Transferaz (ALT) değerinin >100 IU/L olması.

5. *Gastrointestinal sistem tutulumu:* Gastrointestinal kanama olması.

6. *Hematolojik sistem tutulumu:* Lökosit sayısı <4000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı <100.000/mm<sup>3</sup>, PT >20 saniye veya PTT >60 saniye olması.

7. *Uygunsuz Antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu:* Hiponatremi, plasma osmolalitesinin azalması, artmış renal sodyum itrahi, idrar osmolalitesinin plasma osmolalitesinden yüksek olması, ödem veya hacim eksikliğinin olmaması, normal renal ve adrenal fonksiyonlar olması.

8. *Serebral tuz kaybı* hiponatremi, idrar sodyum itrahında artış (sıklıkla >150 mEq/L), idrar çıkışının artışı, hipovolemi, normal veya yüksek ürik asit değeri, baskılanmış vazopressin veya atriyal natriüretik peptid konsantrasyonunda artış olması (>20 pmol/l) durumu olarak kabul edildi.

Ancak doğumda asfiksi veya hipoksiye maruz kalan ve hipoksik-iskemik ensefalopati klinik bulgularına sahip olabilen bebeklerde bu kriterler sağlanamasa bile klinik bulgulara dayanarak perinatal asfiksi tanısı konabilmektedir.

### **Laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemleri:**

Daha önce yapılan çalışmalarda asfiksi sonrasında hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hiperamonemi, hiperpotasemi yanı sıra ALT, laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, hipoksantin, çekirdekli kırmızı kürelerin ve sitokinlerin {tümör nekroz faktör (TNF), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, PAF} arttığı gösterilmiştir. Asfiktik bebeklerde reoksijenasyondan saatler sonra BOS laktat/prüvat oranı, idrarda laktat/kreatin ve ürik asit/kreatin oranları yükselmektedir.<sup>9,60,61,62</sup> Perinatal asfiksi sonrasında BOS protein konsantrasyonu artmaktadır. Ayrıca kreatin fosfokinaz, protein-S, nöron spesifik enolaz ve glial fibriler asidik protein gibi beyne spesifik proteinlerde artış olduğu bulunmuştur.<sup>60,63,64</sup>

### **Asfiksili bir yenidoğanda mutlaka yapılması gereken tetkikler:**

Tam kan sayımı, idrar tetkiki, kan şekeri ölçümü, serum üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, AST, ALT, kreatin kinaz (CK) ve LDH seviyeleri, arteryel ve kapiller kan gazı değerlendirmeleri, kan kültürü, akciğer grafisi, lumbal ponksiyon (LP), beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, transfontanel USG (tfUSG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya kranial MRG ve EEG yapılmalıdır.<sup>65,66</sup>

**Lumbal Ponksiyon:** Perinatal asfiksili her yenidoğana yapılması önerilmektedir. BOS basınç ölçümü, hücre sayımı ve protein, glukoz düzeyleri, intrakraniyal basınç artışı, kanama, menenjit gibi asfiksiyi taklit edebilecek durumların ayırıcı tanısını yapar.<sup>18</sup>

**EEG:** Hipoksik iskemik ensefalopatinin ağırlık derecesini gösterebilen elektrofizyolojik bir yöntemdir. Frekans ve amplitüd değerlendirmesi prognoz yönünden de bilgi verir. İzoelektrisite ağır bir tablo ya da beyin ölümü belirtisidir. Daha önce yapılan birçok çalışmada da nörolojik sonuçlar üzerine en güvenilir ve en erken belirleyicilerin altta yatan etyoloji, nöbet varlığı ve EEG zemin anormallikleri olduğu belirtilmektedir. EEG'de burst supresyon,

elektroserebral inaktivite, düşük voltaj ve multifokal keskin dalgalar görülebilir. Burst supresyon kötü prognoza işaret eder. Nöbeti olanlarda interiktal EEG'nin normal olması %86 oranda normal gelişme şansını gösterir. Rolandik keskin dalgalar periventriküler lökomalazi ve beyaz cevher hasarı için spesifik ve sensitiftir. Elektroensefalografi bulgusu PVL'de ultrason görüntüsünden daha erken saptanır.<sup>63,67</sup>

**Transfontanel USG:** Uygulama kolaylığı, non-invaziv ve ucuz olması nedeniyle sık tercih edilen bir tanı aracıdır. Major nöropatolojik lezyonlardan, bazal gangliyon ve talamus lezyonları, periventriküler lökomalazi (PVL), fokal ve multifokal iskemik beyin hasarının ayırımında son derece yararlıdır. PVL özellikle hemorajik ise daha iyi görüntülenir. Ancak kortikal, parasagittal ve beyin sapı lezyonları çok sınırlı veya çok periferik yerleşimli olabileceğinden selektif nöronal hasarın tanımlanmasında yetersiz kalabilir.<sup>2,17</sup>

**Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT):** Hipoksik iskemik ensefalopati tanısında düşük sensitiviteye sahip görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir. Sebebi, yenidoğan beyinde su içeriğinin fazla olması, yüksek protein içeriğine sahip BOS nedeniyle, parankimal kontrast rezolüsyonunun düşük olmasına bağlanmaktadır. Neonatal dönemde BBT'nin zamanlaması tanı için önemlidir. Akut dönemde lezyonları BBT ile ayırt etmek güçtür. Ancak günler ya da haftalar sonra vasküler dağılımdaki azalma belirgin olarak ortaya çıkacağından BBT'nin değeri artacaktır. Ancak BBT hasta bir yenidoğanda, sedasyona gerek kalmadan hızlı bir şekilde hemoraji odaklarını belirlemesi nedeni ile HİE 'de faydalı olmaktadır.

**Kranial MRG:** Hem prematür hem de term bebeklerde hipoksik iskemik hasarın tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir, özellikle difüzyon MRG tanıda daha çok yardımcıdır. Son yapılan çalışmalar prognozu öngörmede MRG'nin USG ve BBT'ye göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Kranial MRG yenidoğanda hipoksik iskemik hasarın tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir. Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu

saptanabilir. Transfontanel USG ve BBT ile periventriküler lökomalazi, germinal matriks kanaması, hidrosefali gösterilebilirken, kranial MRG daha duyarlı olarak beyin yaralanmasını gösterebilmektedir. Ancak pahalı oluşu ve her yerde bulunmayışı nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır. Term infantlarda hafif veya orta derecede asfiksiyel etkilenme serebral kortekste özellikle de intervasküler sınır zonda (beyaz ve gri cevheri ayıran zon) yaralanmaya yol açmaktadır. HİE'li hastalarda kranial MRG bulguları ile ilgili herkes tarafından kabul edilen bir sınıflama olmamakla birlikte etkilenme alanlarına göre asfiksi derecesi hafif, orta, ağır olarak ve bazal gangliyon, beyaz cevher tutulumu, bazal gangliyon ve beyaz cevher tutulumunun birlikteliği şeklinde sınıflama yapılmıştır.<sup>56</sup>

**Tek foton emisyon tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET):** Fonksiyonel görüntüleme yöntemleridir, beyin kan akımı, oksijen ve glukoz metabolizmasıyla ilişkili veriler elde edilebilmektedir. Asfiktik infantların değerlendirilmesinde SPECT kullanımı sınırlıdır.<sup>68,69</sup>

**Uyarılmış potansiyeller:** İşitme, görme, somatosensoriyal etkilenmenin hangi düzeyde olduğunu belirlemede yardımcıdır.<sup>63,67</sup>

#### **Ayırıcı tanı:**

Hipoksik-iskemik ensefalopatili hastaların ayırıcı tanısında; sepsis, menenjit, metabolik hastalıklar, konjenital kalp hastalıkları, konjenital anomaliler ve anneye uygulanan sedasyon-analjezi akla gelmelidir.

#### **2.1.9. Tedavi**

Perinatal asfiksini önlemek tedavisinden daha önemlidir. Maternal, obstetrik, fetal veya doğum komplikasyonlarını önlemek için; prenatal bakım, doğum ve yenidoğan ünitelerinin, resüsitasyon olanaklarının iyileştirilmesi, doğumda bebekle ilgilenen çalışanların resüsitasyon konusunda eğitimleri sağlanabilir.



## **Intrauterin Asfiksiniin Önlenmesi**

Antenatal dönemde risk faktörlerine sahip gebeler yakın izleme alınmalı; fetus intrapartum periyotta elektronik tekniklerle görüntülenmeli; gerekirse kan gazları monitorize edilmeli; uygun zaman, yer ve şekilde doğum yaptırılmalıdır. Doğum sırasında pediatriist bulunmalı ve resusitasyon da dahil olmak üzere gerekli girişimler zamanında yapılmalıdır.<sup>2</sup>

## **Yeterli Ventilasyonun Sağlanması**

Destek tedavisinde yeterli ventilasyon, ısı, perfüzyon, glukoz, kalsiyum ve asit-baz dengesinin sağlanması altın standarttır. Asfiktik yenidoğanlarda nörolojik hasarın önemli nedenlerinden biri de postnatal ventilasyon ve perfüzyon zamanlamasıdır. Doğumdan sonraki ilk dakikalarda uygulanan resüsitasyon işlemi etkili ve uygun bir biçimde olmalı, yeterli ventilasyon ve perfüzyon sağlanmalıdır. Oksijen ve karbondioksit düzeylerinin monitörize edilerek normal sınırlarda tutulması son derece önemlidir.<sup>2,68</sup>

Hipoksinin önlenmesi destekleyici tedavinin en önemli basamağıdır. Oksijen verilme süresi ve miktarı yakın monitörize edilmeli ve hiperoksiye yol açılmamalıdır. Hiperoksinin ( $\text{PaO}_2 >50\text{mm Hg}$ ) serebral kan akımının azalmasına neden olabildiği ve böylece serebral hasarı arttırdığı; pontosubiküler nekroz ve prematüre retinopatisine neden olduğu bilinmektedir. Hiperkarbinin ise metabolik etkileri ve doku asidozu yanında vasküler etkileri de mevcuttur. Hiperkarbi intraselüler asidozu artırıp serebrovasküler otonöregülasyonu bozmaktadır. Bunun sonucunda "basınç-pasif" sirkülasyon ve hemorajik komplikasyonlar gelişir.

Hipokarbi ( $\text{PaCO}_2 <20-25\text{ mm Hg}$ ) de serebral kan akımını azaltarak zedelenmeyi arttırıcı etki yapacağından hastanın hipokarbiden de dikkatle korunması gerekir. Hipokarbinin işitme kaybına neden olduğu bildirilmektedir

### **Yeterli Perfüzyonun Sağlanması**

Perinatal asfiksili yenidoğanlarda serebral otonöregülasyon bozulduğu için hipotansiyon ve hipertansiyondan kaçınılması gerekir. Serebral perfüzyonun sağlanması için sistemik ortalama kan basıncının term yenidoğanlarda 45-50 mmHg; preterm yenidoğanlarda, ağırlığı 1000-2000 gr arası olanlarda 35-40 mmHg; 1000 gr'dan daha düşük doğum ağırlıklılarda 30-35 mmHg arasında tutulması gerekir. Yeterli perfüzyonu sağlamak için volüm genişleticiler ve inotropik destek önerilmektedir. Arteryal kan basıncının devamlı izlenmesi amacıyla mümkünse umbilikal venöz kateter yerleştirilmelidir. Kolloid veya sodyum bikarbonat puşeleri minimumda tutulmalı; volüm açığı yavaş bir şekilde kapatılmalıdır. Bikarbonatın hiperkarbi, intraselüler asidoza yol açması ve laktatta artışa sebep olabilmesi nedeniyle dikkatli verilmesi önerilmektedir. Laktik asidozdan kaçınmak için intravasküler kayıpların yerine konmasının önemi unutulmamalıdır. Hiperviskozite, hipertansiyon ve hipotansiyondan dikkatle kaçınılmalı, mümkünse intrakraniyal basınç da izlenmelidir.<sup>2,7,9,70</sup>

### **Yeterli Glukoz Seviyesinin Korunması**

Glukoz serebral enerji ihtiyacını karşılamada oldukça önemlidir. Bunu sağlamak için kan glukoz düzeyinin 75-100 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir. Daha yüksek düzeylerdeki glukoz seviyesinin, beyin laktatında yükselme, hücresel bütünlükte zedelenme, beyin ödeminde artma ve vasküler otonöregülasyonda bozulmalara yol açabileceği saptanmıştır.<sup>2</sup> Daha düşük düzeyler ise eksitator aminoasitleri ve infarktlerin boyutlarını artırır. Kan şekerinin 30 mg/dl'nin altına düşmesi ile serebral kan akım hızı da azalmaktadır. Bazı ilaçların da kan akım hızını etkilediği bilinmektedir. Örneğin; vitamin B12 serebral kan akımını artırır, aminofilin ve indometasin azaltır. Asfiktik bebeklerde strese bağlı katekolamin salınımına sekonder glikojen azlığı ve hiperinsülinemik duruma bağlı hipoglisemi sıklıkla görülür. Kimi zaman 5-8 mg/kg/dk normal glukoz infüzyon hızları normoglisemiyi

sağlamak için yeterli olmayabilir. Kısa süreler için 9-15 mg/kg/dk kadar yüksek hızlar gerekli olabilir. Öte yandan hiperglisemiden de kaçınmak gerektiği için kan glukoz düzeyi sık sık ölçülmeli ve gerekli ayarlamalar yapılmalıdır.<sup>2,49,70</sup>

### **Nöbetlerin Kontrolü**

Hipoksik iskemik ensefalopatide nöbetler genellikle ilk gün ortaya çıkmaktadır. Vakaların çoğunda ciddi perinatal asfiksi ile birlikte ve serebral hasarı arttırabilir. Şiddetli hipoksik iskemik serebral hasara sekonder gelişen konvülsiyonları, antikonvülsan ilaçlarla kontrol altına almak son derece güçtür. Tedavide ilk seçenek fenobarbitaldir. Fenobarbital 20 mg/kg intravenöz (İV) yoldan yüklenir; takiben 12 saat aralarla 3 mg/kg'dan idame tedavisi verilir. Konvülsiyonlar kontrol altına alınamazsa doz 40 mg/kg'a çıkartılabilir. Yüksek doz fenobarbitalin (40mg/kg) nöbet sıklığını azalttığı ve nörolojik prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu etkinin fenobarbitalin beyin metabolik hızını azaltması, hücre içi kalsiyum artışını inhibe etmesi, beyin ödemi azaltması ve serbest radikalleri nötralize etmesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Nöbetler fenobarbitalle devam ederse; diazepam, lorazepam ve fenitoin kullanılabilir. Son dönemlerde Lorazepam (0.05-0.1 mg/kg) tedavide ön sıralara çıkmıştır. Konvülsiyonun devam etmesi durumunda kalp ritim ve hızını dikkatle gözlemek kaydıyla 20 mg/kg'dan IV yükleme dozunda Fenitoin verilebilir. Asfiktik bebeklerde profilaktik olarak fenobarbital uygulamasından artık vazgeçilmiştir.<sup>2,9,70</sup>

### **Serebral Ödeminin Kontrolü**

Serebral ödemi önlemek sıvı yüklenmesinden kaçınılarak sağlanabilir. Sıvı kısıtlaması (60cc/kg) önerilir, eğer ödem varsa sıvı alımı 50cc/kg olacak şekilde azaltılır. Böylece uygunsuz ADH salgılanması da engellenmiş olur. Günlük sıvı miktarı, idrar miktarı ve insensible kayıpları karşılayacak şekilde ayarlanır. Tedavide glukokortikoidler önerilmemektedir, mannitol kullanımı ise

tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda mannitol'ün beyin ödemi azalttığı, ancak serebral hasarın ciddiyetini değiştirmediği gözlenmiştir. Bu yüzden mannitol'ün kullanımı sadece serebral perfüzyon basıncı ve intrakraniyal basınç artışı sırasında önerilmiştir.<sup>2,9,70</sup>

### **2.1.10. Potansiyel tedavi yaklaşımları**

Asfiksiniñ fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ile her geçen gün yeni tedavi yöntemleri denenmektedir. Son çalışmalarda asfiksi sonrası resüsite edilmiş infantta nekrotik ve apoptotik nöron ölümünü önlemek ve nöroprotektif ajanları uygulamak için birkaç saatlik tedavi penceresi olduğu tahmin edilmektedir. Nöroprotektif girişimlerden bazıları şunlardır:

#### **Enerji kaybının azaltılması ve hafif hipotermi tedavisi**

İskemi sonrası hücre ölümüne glukoz ve oksijen eksikliğinin başlattığı enerji kaybı neden olmaktadır. Glukoz düzeyleri normal değerlerin üzerine çıktığında serebral laktat düzeyleri de yükselmektedir. Bu sebeple glukozun fizyolojik seviyelerde tutulması gerekmektedir. Yüksek doz barbitürat verilmesi serebral metabolik hızı ve enerji kullanımını azaltır. Hafif hiperkapni enerji kullanımını azaltmaktadır.

Enerji tüketiminin azaltılmasında en ümit verici müdahale ise *hafif hipotermi* gibi görölmektedir. Asfiktik olay sonrası 6 saati geçirmeden vücut ısısının 3-4°C düşürülmesinin beyin dokusunu koruyucu etki gösterdiği deneysel olarak kanıtlandıktan sonra, 1998 den başlayarak asfiktik yenidoğanlarda posthipoksik hipotermi tedavisi uygulanmaya başlamıştır. Hipotermi; 1) beyindeki metabolik hızı düşürür ve enerji tüketimini azaltır; 2) eksitator nörotransmitter salınımını azaltır; 3) iyon akışında azalma sağlanır; 4) hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı gelişen apoptozisi 5) vasküler permeabilite, ödem ve kan beyin engeli fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltır.<sup>71</sup>

*İki yöntem kullanılmaktadır; baş soğutma ve tüm vücut soğutma.*

- 1) *Seçici baş soğutmada (CoolCap) kanallar içinde soğuk su dolaşan bir başlık bebeğin başına yerleştirilir ve pompalayan bir alet ile soğuk suyun devamlı dolaşımı sağlanır. Nazofarengal ya da rektal ısı 72 saat süreyle 34-35 °C arasında tutulur.*
- 2) *Tüm vücut soğutmada, bebek soğuk su dolaştırılarak soğutmaya elverişli üretilmiş battaniye üzerine yatırılır, böylelikle istenilen hipotermi düzeyine çabuk ulaşılır ve 72 saat süreyle devam ettirilir.<sup>71</sup>*

HİE'li 767 bebeğin 18 aydaki ölüm ve ağır nörogelişimsel durumunu gösteren 3 çalışma ile sadece mortalite sayısını veren 7 çalışmanın sonuçları; orta derecede hipotermimin HİE'li bebeklerde 18. ayda ölüm ve nörolojik hasar gelişimini belirgin olarak azalttığını, normal nörolojik bulgularla yaşam süresini arttırdığını göstermektedir.<sup>71</sup>

58 perinatal asfiksili term yenidoğanda yapılan başka bir çalışmada ise 30 hastaya 72 saat boyunca başa hafif hipotermi uygulanırken, kontrol grubu olarak 28 hastaya rutin tedavi (fenobarbital, intravenöz sıvı, dopamin) verilmiştir. Başına hafif hipotermi uygulanan gruptaki hastaların sadece 4'ünde kontrol grubundakilerin ise 18'inde beyin tomografisinde orta ve ciddi hipoksik-iskemik değişiklikler olduğu saptanmıştır.<sup>72</sup> Sistemik hipoterminin ölüm ve 18. aydaki nörogelişimsel gecikme sıklığını azalttığı gösterilmiştir.<sup>73,74</sup> Başa veya tüm vücuda hipotermi uygulaması en çok umut vaat eden nöroprotektif tedavidir.<sup>75</sup> Asfiktik doğan bebeklerde yaşamın ilk 6 saatinde baş bölgesine ya da tüm vücuda uygulanan soğutma tedavisi vücut ısısında 3-4°C lik düşüşle sekonder nöron ölümüne götürecek bir dizi metabolik olayın hızını düşürerek, mortaliteyi azaltması ve nörolojik prognozu iyi yönde etkilemesiyle en güncel tedavi yöntemi olarak yerini almıştır.

### **Glutamat salınımının inhibisyonu**

Hipoksi-iskemide ekstraselüler glutamat birikimi nöronal hücre ölümünde rol oynar, bu yüzden glutamat salınımının önlenmesi önem taşır. Presinaptik hücreden glutamat salınımı için kalsiyumun hücreye girmesi gerekir. Kalsiyum kanal blokörleri ve magnezyum bu aşamayı engelleyerek faydalı olabilmektedir. Ancak kalsiyum kanal blokörlerinin kardiyovasküler sistemde yan etkilerinin olması, magnezyumun bazı hipoksik-iskemik modellerde yararlı olduğunun tam gösterilememesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Adenozin reseptörlerinin aktivasyonu glutamat salınımını inhibe ettiği için adenozin agonistlerinin ve antagonistlerinin nöroprotektif özelliği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bazı modellerde adenozin agonistlerinin faydalı etkileri görülse de, olumlu etkileri açısından veriler yeterli değildir. Yenidoğan domuzlarda ve nöronlarda yapılan çalışmalarda hafif hipotermiye glutamat salınımını azaltarak nöroprotektif olabildiği bildirilmektedir. Serbest radikal tutucularının etkisinin de glutamat salınımını artırarak oluştuğu görülmüştür. Fenitoin ve lamotrijin gibi antikonvülsanlar da sodyum kanallarını bloke ederek glutamat salınımını inhibe ederler.<sup>47</sup>

### **Glutamat geri alımındaki bozukluğun iyileştirilmesi**

Hipoksi-iskemideki ekstraselüler glutamat artışının sebebi sadece salınımının artmış olması değil, aynı zamanda astrosit ve presinaptik uçlardan geri alınımının bozulmasıdır. Hipotermi astrositlerde enerji bağımlı glutamat alımındaki bozukluğu azaltıp nöroprotektif etki sağlayabilmektedir.

47

### **Glutamat reseptörlerinin blokajı**

MK-801, magnezyum, ketamin ve dekstrofan gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) ve NBQX (2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzoquinoxaline-2,3-dione), CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione) gibi AMPA/KA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit / kainik asit) reseptör antagonistleri nöroprotektif etkilidir. Etkileri hasardan hemen veya birkaç saat

sonra uygulandığında belirgindir. AMPA/KA reseptörlerinin inhibisyonu hem nöronal hem de oligodendroglial zedelenmeyi inhibe eder. Non-NMDA reseptörlerin aktivasyonunun immatür oligodendroglialarda ölüme neden olduğu görülmektedir. Non-NMDA reseptör antagonistleri, gelişen oligodentrositler üzerinde nöroprotektif etkisi nedeniyle beyaz cevher hasarına karşı koruyucu olabilir. NMDA antagonistlerinin ise oligodentrositler üzerinde nöroprotektif etkisi bulunmamaktadır.<sup>47</sup>

### **Lökosit, mikroglia ve sitokin etkilerinin inhibisyonu**

Hipoksik-iskemik zedelenmenin oluşumunda lökosit ve mikroglia aktivasyonunun ve sitokinlerin rolü önemli görülmesine rağmen perinatal modellerde bu düzeyde nöroprotektif etki hakkında bilgi azdır. Hipoksi-iskemi öncesinde oluşturulan nötropenin protektif olduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup> İmmatür ratlara Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) antagonisti verilmesinin infarkt alanını azalttığı saptanmıştır.<sup>47</sup> Erişkin hayvanlarda yapılan çalışmalarda lökosit adezyon molekülleri veya sitokin antikorlarının nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup> Yenidoğan ratlara hipoksi-iskemiden önce ve reperfüzyon sırasında IL-1 $\beta$  veya IL-1 reseptör antagonistinin verilmesinin koruyucu olduğu görülmüştür. Hipoksi-iskemiden hemen önce fosfodiesteraz inhibitörü olan ve TNF- $\alpha$  üretimini inhibe eden pentoksifilin verilmesinin hipoksik-iskemik hasarı azalttığı gösterilmiştir.<sup>47</sup>

### **İntraselüler olayların akışının inhibisyonu**

Hücre ölümünün nedeni intraselüler metabolik olayların bloke edilmesi; kalsiyumla aktive olan enzimler, serbest radikallerin oluşumu, nitrik oksit sentezi, apoptotik ve nekrotik hücre ölümüdür. Hipotermi bu döngüde en belirgin olarak serbest radikal oluşumunu ve nitrik oksit sentezini azaltır. Nöroprotektif etkileri gösterilen diğer serbest radikal inhibitörleri; ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol, siklooksijenaz inhibitörü indometazin, demir şelatörleri ve lipid peroksidasyonunu inhibe eden magnezyumdur. Serbest radikal tutucularının (vitamin E, 21-aminosteroidler, idebenon) da

nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin faydalı etkileri perinatal modellerde gösterilmiştir. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1), nöral büyüme faktörü, büyüme hormonu gibi büyüme faktörlerinin apoptotik hücre ölümünü önleyerek nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir. Nöronal kültürlerde IGF-1'in serbest radikaller aracılığıyla nekrotik hücre ölümüne neden olduğu saptanmıştır.<sup>47</sup>

### 2.1.11. Prognoz

Hipoksik iskemik ensefalopati klinik olarak tamamen düzelmeden ölüme kadar değişen geniş bir klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. Prognoz ensefalopatinin şiddetine, metabolik ve kardiyopulmoner komplikasyonların (hipoksi, hipoglisemi, şok) tedavi edilip edilmediğine, bebeğin gestasyonel yaşı (eğer bebek preterm ise sonuç daha kötü) ve ensefalopatinin ciddiyetine göre değişir.<sup>13</sup>

Perinatal asfiksidede prognozun en iyi göstergelerinden birisi; Sarnat & Sarnat'ın geliştirdiği evreleme sistemine göre HİE'nin derecesidir. Evre 1 HİE'li olguların tamamına yakını iyileşirken, Evre 2 olguların prognozu değişken olup yaklaşık %75'inde ağır nörolojik defisit beklenmezken, çok az olguda ölüm görülebilir. Evre 3'te ise mortalite %50-100 arasında, ciddi nörolojik defisit %65-75 sıklığındadır.<sup>76</sup> Sağ kalanlarda ise spastik serebral palsy, mental retardasyon, kortikal körlük ve epilepsi gibi çeşitli sekeller meydana gelmektedir.<sup>77</sup> Hipoksik iskemik ensefalopatili infantların %15-20'si neonatal dönemde ölmektedir ve hayatta kalanların da %25-30'unda nörogelişimsel bozukluklar (serebral palsy, mental retardasyon) gelişmektedir.<sup>13</sup>

Hayatta kalan orta veya şiddetli derecede ensefalopatisi olan tüm olgular çok kapsamlı ve ayrıntılı olarak medikal ve gelişimsel anlamda takip edilmelidir. Çevresel, psikososyal, davranışsal ve gelişimsel faktörler uzun dönem etkilemektedir. Hayatta kalan, sakatlığı olmayan orta dereceli HİE'lilerin; hafif HİE'li ve normal bireylere göre heceleme, okuma ve aritmetik becerileri gecikmekte, dikkat ve kısa süreli hafıza problemleri olduğu bildirilmektedir.<sup>9</sup>



Prognozu etkileyen diğer faktörler ise diğer serebral anomalilerin varlığı, gebelik yaşı (fetal matürite), serebral enerji depoları, uteroplasental akımın yeterliliği ve fetusun asfiksiye adaptasyon durumudur. Prematürelere asfiksi sıklığının termlere göre 3 kat fazla olduğu, orta ve ağır asfiksinin de daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Prematürelere asfiksi sıklığının fazla olmasının nedeni preterm doğumlardaki komplikasyonlar olabilir. Orta ve ağır asfiksinin daha fazla olmasıda immatür fetüslerin asfiksiye yanıtını yansıtmaktadır. İmmatür fetüslerin asfiksiye termlere göre daha uzun süre tolere ettiği gösterilmiştir. Ancak immatür fetüsün sistemik hipotansiyon ve serebral hipoperfüzyonla birlikte kardiyovasküler dekompanzasyonu hayatta kalma kapasitesini düşürmektedir, prematüre bebeklerde mortalite ve morbidite daha yüksek olmaktadır.<sup>16</sup>

### **Nörolojik sekel riskinin arttığı diğer durumlar**

*Apgar skorunun 0-3 arasında olması:* Prognozu belirlemek için Apgar skoru geleneksel olarak kullanılmaktadır. Ancak 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının nörolojik hasarı ölçüm değeri düşüktür. Uzun süre düşük kalan Apgar skoru ile yüksek mortalite ve morbidite arasındaki ilişki bilinmektedir. Apgar skoru 10, 15 ve 20. dakikalarda 0-3 olan hastalarda, mortalite oranları sırasıyla %18, %48, %59 bulunmuştur. Beşinci dakika Apgar skoru 6 ve altında olan, term infantlarda 1 yaşına geldiklerinde nörolojik hasar riski, 6 ve üzerinde olanlara göre 3 kat fazladır.<sup>21,65</sup>

*Erken başlayan nöbetlerin varlığı:* Konvülsiyonların erken başlaması, tedaviye yanıt vermemesi, uzun sürmesi ve miyoklonik tip nöbet varlığı, İlk 12 saatte oluşan nöbetlerin kontrolü daha zordur.

*Multiorgan yetmezliği olması:* Özellikle yaşamın ilk 24 saatinde devam eden oliguri, anüri, böbrek yetmezliği kötü prognozu gösterir.

*Nörolojik anormalliklerin süresi:* Nörolojik anormalliklerin 1-2 haftada kaybolması ve emmenin iyi olması iyi prognoza işarettir. Ayrıca doğumu sorunlu olan ancak neonatal dönemde düzelen (ilk günden sonra aktivitesi normal, üç güne kadar yoğun bakım ihtiyacı olmayan, beslenme ve solunum

problemi olmayan ve nöbet gelişmeyen) bebeklerde ise nörolojik hasarlanma riski artmamıştır

*Anormal MRG bulguları:* İlk 24-72 saatte anormal MRG bulgularının bulunması kötü prognozu göstermektedir. Diğer yandan ilk 24-72 saatte MRG bulgularının normal bulunması olumlu gidişi gösterir. Birkaç ay içinde MRG'nin tekrarlanması, miyelinizasyon gecikmesini ve yapısal hasarı daha iyi göstermesi nedeniyle prognostik değere sahiptir.

*Elektroensefalografi bulgularının ağırlığı ve süresi:* Doğumdan sonraki ilk günlerde normal ve hafif EEG anormallikleri nörolojik durumun iyi olduğunu gösterirken orta ve ciddi düzeydeki anormal EEG bulguları ise anormal gidişi gösterir. Herhangi bir günde burst supresyon veya izoelektrik patern, 12 günden sonra ise uzamış EEG depresyonunun görülmesi kötü prognoza işaret eder. Yedinci günden sonra EEG'nin normale dönmesi iyi gidişi göstermektedir. Komadaki bebekte ilk günlerdeki EEG'nin normal ya da normale yakın olması iyi nörolojik gidişe işaret etmektedir.

*Anormal beyin sapı bulgularının devam etmesi:* Uzun dönem yaşam ile bağdaşmaz.

*Görsel, işitsel ve somatosensöryel evok potansiyellerinin anormalliği:* Somatosensöryel evok potansiyellerin (SSEPs) normal olması iyi gidişi göstermektedir. Evre 1 ve 2 HİE'li bebeklerde postnatal 6. saatte SSEPs'in pozitif prediktif değeri %82, negatif prediktif değeri %92 olarak bulunmuştur. Vizüel evok potansiyelin (VEP) ilk haftada anormal olması ya da herhangi bir zamanda alınmaması asfiktik bebeklerde kötü prognoza işaret etmektedir.

*Mikrosefali:* Üçüncü ayda mikrosefalinin olması kötü nörogelişimsel gidişi göstermektedir. Baş büyüme hızının yetersiz oluşu, beyin atrofiyle ve MRG'de serebral beyaz cevher değişiklikleriyle ilişkilendirilebilir.

*Ayrıca* Doppler USG'de ilk 3 günde serebral kan akımının artışı, proton MRG'de beyin laktat seviyesinin yüksekliği, laktat/N asetil aspartat oranının artışı, siklik adenzin monofosfat (cAMP) düşüklüğü, proton MRG'de fosfokreatin veya ATP düşüklüğü de kötü prognoza işaret etmektedir.<sup>14</sup>

Genel olarak bir değerlendirme yapılırsa HİE tanısı konulan

bebeklerde %10 oranında eksitus, %30 oranında nörolojik sekeler ve %60 oranında ise normal gelişim beklenmektedir. Preterm bebeklerde ise bu sıralama %30 eksitus, %20 nörolojik sekel, %50 normal gelişimdir. Ancak ilk günden ağır HİE bulguları olan ve uzun süre düzelmeyen term bebeklerde mortalite %75'e kadar çıkabilir. Hayatta kalanlarda ise sekel oranı %100'dür.<sup>49</sup>

**Prognozu olumsuz etkileyen faktörler şu şekilde özetlenebilir.**<sup>7,13,18,65</sup>

- 1) Sarnat&Sarnat evrelemesine göre evre 2, 3 bulgularının görülmesi
- 2) Şiddetli uzun süreli asfiksi (süre>10 dakika, APGAR skoru<3)
- 3) Konvülsiyonların erken başlaması, tedaviye yanıt vermemesi, uzun sürmesi ve myoklonik tip nöbet varlığı
- 4) Anormal nörolojik bulguların uzun süre devam etmesi (> 7 gün)
- 5) EEG'de burst supresyon paterni, voltaj supresyonları, zemin aktivite bozuklukları
- 6) Transfontanel USG'de parankimal, fokal ya da diffüz periventriküler, intraventriküler, parasagittal hiperekojenler, ventrikülomegali, multikistiklezyonlar
- 7) Kranial MRG'de serebral hemisferlerin, parasagittal ve periventriküler alanların hiperintensi, bazal ganglion veya talamus lezyonları, myelinizasyon gecikmeleri, ventrikülomegali, periventriküler lökomalazi ve ensefalomalazi olarak bulunmuştur.

Perinatal asfiksi büyük ölçüde önlenabilir bir durumdur. Sık doğumların önlendiği, nitelikli antenatal bakımın sağlandığı riskli gebeliklerin erken saptanıp yakın takibe alındığı, doğumların hastane koşullarında yaptırıldığı ve gerektiğinde yenidoğanın hemen resüsite edilebildiği toplumlarda perinatal asfiksi sıklığı çok azalmıştır. Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde nörolojik hasarın erken dönemde saptanması, uygun koruyucu tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde en önemli aşamadır.

### 3-GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Eylül 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde HİE tanısı alan, gebelik yaşı 37 hafta ve üzerinde olan, cinsiyet ayrımı gözetilmeyen bebekler dahil edildi.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından (karar no: 07.06.2010/2010-B058) onay alındı.

Çalışmaya alınan her bebek için önceden hazırlanmış olan formlara (EK 1'de verilmiştir) annenin yaşı, gebelik sayısı, prenatal dönemdeki hastalıkları ve izlem durumu, anne ve bebeğe ait risk faktörleri, bebeğin cinsiyeti, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, Apgar skorları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Gebelikleri süresince 4 veya daha fazla kez doktor kontrolüne gidenler antenatal izlemi olanlar olarak değerlendirildi.

HİE tanısı, "American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada" nın tanımladığı ve modifiye edilmiş kriterlere göre konuldu. Buna göre doğumun fetal distress nedeni ile sezaryen ile gerçekleşmesi, zor doğum, geç ağlama, solunumun geç başlaması, doğumda resüsitasyon uygulanması (maske/balon ile ventilasyon, entübasyon), 5. dakika'da APGAR skorunun < 5 olması, metabolik asidoz (kord kanı veya doğumdan sonra bir saat içinde bakılan arteriyel kan gazında BE  $\geq 16$  mEq/L), ensefalopati (konvülsiyon, letarji/stupor, hipotoni, emme refleksinin olmaması veya zayıflığını içeren anormal refleks) bulguları, hipoksiye ikincil çoklu organ tutulumunun olmasına göre HİE olarak tanımlandı.<sup>24,25,26,39</sup> 37 haftadan küçük bebekler, major konjenital malformasyonu, doğum travması, kromozom bozukluğu olan bebekler çalışma grubu dışında tutuldu. Hipoksik iskemik ensefalopatinin klinik ağırlığının değerlendirilmesinde Sarnat & Sarnat'ın geliştirdiği evreleme sistemi kullanıldı. Buna göre HİE evreleri; hafif, orta ve ağır ensefalopati olarak tanımlandı.<sup>27,36</sup> Hipoksik iskemik ensefalopatide Klinik Evrelendirme

Formu EK 2’de verilmiştir.

HİE’li hastaların yaşamın ilk gününde başlayan klinik izlemlerine tedavi süresince ve iyileşme veya ölümlle sonuçlanana dek devam edildi. Bu süreçte organ disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilecek klinik ve laboratuvar bulguları: konvülsiyon; bilinç bulanıklığı; huzursuzluk; hipotansiyon; bradikardi; şok; solunumun başlamasında gecikme; solunum sıkıntısı; apne; oksijen ihtiyacında artış; anüri; oligüri; hematüri; anormal bağırsak motilitesi; beslenme intoleransı; batın distansiyonu; gastrointestinal kanama; hipoglisemi; hipokalsemi, trombositopeni kaydedildi. Hemogram, biyokimya, arteriyel kan gazı, idrar tetkiki, akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, renal ultrasonografi gibi gerekli laboratuvar incelemeleri yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları sonucuna göre etkilenen organlar asfiksidede diğer organ tutulumlarının listelendiği EK 3’deki forma kaydedildi. Hastalara kraniyal ultrasonografi yapılması planlandı. İzlemleri sırasında HİE düşünülen 30 yenidoğan çalışma grubunu oluşturdu. Olgularda klinik olarak HİE düşünüldüğü anda hsCRP, IL-6, IL-18 için kan alındı.

**Örneklerin alınması ve çalıştırılması:** Klinik ve laboratuvar bulguları ile HİE düşünülen yenidoğanlarda multiorgan zedelenmesini değerlendirmek amacıyla ilk 24 saat ve 48-72. saatte olmak üzere 2 cc lik kan örnekleri jelli kırmızı kapaklı biyokimya tüplerine alındı. Kanlar alındıktan sonra biyokimya tüpünün çeperindeki silika partikülleri ile iyice temas etmesi için 5-6 kez yavaşça altüst edildi, tüpler kesinlikle çalkalanmadı, kan örnekleri biyokimya laboratuvarına ulaştırılıp 3500 rpm de 10 dk da santrifüj edildikten sonra kanın serum kısmı ayrılarak ölçüm yapılana kadar derin dondurucuda -70 °C de saklandı. Hemolizli veya bulanık serumlar hatalı sonuçlara neden olabileceğinden çalışmaya dahil edilmedi. Elde edilen serumlar oda ısısında toplu olarak çözdürüldükten sonra ELİSA (İmmüno Assay) yöntemi kullanılarak IL-6, IL-18, hsCRP düzeyleri aynı gün içinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya bölümü tarafından çalışılarak hastaların IL-18, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri ilk 24 saat ve 48-72. saatte olmak üzere iki kez ölçüldü.

IL-6 (Bender MedSystems Human IL-6 elisa kiti) ve IL-18 (Bender MedSystems Human IL-18 instant elisa kiti) düzeyleri mikroelisa yöntemi ile  $\mu$  Quant Bio-Tek Instruments Inc cihazında çalışılırken, hsCRP ölçümü Roche Hitachi modüler P-800 cihazında yapıldı. 0.1-0.35 mg/l değer aralığı normal kabul edildi.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında analiz edildi.

Çalışma verileri istatistiksel olarak değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlardan kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (ortalama  $\pm$  SS) olarak, non homojen dağılımlar ortanca ve değer aralığı olarak verildi. Ölçülen niceliksel verilerden bağımsız iki grubun değerlendirilmesinde kesikli değişkenlerde kıkare testi uygulandı. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygun bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılıma uygun olmayan bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı çıkanlarda farklılığın hangi iki gruptan kaynaklandığını bulmak için Mann Whitney U testinden yararlanıldı. P değeri  $<0,05$  anlamlı kabul edildi.

Ayrıca IL-18 düzeyleri ile inflamasyonu (hsCRP, IL-6) ve organ zedelenmelerini düşündüren parametreler (kan şekeri, BUN, kreatinin, ürik asit, ALT, CPK) arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Parametrik iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde parametrik olanlarda Pearson, nonparametrik olanlarda Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

## 4-BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ile Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde hipoksik iskemik ensefalopati tanısıyla izlenen 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 13'ü Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve 17'si Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen hastalardan oluşmakta idi.

- Hipoksik iskemik ensefalopatili hasta grubunun 17'si erkek (%57), 13'ü kız (%43) idi. Tüm olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.1. de izlenmektedir. Sarnat & Sarnat evreleme sistemine göre hipoksik iskemik ensefalopati evre I (hafif) tanısı alan 12 (%40), HİE evre II (orta) tanısı alan 10 (%33) ve HİE evre III (ağır) tanısı alan 8 (%27) hasta vardı. Olguların HİE evrelerine göre dağılımı Şekil 4.2. de izlenmektedir. Hastalardan 26'sı (%87) taburcu edilirken, 4'ü (%13) kaybedildi. Kaybedilen hastaların tamamı evre 3 hastası olup bu evredeki hastaların %50 si exitus oldu. HİE'li olguların modifiye Sarnat & Sarnat evrelerine göre mortalite oranları tablo 4.1. izlenmektedir.
- Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri gebelik yaşı (hafta), doğum şekli (NSVY/C/S), doğum ağırlığı (gram), boyu (cm), anne yaşı (yıl), cinsiyeti ve gebelik sayısı ile ilgili veriler tablo 4.2'de görülmektedir. HİE'li hasta grubunun ortalama gebelik yaşı  $39,0 \pm 1,6$  hafta, doğum ağırlığı  $3193 \pm 541$  gram, anne yaşı  $26,7 \pm 6,1$  yıl, gebelik sayısı 1 (1-6) idi. Olguların 14 (%47) C/S, 16 (%53) NSVY ile doğmuştu. Gebelik sayısı dışındaki değerler ortalama  $\pm$  standard sapma olarak, gebelik sayısı ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir.
- HİE'li hasta grupları arasında doğum ağırlığı, doğum şekli, anne yaşı, gebelik sayısı, gebelik yaşı ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p= 0.964$ ,  $p= 0.385$ ,  $p= 0.183$ ,

$p= 0.182$ ,  $p= 0.646$  ve  $p=0.592$ ).

- Hastalarımızın 24'üne transfontanel ultrasonografi (TFUSG) ile kranial görüntüleme yapıldı, 15 (%62,5) hastanın TFUSG'si normal olup kanama bulgularına rastlanmadı, 6 (%25) hastada kanama bulguları mevcutken, 2 (%8,3) hastada hipoksi lehine diğer bulgular ve 1 (%4,1) hastada koroid pleksus kisti gözlemlendi.
- Tüm hastaların apgar skorlarının ortalamaları 1.dk { $4,3 \pm 2,3(0-8)$ } ve 5. dk { $8,2 \pm 1,3(4-10)$ } idi. Hastaların 1. dk apgar skorları 5.dk apgar skorlarına göre düşüktü ( $p=0,000$ ). HİE evre 1 tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru  $5,4 \pm 2,0$ , beşinci dk Apgar skoru  $8,7 \pm 0,7$ , HİE II tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru  $4,5 \pm 2,0$ , beşinci dk Apgar skoru  $8,7 \pm 0,6$ , HİE III tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru  $2,5 \pm 2,3$  ve beşinci dk Apgar skoru  $6,7 \pm 1,7$  olarak bulundu. Birinci ve beşinci dk Apgar skorları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı idi (sırasıyla  $p=0,020$  ve  $p=0,006$ ). Hastalarda 1 ve 5. dk apgar skorlarının HİE evresi ağırlaştıkça belirgin olarak azaldığı görüldü. Tablo 4.3. de HİE'li hastaların evrelere göre Apgar skorları yönünden karşılaştırılması görülmektedir.
- Arteriyel kan gazı değerleri ortalama olarak evre 1 HİE'li hastalarda pH: $7,36 \pm 0,09$  pCO<sub>2</sub>: $33 \pm 10$  mmHg, pO<sub>2</sub>: $69 \pm 25$  mmHg, HCO<sub>3</sub>: $19 \pm 3$  mmol/L BE:- $5 \pm 4$  mmol/L, evre 2 HİE'li hastalarda pH: $7,28 \pm 0,14$  pCO<sub>2</sub>: $32 \pm 7$  mmHg pO<sub>2</sub>: $65 \pm 17$  mmHg HCO<sub>3</sub>: $14 \pm 6$  mmol/L BE:- $9 \pm 7$  mmol/L, evre 3 HİE'li hastalarda pH: $7,1 \pm 0,06$  pCO<sub>2</sub>: $35 \pm 10$  mmHg pO<sub>2</sub>: $102 \pm 15$  mmHg HCO<sub>3</sub>: $10 \pm 3$  mmol/L BE:- $17 \pm 5$  mmol/L olarak bulundu. HİE' li hastalarda kan gazında pH, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ve BE açısından anlamlı fark saptanırken, pCO<sub>2</sub> düzeyleri açısından fark yoktu (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0,05$ ,  $p=0,006$  ve  $p=0,003$ ,  $p=0,346$ ). Evre 3 hastalarda evre 1'e göre pH, HCO<sub>3</sub> ve BE düzeylerindeki azalma ve pO<sub>2</sub> düzeylerindeki artış istatistiksel olarakta anlamlı idi (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,007$ ). Evre 3'de evre 2'ye göre pH ve BE' düzeylerindeki azalma, pO<sub>2</sub> düzeylerindeki ise artış anlamlı saptandı (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,062$ ,  $p=0,03$ ). Tablo 4.3. de HİE'li



hastaların evrelere göre kan gazı yönünden karşılaştırılması görülmektedir.

- Hipoksik iskemik ensefalopati açısından risk faktörleri arasında 18 hastada (%60) antepartum nedenlerin, 23 hastada (%76) intrapartum nedenlerin, 8 hastada (%26,6) ise postpartum nedenlerin rol oynadığı belirlendi (Risk faktörleri bazı hastalarda birden fazla olup oranlar bu değerler üzerinden hesaplanmıştır). Etiyolojik nedenler tablo 4.4.'de görülmektedir. Antepartum risk faktörleri sıklık sırasına göre %16,6 sigara kullanımı, %13,3 maternal enfeksiyon ve %10 oligohidramniyozdur. İntrapartum risk faktörleri arasında en sık %46,6 ile kirlili amnion mayidir, bunu %26,6 ile fetal distres ve %16,6 ile uzamış travay izlemektedir. Postpartum risk faktörleri ise sıklık sırasına göre MAS(%13,3), solunum yetmezliği(%10) ve pnömotoraksdır(%6,6).
- Hastaların 2'sinde (%6,6) kordon dolanması, 8'inde (%26,6) fetal distress bulguları, 14'ünde (%46,6) ise mekonyumlu amniyon sıvısı saptandı. Mekonyumlu amniyon sıvısı saptanan 14 hastanın 4'ünde (tüm hastaların %13,3'ü) mekonyum aspirasyon sendromu tablosu gelişti.
- Santral sinir sistemi tutulumu dışında; olguların %80'inde ise metabolik sorunlar, %76' sında solunum sistemi, %53'ünde böbrek, %47'ünde kardiyovasküler sistem, %43'ünde karaciğer tutulumu, %40'ında gastrointestinal sistem, %23'ünde hematolojik sistem tutulumu ve %3,3 hastada adrenal tutulum gözlemlendi. Tablo 4.5.' de hastalarımızda santral sinir sistemi dışındaki organ tutulumları görülmektedir.
- Tüm hastaların biyokimyasal sonuçları üre: 27,3 (10-289) mg/dl, kreatinin: 0,9 (0,2-4,7) mg/dl, ürik asit: 5,8 (1,1-29,8) mg/dl, CRP: 1,6 (0,01-31,8) mg/dl, AST: 77,6 (12-1631) U/L, ALT: 30,5 (2-624) U/L, glukoz: 74 (17-143) mg/dl, LDH: 1377,9 (497-10165) U/L, CPK: 744 (111-11508) U/L, CK-MB: 116 (2,7-2000) U/L idi. Tablo 4.6.'da HİE'li olguların evrelerine göre biyokimyasal parametreler açısından

karşılaştırılmaları verilmiştir.

- HİE'nin evrelerine göre oluşturulan gruplar karşılaştırıldığında biyokimyasal parametrelerden AST ( $p=0,045$ ) düzeyleri açısından fark anlamlı bulunurken, glukoz ( $p=0,950$ ), üre ( $p=0,300$ ), kreatinin ( $p=0,220$ ), ürik asit ( $p=0,144$ ), ALT ( $p=0,158$ ), LDH ( $p=0,504$ ), CK-MB ( $p=0,501$ ), CK ( $p=0,202$ ) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamakla birlikte LDH, CK, CK-MB, Üre, Kre, Ü.Asit ve ALT düzeyleri HİE evre 1 ile karşılaştırıldığında evre 2 ve 3 de daha yüksek bulundu. Evre 3 deki hastaların AST düzeyleri evre 1 ve 2 deki hastaların düzeylerinden anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla  $p=0,031$ ,  $p=0,033$ ).
- Doğum sonrasında evre 1 HİE grubundaki hastalardan 10'una maske ile pozitif basınçlı ventilasyon (%83), 2'sine entübasyon (%17); evre 2 HİE'li hastalardan 7'sine maske ile pozitif basınçlı ventilasyon (%70), 3'üne entübasyon ve kardiyak kompresyon (%30) uygulandı; evre 3 HİE'li hastaların ise 1 tanesine maske ile pozitif basınçlı ventilasyon (%12,5), 7 tanesine ise entübasyon, kardiyak kompresyon ve ilaçlarla resüsitasyon (% 87,5) uygulandı. Resüsitasyon şekli açısından evre 1 ile evre 3 ( $p=0,000$ ) ve evre 2 ile evre 3 ( $p=0,003$ ) arasındaki farklılık anlamlı iken; evre 1 ile evre 2 HİE'li hastalarda fark ( $p= 0,417$ ) anlamsız idi.
- Toplam 30 olgunun 7 sinde (%23) konvülsiyon görüldü. Evre 2 HİE'li hastalarımızın 6'sında (%60), evre 3 HİE'li hastalarımızın 1'inde (%12,5) nöbet geliştiği görüldü. Konvülsiyon görülen hastaların IL-18 düzeyleri ilk 24 saatte 289,8 (262,1-326,8), 48-72. saatte 296,0 (267,2- 326,8) pg/ml idi, 48-72. saatte görülen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0,612$ )

#### **HİE'li hastalarda IL 18 ile ilgili bulgular:**

- HİE'li hastalarda IL-18 düzeyleri ilk 24 saatte 280,2 (250,4- 544,8), 48-72. saatte 293,3 (267,2- 739,7) pg/ml, IL-6 düzeyleri ilk 24 saatte 9,6

(2,4- 174,8), 48-72. saatte 9,3 (2,1- 157,9) pg/ml, hs-CRP düzeyleri ilk 24 saatte 3,5 (0,06- 24,2), 48-72. saatte 8,2 (0,21- 35,7) mg/l ve CRP düzeyleri ilk 24 saatte 1,6 (0,01-31,8), 48-72. saatte 3,2 (0,04-51,0) mg/dl bulundu. Tüm olguların IL-18, IL-6, hsCRP ve CRP düzeylerinin ilk 24 saat ve 48-72. saatlerde bakılan değerlerinin kendi içinde karşılaştırılması tablo 4.7. de verilmiştir.

- Hastalarda IL-18, hs-CRP ve CRP değerlerinin ilerleyen saatlerde belirgin olarak arttığı gözlemlendi. 48-72. saatte bakılan IL-18, hs-CRP ve CRP düzeylerinin ilk 24 saatte bakılan düzeylere göre yüksek olduğu görüldü, bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,020$ ,  $p=0,013$ ). IL-6'da ise 48-72. saatteki değerler ilk 24 saatteki düzeylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunamadı ( $p=0,294$ ). Hastaların ilk 24 saatte ve 48-72. saatte bakılan IL-18, IL-6, hs-CRP ve CRP düzeylerinin karşılaştırmaları tablo 4.7.'de ve karşılaştırmalı grafikleri ise şekil 4.3a ve 4.3b'de görülmektedir.
- Hipoksi evrelerine göre yapılan karşılaştırmada ise HİE evresi ağırlaştıkça 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (tüm gruplar arası  $p=0,019$ ). IL-18 düzeylerindeki bu artış evre 3'deki hastalarda evre 1'deki ( $p=0,007$ ) ve evre 2'deki hastalara ( $p=0,032$ ) göre daha anlamlı yüksek bulundu. Olguların ilk 24 ve 48-72. saatte ölçülen IL-18, IL-6 ve hsCRP düzeylerinin HİE evrelerine göre karşılaştırılması tablo 4.8. de verilmiştir.
- Exitus olan hastaların ( $n=4$ ) ilk 24 saatte IL-18 düzeyi ortancası (değer aralığı) 288,3 (257,1- 315,8) pg/ml ve 48-72 saatte ise 326,8 (301,3- 334,3) pg/ml olarak bulundu. Ex olan hastalarda 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeyleri yanısıra LDH, AST ve ALT düzeyleri taburcu olan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p=0,049$ ,  $p=0,043$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,003$ ).
- Cinsiyetlere göre ilk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeyleri arasında fark anlamsız bulundu (sırasıyla  $p=0,834$ ,  $p=0,136$ ). Ayrıca

ilk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeyleri ile gebelik yaşı (sırasıyla  $r=-0,012$ ,  $p=0,949$   $r=-0,052$ ,  $p=0,791$ ) ve doğum ağırlığı (sırasıyla  $r=-0,005$ ,  $p=0,978$ ,  $r=-0,246$ ,  $p=0,198$ ) arasında ilişki olmadığı görüldü.

- İlk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeyleri vajinal yolla doğanlarda sırasıyla 285,8 (259,6-544,8) ve 292,9 (276,7-739,7) ng/ml; sezaryenle doğanlarda ise sırasıyla 273,7 (250,4-315,8) ve 293,3 (267,2-346,5) pg/ml ortanca (değer aralığı) olarak bulundu. Vajinal doğumlarda sezaryenle doğumlara göre ilk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-18, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,442$ ,  $p=0,948$ ,  $p=0,967$ ,  $p=0,965$ ,  $p=0,602$ ,  $p=0,225$ ).
- İlk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeyleri tüm hastalar içinde mekonyum aspirasyon sendromu gelişenlerde ( $n=4$ )  $337,4\pm 139,2$  ve  $404,5\pm 223,4$  pg/ml iken mekonyum aspirasyon sendromu gelişmeyenlerde ( $n=26$ ) sırasıyla  $284,5\pm 20,7$  ve  $297,1\pm 21,9$  pg/ml bulundu. İlk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeylerindeki artışa rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,692$ ,  $p=0,448$ ). İlk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-6 ve hs-CRP düzeyleri de MAS gelişen ve gelişmeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,428$ ,  $p=0,343$ ,  $p=0,668$ ,  $p=0,464$ ). Mekonyum aspirasyonu sendromu gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk 24 ve 48-72. saatlerdeki IL-18 düzeyleri şekil 4.4.'de görülmektedir.
- İlk 24 saat ve 48-72. saatte bakılan IL-18, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri ile 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları arasında korelasyon saptanmadı. Tablo 4.9.'da plazma IL-18, IL-6 düzeyleri ile Apgar skorları ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar görülmektedir. HİE'li hastalarda ilk 24 saatteki IL-18 düzeyleri ile ürik asit ( $r=0,445$  ve  $p=0,023$ ) ve LDH ( $r=0,442$  ve  $p=0,016$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon, IL-18 ile CK-MB ( $r=-0,550$  ve  $p=0,033$ ) düzeyi arasında ise negatif korelasyon bulundu. 48-72. saatteki IL-18 düzeyleri ile ürik asit ( $r=0,430$  ve  $p=0,032$ ), ve LDH ( $r=0,406$  ve

$p=0,032$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. İ

- İlk 24 saatteki IL-6 düzeyleri ile LDH ( $r=-0,395$  ve  $p=0,034$ ) düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. 48-72. saatteki IL-6 düzeyleri ile üre ( $r=-0,399$  ve  $p=0,032$ ) düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu.
- Ayrıca HİE'li hastalarda 48-72. saatte bakılan hs-CRP düzeyleri ile AST ( $r=-0,394$  ve  $p=0,034$ ) ve LDH ( $r=-0,440$  ve  $p=0,019$ ) düzeyleri arasında da negatif korelasyon saptandı.

**Tablo 4.1.** HİE'li olguların modifiye Sarnat & Sarnat evrelerine göre mortalite oranları

EVRE	TOPLAM N	TABURCU (N, %)	EX (N, %)
I	12	12 (100)	0 (0)
II	10	10 (100)	0 (0)
III	8	4 (50)	4 (50)

**Tablo 4.2.** HİE'li grubunun demografik özellikleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	HİE EVRE 1 (N=12)	HİE EVRE 2 (N=10)	HİE EVRE 3 (N=8)	TOPLAM (N=30)	P
<b>CİNSİYET</b>					
KIZ (n)	6 (% 50)	3 (% 30)	4 (% 50)	13 (%43)	0.592
ERKEK (n)	6 (% 50)	7 (% 70)	4 (% 50)	17 (%57)	
<b>GEBELİK YAŞI</b> (hafta)	39,2±1,7	38,7±1,3	39,0±1,9	39,0±1,6	0.646
<b>DOĞUM ŞEKLİ</b>					
C/S (n)	6 (% 50)	3 (% 30)	5 (% 63)	14 (% 47)	0.385
NSVY (n)	6 (% 50)	7 (% 70)	3 (% 37)	16 (% 53)	
<b>DOĞUM AĞIRLIĞI</b> (gram)	3168±33	3251±448	3160±591	3193±541	0.964
<b>ANNE YAŞI</b> (yıl)	24,5±5,2	29,0±4,9	27,0±8,2	26,7±6,1	0.183
<b>GEBELİK SAYISI</b>	1(1-4)	1 (1-5)	1 (1-6)	1 (1-6)	0.182

Değerler, gebelik sayısı (ortanca-değer aralığı) haricinde (ortalama±standart sapma) olarak verilmiştir. (C/S: Sezaryen, NSVY: Spontan vajinal yol ile doğum)

**Tablo 4.3.** HİE'li hastaların evrelere göre Apgar skorları ve Kan gazı yönünden karşılaştırılması

	HİE EVRE 1	HİE EVRE 2	HİE EVRE3	P
<b>Apgar skor 1. dk</b>	5,4 ± 2,0	4,5 ± 2,0	2,5 ± 2,3	0,020 *
<b>Apgar skor 5. dk</b>	8,7 ± 0,7	8,7 ± 0,6	6,7 ± 1,7	0,006*
<b>Kan gazı pH</b>	7,36±0,09	7,28±0,14	7,1±0,06	0,001*
<b>Kan gazı pO2</b>	69±25	65±17	102±15	0,005*
<b>Kan gazı HCO3</b>	19±3	14±6	10±3	0,006*
<b>Kangazı BE</b>	-5±4	-9±7	-17±5	0,003*

**Tablo 4.4.** Hipoksik iskemik ensefalopatili olgularda etyolojik nedenler (Risk faktörleri bazı hastalarda birden fazla olup oranlar bu değerler üzerinden hesaplanmıştır)

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Antepartum</b>	18	60
<b>İntrapartum</b>	23	76
<b>Postpartum</b>	8	26,6

**Tablo 4.5.** HİE' de sinir sistemi dışındaki organ tutulumları ve metabolik sorunlar

<b>ORGAN TUTULUMU</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Metabolik Sorunlar (hipoglisemi, hipokalsemi, hiperpotasemi)</b>	24	80
<b>Akciğer</b>	23	76
<b>Böbrek</b>	16	53
<b>Kalp</b>	14	47
<b>Karaciğer</b>	13	43
<b>GİS</b>	12	40
<b>Hematolojik</b>	7	23
<b>Adrenal</b>	1	3

**Tablo 4.6.** HİE'li olguların evrelerine göre biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmaları

	<b>HİE EVRE I</b>	<b>HİE EVRE II</b>	<b>HİE EVRE III</b>	<b>P</b>
<b>LDH (U/L)</b>	1211,0 (1006-4264)	1234,9 (497-2742)	1656,0 (622-10165)	0,504
<b>CPK (U/L)</b>	556,0 (111-2409)	757,0 (540,8-5060,0)	884,0 (460,0-11508)	0,202
<b>CK-MB (U/L)</b>	70,0 (2,7-417,0)	123,0 (3,6-318,0)	568,0 (20,5-2000,0)	0,501
<b>Üre (mg/dl)</b>	21,7 (11,0-81,0)	29,0 (10,0-289,0)	72,0 (13,4-132,0)	0,300
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,8 (0,6-1,6)	0,8 (0,2-2,4)	1,1 (0,5-4,7)	0,220
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	5,4 (1,1-11,7)	5,7 (2,7-29,8)	10,8 (4,3-22,5)	0,144
<b>AST (U/L)</b>	76,0 (30,0-191,0)	59,5 (12,0-233,8)	138,0 (70,0-1631,0)	0,045*
<b>ALT (U/L)</b>	17,0 (2,0-317,0)	31,5 (8,0-198,0)	88,5 (9,0-624,0)	0,158
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	74,0 (44,0-99,0)	57,5 (26,0-130,0)	83,0 (17,0-143,0)	0,950
<b>CRP (mg/dl)</b>	1,7 (0,01-31,7)	2,4 (1,31-31,8)	0,6 (0,01-20,0)	0,157

\*Değerler ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir



**Tablo 4.7.** Tüm olguların IL-18, IL-6, hsCRP ve CRP düzeylerinin ilk 24 saat ve 48-72. saatlerde bakılan değerlerinin kendi içinde karşılaştırılması

	İLK 24 SAAT	48-72. SAAT	P
<b>IL-18 (pg/ml)</b>	280,2 (250,4- 544,8)	293,3 (267,2- 739,7)	0,002*
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	9,6 (2,4- 174,8)	9,3 (2,1- 157,9)	0,294
<b>Hs-CRP (mg/L)</b>	3,5 (0,06- 24,2)	8,2 (0,21- 35,7)	0,020*
<b>CRP ( mg/dl)</b>	1,6 (0,01-31,8)	3,2 (0,04-51,0)	0,013*

\*Değerler ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir

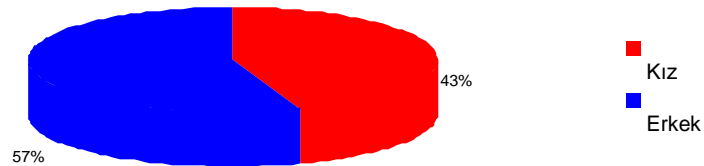
**Tablo 4.8.** Olguların ilk 24 ve 48-72. saatte ölçülen IL-18, IL-6 ve hsCRP düzeylerinin HİE evrelerine göre karşılaştırılması

		HİE EVRE 1	HİE EVRE 2	HİE EVRE 3	P
<b>IL-18 (pg/ml)</b>	<b>İlk 24 saat</b>	279,3 (259,6-308,5)	284,5 (262,1-326,8)	281,1 (250,4-544,8)	0,975
	<b>48-72 saat</b>	285,4 (270,6-333,3)	294,2 (267,2-322,2)	326,8 (292,4-739,7)	0,019*
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>İlk 24 saat</b>	9,1 (2,4-92,0)	9,6 (4,1-56,4)	15,7 (3,5-174,8)	0,750
	<b>48-72 saat</b>	9,0 (2,4-157,9)	9,4 (2,11-29,6)	12,2 (4,1-48,6)	0,878
<b>hsCRP (mg/L)</b>	<b>İlk 24 saat</b>	9,0 (0,06-14,0)	3,5 (0,2-24,2)	1,7 (0,2-14,0)	0,870
	<b>48-72 saat</b>	6,4 (0,78-35,7)	15,8 (0,2-35,7)	10,1 (0,9-35,7)	0,981

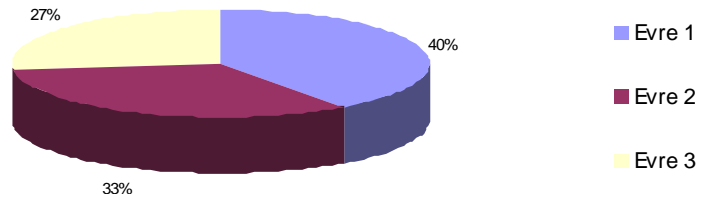
\*Değerler ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir

**Tablo 4.9.** HİE'li olguların ilk 24 saat ve 48-72 saatteki IL-18, IL-6 düzeyleri ile Apgar skorları ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilmesi (Korelasyon bulunan parametreler \* ile gösterildi)

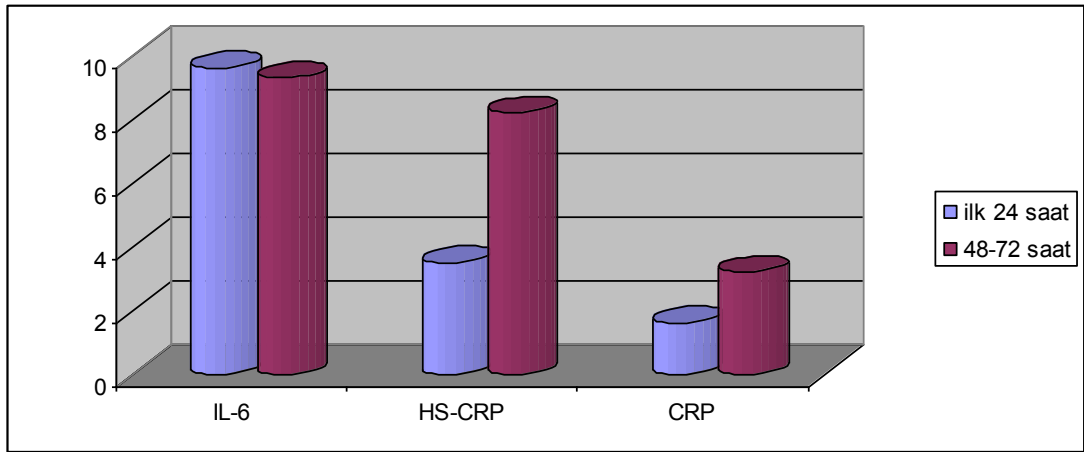
PARAMETRE	IL-18 (PG/ML)				IL-6 (PG/ML)			
	İlk 24 saat		48-72 saat		İlk 24 saat		48-72 saat	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Apgar Skoru 1.dk	-,076	,689	-,008	,966	-,215	,255	-,088	,649
Apgar Skoru 5.dk	,056	,771	-,084	,670	-,246	,198	,075	,706
Üre	,244	,193	,133	,492	-,077	,687	-,399*	,032
Kre	,219	,246	-,022	,910	-,075	,693	-,003	,987
Ü.Asit	,445*	,023	,430*	,032	-,044	,831	-,095	,653
AST	,151	,425	,197	,305	-,241	,199	-,181	,347
ALT	,296	,112	,331	,079	-,256	-,172	-,057	,768
LDH	,442*	,016	,406*	,032	-,395*	,034	-,182	,355
CK	,000	,999	,117	,570	-,322	,102	-,024	,909
CK-MB	-,550*	,033	-,025	,929	-,250	,369	,068	,810



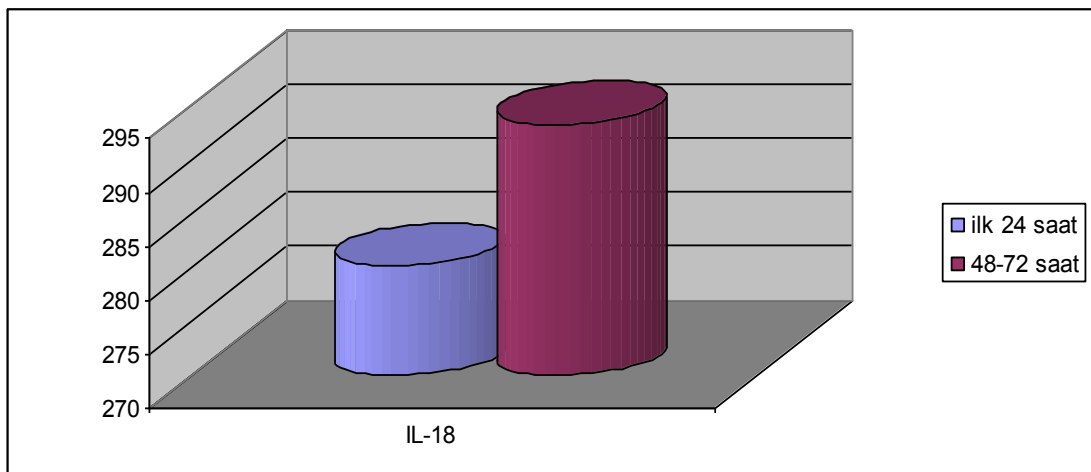
**Şekil 4.1.** Olguların cinsiyete göre dağılımı



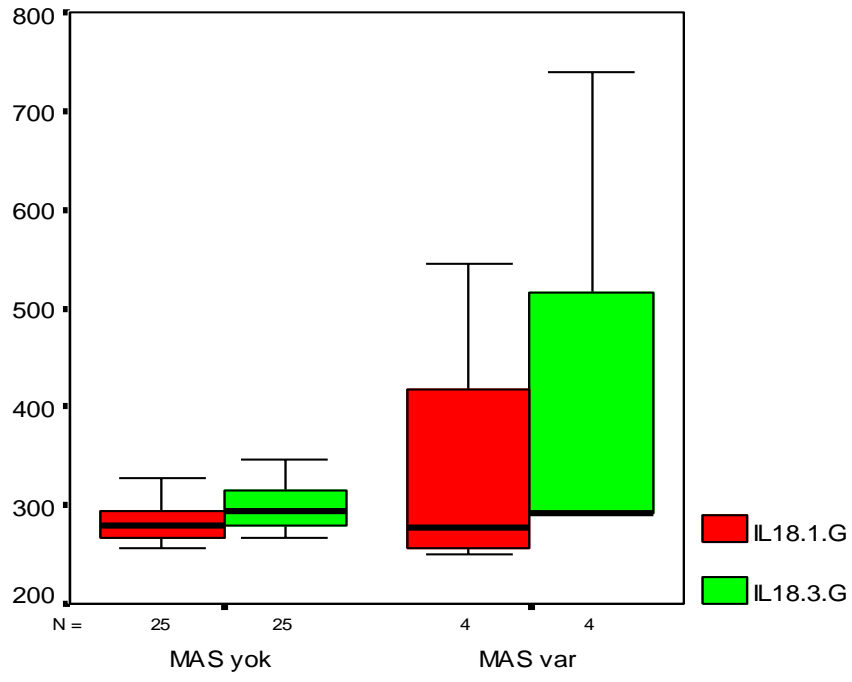
Şekil 4.2. Olguların HİE evrelerine göre dağılımı



Şekil 4.3a Tüm olguların ilk 24 ve 48-72. saatteki IL-6, HS-CRP ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3b Tüm olguların ilk 24 ve 48-72. saatteki IL-18 düzeylerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.4.** Mekonyum aspirasyonu sendromu gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk 24 ve 48-72. saatlerdeki IL-18 düzeyleri görülmektedir.

## 5-TARTIŞMA

Perinatal asfiksi sonucunda gelişen HİE ülkemizde ve dünyada perinatal dönemdeki en önemli sorunlardan birisi olup santral sinir sistemi hücrelerinde nörolojik sekellere, ölüm ve mental geriliğe yol açabildiğinden yenidoğanlarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hipoksik iskemik ensefalopati, Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş ülkelerde zamanında canlı doğan bebeklerde binde 2-5 oranında görülmekte, gebelik yaşı azaldıkça bu oran artmaktadır.<sup>59</sup> Ülkemizde ise bu oran daha yüksektir. Öztürk ve ark. çalışmasında %12, Satar ve ark. % 6, Türk neonatoloji derneğinin verilerine göre %0,26, Kemer ve ark. %0,41 olarak bildirilmiştir.<sup>12,57,59,78</sup>

Hipoksik iskemik zedelenme, hipoksinin ağırlığına ve etkilenen yenidoğanların gebelik yaşına bağlı olarak değişir. Mortalitesi yüksektir yaşayanlarda ise uzun süreli nörolojik sekellere yol açmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati ile doğan bebeklerin %15-20'si yenidoğan döneminde ölürken, yaşayanların %25-30'unda kalıcı nörolojik sekeller (serebral palsy, mental retardasyon) gelişmektedir. Serebral palsy bu sekeller arasında önemli bir yer tutar. Yenidoğanlarda serebral palsy ile sitokin hasarı arasında ilişki olduğu, bakteri lipopolisakkaridinin beyni hipoksik iskemik hasara duyarlılaştırdığı ve fetal inflamatuvar yanıtın yenidoğanlarda görülen beyin hasarına ve serebral palseye yol açabildiği gösterilmiştir.<sup>20,25,79</sup> Biyofizik profilin bozulması, solunum depresyonu ve asfiksi kliniği birçok olguda fetal inflamatuvar yanıtın klinik bulgusudur. Bu yenidoğanlarda aşırı inflamatuvar sitokin yanıtının yol açtığı organ zedelenmesine bağlı olarak neonatal morbiditenin arttığı gösterilmiştir. Hipoksi-iskemi, infeksiyon, yanık, şok ve travmada aşırı sitokin yanıtı oluştuğunda; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), endotelde yaygın inflamasyonla vasküler permeabilite artışı ve sistemik hipotansiyon, şok, ödem, dissemine intravasküler koagülasyon, akciğer ödemi, kanama, multiorgan yetmezliği ortaya çıkabilir. Yani yanıt aşırı olduğunda kalıcı organ zedelenmesine ve ölüme yol açabilir. Sonuç olarak, inflamasyon HİE gelişimde önemli bir faktördür, İnflamatuvar yanıtın hafifletilmesi yenidoğanları iskemik veya enfeksiyöz kaynaklı

inflamatuvar zedelenmeden koruyabilir. Bu nedenle perinatal asfiksiye uğrayan yenidoğanlara erken dönemde tanı konulması ve izleme alınması hastaların ilerleyen dönemdeki prognozları açısından da oldukça önemlidir. Erken dönemde uygulanacak tedavi ve rehabilitasyon çalışmalarıyla, ilerde ortaya çıkacak kötü sonuçların ve nörolojik sekellerin en aza indirilmesi mümkün olabilecektir.<sup>4,24,25,26</sup>

Çalışmamız HİE' li hastalarda IL-6, IL-18 ve hsCRP düzeylerinin bir arada incelendiği ilk çalışmadır. IL-6 diğer proinflamatuvar sitokinler gibi inflamasyon benzeri immünolojik yanıtlarda önemli rol oynamaktadır. Yenidoğanlarda hipoksik iskemik beyin hasarında beyin omurilik sıvısında ve serumda IL-6 konsantrasyonunun yükseldiği, ayrıca IL-6 düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu ve klinik gidişi değerlendirmede önem taşıdığı bildirilmektedir.<sup>4,60,80,81,82</sup> Biz de çalışmamızda ilk 24 saatte bakılan IL-6 değerlerini 48-72. saatteki değerlere göre daha yüksek bulduk. Ancak 48-72. saatlerde ilk düzeylere göre saptadığımız bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mortalite ve IL-6 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasının IL-6 düzeyleri arasında matematiksel olarak saptanan farkın istatistiksel olarak desteklenememesinin bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Hipoksiden yaklaşık 1-4 saat sonra etkilenen bölgelere öncelikle IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörler gelmeye başlayacaktır. Daha sonra özellikle IL-6 aracılığıyla CRP ve diğer akut faz reaktanlarının yapımı uyarılmaktadır.<sup>2,35</sup>

Doğal immünite ile ilişkili CRP, dokuda hasar gören bölgede çoğalarak granülositlerin inflamasyon alanına gelmesini sağlar. Ayrıca kompleman sistemi ve adezyon moleküllerini aktive ederek, sitokinlerin salınımına neden olur ve inflamasyonu kontrol eder. Bu nedenle C-reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin bir öncüsüdür ve sistemik inflamasyonu gösteren iyi bir parametredir.<sup>83</sup> Çalışmamızda CRP ve hsCRP düzeylerinde de 48-72. saatlerde bakılan değerler ilk 24 saatteki değerlere göre daha yüksek bulundu, bu yüksekliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Son zamanlarda özellikle inflamatuvar süreçte IL-18 rolü üzerinde

durulmaktadır, IL-18 ile ilgili pediatrik yaş grubunda özellikle de yenidoğanlarda çok az çalışma bulunmaktadır. Yenidoğanlarda inflamatuvar süreçte CRP'nin IL-18 salınımını uyardığını belirten yayınlar mevcuttur.<sup>2,35</sup>

IL-18; IL-1 ailesinin proinflamatuvar üyesi olup farelerle yapılan deneysel bir çalışmada hipoksik iskemik zedelenme ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>84</sup> Minagawa ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada ise PVL ve CP gelişen 35 haftadan küçük pretermelerde kord kanı IL-18 düzeylerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin nörolojik yan etkilerle korele olduğu görülmüştür.<sup>85</sup> Hagberg ve ark., yapmış olduğu çalışmada intrauterin enfeksiyonların ve EMR'nün sitokinlerinde salınmasına yol açan birdizi intra-amniotik inflamatuvar yanıtı indüklediği ve preterm doğumlara neden olduğu görülmüş. IL-18'in İsveç deki <34 hf preterm doğum yapan annelerin servikal ve amniyon sıvılarında yüksek olduğu bulunmuştur. Umbilikal kan IL-18 düzeylerinin pretermelerde beyaz cevher zedelenmesi ve CP ile ilişkisinin gözlemlendiği diğer çalışmada birlikte düşünülerek IL-18'in preterm yenidoğanlarda beyin zedelenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş.<sup>86</sup>

Ancak daha önce yenidoğanlarda hipoksik iskemik ensefalopati ile IL-18 düzeyleri arasında ilişkinin gösterildiği çok az çalışma bulunmaktadır. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Liu CQ ve arkadaşlarının çok yakın zamanda yaptığı bir çalışmada (n=33) orta ve ağır evre HİE'li yenidoğanlar tedavi yaklaşımına göre rastgele 2 gruba ayrılarak IL-18 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Birinci gruba geleneksel (konvansiyonel) tedavi yöntemleri, 2. gruba ise Seçici baş soğutma (Cool cap) tedavisi uygulanmış ve 24, 48 ve 72. saatlerde IL-18 düzeyleri bakılmış. Seçici baş soğutma uygulanan hastalarda 48 ve 72. saatlerdeki IL-18 düzeylerinde belirgin düşüş gözlenmiş (119±30 ilk 24 saat, 76±33 48 saat ve 71±40 ng/mL 72 saat). Geleneksel tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda ise 48 ve 72. saatlerdeki IL-18 düzeylerinde artış saptanmış ve 72. saatte en yüksek değerlere ulaşılmış (138±28 ng/mL 24. saat, 156±60 ng/mL 48. saat ve 182±54 ng/mL 72. saat).<sup>87</sup> Bizim çalışmamız da da benzer şekilde HİE'li hastalarda 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeylerinin ilk 24 saatte bakılan

düzelere göre artmış olduğunu ve bu artışın ileri derecede anlamlı olduğunu saptadık {280,2 (250,4- 544,8) pg/ml ilk 24 saat, 293,3 (267,2- 739,7) pg/ml 48-72. saat}. Çalışmamızın hipoksi evrelerine göre IL-18 düzeylerini gösteren ilk insan çalışması olmasının literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Bizde çalışmamızda hipoksi sonrası ilk önce IL-6 düzeylerinin arttığını, geç dönemde ise CRP, hsCRP ve IL-18 düzeylerinin arttığını saptadık.

Sarnat ve Sarnat tarafından önerilen evrelendirme HİE' nin derecesini hızlı ve doğru bir şekilde göstermekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>52</sup> Bu klinik sınıflamaya göre kliniğin ağırlığına karar verilebilmekte, bebeklerdeki mortalite oranları ve prognoz konusunda yorum yapılabilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HİE'li hastaların Evre 1,2,3 dağılımları sırasıyla; Neonatoloji derneğinin verilerine göre %30,1,%38,7 ve %31,2, Acunaş ve ark., %43, 41 ve 16, Katar ve ark., %41, 25 ve 34 iken çalışmamızda %40, 33 ve 27 idi.<sup>6,59,88</sup> Mortalite oranının en fazla Evre III'deki bebeklerde olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Evre 1 HİE' li olguların tamamına yakını iyileşirken, Evre 2 olguların prognozu değişken olup yaklaşık %75'in de ağır nörolojik defisit beklenmezken, ancak çok az olguda ölüm görülebilir. Evre 3'te ise mortalite %50-100 arasında, ciddi nörolojik defisit ise %65-75 sıklığında bildirilmektedir.<sup>76</sup> Neonatoloji derneğinin, Acunaş ve Katar'ın çalışmalarında mortalite oranları sırasıyla %22,6, %25, %29 idi.<sup>6,59,88</sup> Bizim çalışmamızda Evre I ve II'deki olgularda mortalite sıfır iken, evre III deki hastalarda mortalite %50 ve tüm hastalarda %13,3 olarak tespit edildi. Bu da göstermektedir ki doğum sonrası var olan nörolojik bulguların ağırlığı ile mortalite arasında anlamlı bir korelasyon vardır. NRP eğitimi almış ekip, resüsitasyon ve yoğun bakım olanaklarınına rağmen mortalitenin fazla düşmemesi; etyolojide çoğunlukla antenatal faktörlerin rol oynadığını desteklemekte ve prenatal izlemin önemini bir kez daha göstermektedir.<sup>11,89,90</sup> Ayrıca exitus olan 4 hastamızda ilk 24 saat ve 48-72 saatlerde bakılan IL-18 düzeylerinin taburcu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu ve 48-72. saatteki artışın anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Exitus olan hastaların (n=4) ilk 24 ve 48-72 saatte ki IL-18 düzeyleri



sırası ile 288,3 (257,1- 315,8) pg/ml ve 326,8 (301,3- 334,3) pg/ml, taburcu olan hastaların (n=26) ilk 24 ve 48-72 saatte ki IL-18 düzeyleri sırası ile 280,2 (250,4- 544,8) pg/ml ve 292,4 (267,2- 739,7) pg/ml idi.

Yine HİE evre 3'deki hastalarda 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeylerinin evre 1'deki ve evre 2'deki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Literatürde IL-18'in hipoksi sonrasında yenidoğan fare ve rat beyin dokusunda arttığını gösteren yayınlar mevcuttur, Yine hipoksi sonrası entübe edilen yenidoğan kuzulardada IL-18 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir, diğer bir çalışmada da IL-18 eksikliği olan farelerde hipoksik iskemi sonrası beyin zedelenmesinin daha hafif olarak gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>91,92,93,94</sup> Daha önce hipoksi evrelerine göre IL-18 düzeylerini gösteren insan çalışması olmaması ve çalışmamızın bu konuda yapılan ilk insan çalışması olmasının literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

HİE' nin erkeklerde daha fazla görüldüğü yönünde yayınlar vardır, Türk Neonatoloji Derneğinin çalışmasında da HİE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde olguların %57 si erkekti.<sup>59,95</sup> Kızlar ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmalarda IL-6, 18 ve hsCRP düzeyleri açısından anlamlılık saptanmadı.

Reaktif oksijen radikalleri, iskemik dokuların reperfüzyonuyla oluşmakta ve daha fazla organ hasarına neden olmaktadır. Oksijen radikallerinin bir kısmı hipoksantin ksantine ve ürik aside oksidasyonu sonucu meydana gelmektedir. Önceki çalışmalarda asfiksi sonrasında ürik asit, hipoksantin ve sitokinlerin (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, PAF) arttığı gösterilmiştir.<sup>9,60,61,62</sup> Çalışmamızda ürik asit düzeylerinin ilk 24 saat ve 48-72. saatlerdeki IL-18 düzeyi ile korele bulunması IL-18'in oksidatif süreçle ilişkisini desteklemektedir.<sup>96</sup>

Hipoksi-iskemide multisistem tutulumu kan akımının beyin, kalp, adrenal gibi hayati organlara yönlendirilmesi ve böbrek, akciğer, karaciğer, barsak, kas-iskelet sisteminden uzaklaştırılması sonucunda olur.<sup>6,16</sup> Shah ve arkadaşları izledikleri olguların tamamında merkezi sinir sistemi dışındaki organlardan en az birinin zarar gördüğünü, pulmoner tutulumun %86, hepatik tutulumun %85, renal tutulumun %70 ve kardiyak tutulumun %62

bebekte görüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>55</sup> Bizim çalışmamızda ise olgular içinde de metabolik tutulum en sık görülen organ disfonksiyonu olup, bunu pulmoner ve renal tutulum izliyordu.

Çalışmamızda vajinal yolla doğanlarda hem ilk 24 saatte hemde 48-72. saatte bakılan IL-18 düzeyleri sezaryan ile doğumlara göre daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vajinal doğumlarda asfiksi olup olmadığına bakmaksızın iskemi-reperfüzyon olduğu için yenidoğanın proinflamatuvar sitokin düzeylerinde erişkinlere göre artış olduğu bildirilmektedir.<sup>4</sup> Vajinal doğum sonrasında ilk 24 saatte bakılan IL-18 düzeylerindeki artış muhtemelen diğer proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artışlarda olduğu gibi vajinal doğumlarda oluşan iskemi-reperfüzyon nedeniyle oluşmaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda kullanılan, etiyolojik faktörlerin standart bir sınıflaması yoktur. Bu nedenle örneğin çoğul gebelik, mekonyumlu amniyon sıvısı gibi etiyolojik faktörler farklı çalışmalarda farklı başlıklar da yer almıştır. Satar ve ark., HİE etiyolojisinde %53,7 intrapartum, %23,4 obstetrik, %19,5 maternal, %19 neonatal nedenleri bildirmiştir.<sup>12</sup> Türkmen ve ark., da HİE etiyolojisinde %86 ile intrapartum-peripartum nedenleri ilk sırada saptamışlardır.<sup>56</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde %76 ile intrapartum nedenler ilk sırada yer almaktadır. Bunu %60 ile antepartum ve %26,6 ile postpartum nedenler izlemektedir. Antepartum risk faktörü olarak en sık tespit edilen parametre %16,6 ile sigara kullanımı olup bunu %13,3 ile maternal infeksiyon ve %10 ile oligohidramniyozun takip ettiği görüldü. Intrapartum risk faktörlerinden en sık tespit edilen parametre %46,6 ile kirli amnion mayi, %26,6 ile fetal distres ve %16,6 ile uzamış travay gelmektedir. Postpartum risk faktörlerinde en sık saptanan parametre %13,3 ile MAS, %10 ile solunum yetmezliği ve %6,6 ile pnömotoraks gelmektedir. Türk neonatoloji derneği tarafından tüm merkezlerde kullanılacak standart bir sınıflamanın yapılması ülke verilerinin daha sağlıklı değerlendirilmesinde faydalı olacaktır.

Tüm canlı doğumların %10-15'inde amniyon mayisinin mekonyumla boyalı olduğu görülmektedir.<sup>59</sup> Mekonyumla boyalı olarak doğan ve deprese

olan bebeklerde asfiksi daha sık olarak görülmektedir.<sup>57</sup> Gebelik haftası ilerledikçe fetusun mekonyum çıkarma olasılığı artar. Çünkü zamanla barsak peristaltizmi, defekasyon ve vagal stimülasyon ile ilişkili olan motilin hormonunun düzeyi yükselmektedir. İntrauterin mekonyum pasajının fetal hipoksiye yanıt sonucunda meydana geldiği, özellikle koyu mekonyumlu doğan bebeklerde asfiksi riskinin arttığı bildirilmektedir.<sup>12,97</sup> Türk neonatoloji derneği'nin çalışmasında mekonyumlu doğum oranı %34,4 olarak bildirilmiştir.<sup>59</sup> Bizim çalışmamızda ise HİE'li hastaların % 46,6 sında amniyon mayisi mekonyumla boyalı idi ve tüm hastaların % 13,3 ünde mekonyum aspirasyon sendromunun klinik bulguları mevcuttu. Mekonyum aspirasyonu sendromu gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk 24 ve 48-72. saatlerdeki IL-18 düzeyleri karşılaştırıldığında mekonyum aspirasyon sendromu gelişen hastalarda IL-18 düzeyleri ortalamaları daha yüksek bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, anlamlılık saptanamamasının hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Mekonyum aspirasyon sendromlu hastalardaki ilk 24 ve 48-72. saatlerdeki IL-18 yüksekliğinin; mekonyum aspirasyonu sonrasında akciğerlerde gelişen inflamasyona ve monosit-makrofajlardan salınan inflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı olabileceği düşünüldü.

Pek çok çalışmada yenidoğan konvülsiyonlarının en önemli nedeni hipoksik iskemik ensefalopatidir.<sup>98,99</sup> Berglund ve ark., HİE'ye bağlı yenidoğan konvülsiyonlarının sıklığının %29, Tekgül ve ark., ise %40 olarak bildirmişlerdir.<sup>99,100</sup> Ülkemizde ise Satar ve ark., %53,7, Katar ve ark., ise %33,7, Ayça ve ark., %20 olarak bulmuşlardır.<sup>12,88,101</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların %23(7olgu)'ünde konvülsiyon görüldü. Konvülsiyon görülmesi HİE'nin orta veya ağır evrede olduğunu gösterir.<sup>12</sup> Sarnat ve Sarnat'a göre evre 3 HİE'de serebral korteks epileptik aktivite oluşturamayacak kadar zedelendiği için bu evrede nöbet gözlenmemesi beklenen bir bulgudur.<sup>63</sup> Bizim çalışmamızda da Evre 2 HİE'li hastalarımızın 6'sında (%60), evre 3 HİE'li hastalarımızın 1'inde (%12,5) konvülsiyon geliştiği görüldü. Prematüre ya da term bebeklerde tonik klonik konvülsiyon görülmez. Bu muhtemelen beynin biyokimyasal ya da morfolojik

immatüritesinden kaynaklanmaktadır.<sup>12</sup> IL-18 ile konvülsiyon ilişkisi karşılaştırıldığında nöbeti olan hastalarda 48-72. saatlerde bakılan IL-18 düzeyleri ilk 24 saate göre daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Konvülsiyon görülen hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlılık saptanamadığı düşünüldü. Nöbeti olan ve olmayan evre 2 ve 3 hastalar IL-18 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı.

HİE'de durumun ağırlığına göre beyin çeşitli bölgelerinde (parankim, beyin sapı, derin gri cevher, periventriküler beyaz cevher, bazal gangliyonlar, internal kapsül vs) akut ve iskemik değişiklikler, enfarkt, ödem, kanama gibi patolojik durumlar ortaya çıkmaktadır.<sup>90</sup> HİE tanısında son yıllarda teknolojik ilerlemeler sağlanmış olup transfontanel ultrasonografi (TFUSG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), elektroensefalografi gibi klasik tekniklerin yanında magnetik rezonans, single foton emisyon tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi daha ileri yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.<sup>12</sup> TFUSG hasta başında yapılabilmesi, ucuz ve invazif olmaması nedeniyle HİE tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. TFUSG ile ventriküler sistem, bazal gangliyonlar, koroid pleksus ve korpus kallozum görüntülenebilmektedir, ayrıca intraventriküler kanamanın yeri, genişliği ve derecesi kolayca ayırt edilebilmektedir. Ancak kortikal lezyonları göstermede ve prognozu belirlemede yeterince yardımcı değildir.<sup>56</sup> Amerikada yapılan bir çalışmada Van Lersel ve ark., %22 oranında anormal TFUSG bulguları saptamışlar.<sup>102</sup> Ülkemizde Satar ve ark., USG ve/veya BBT çektikleri (olguların %61,4'üne görüntüleme yapılmış) 126 olgunun %68'inde iskemik değişiklikler, serebral ödem ve intrakraniyal kanama saptamışlardır.<sup>12</sup> Türk neonatoloji derneğinin yapmış olduğu çalışmada transfontanel USG çekilen olguların sadece %32,4'ün de anormal USG bulguları saptandı.<sup>59</sup> Bizim çalışmamızda benzer bulgular saptanmış olup, hastalarımızın 24'üne (%80) TFUSG yapıldı. TFUSG çekilen 24 olgunun 15'inde (%62,5) normal bulgular saptanırken, %37,5'inde anormal TFUSG bulguları saptandı; saptanan patolojik bulgular 6'sında (% 25) kanama bulguları, 2 (%8,3) hastada hipoksi lehine diğer bulgular ve 1 (%4,1) hastada koroid pleksus kisti

idi.

Hipoksemik ve asidemik fetüs, fetal kardiyovasküler kompanzasyon sonucunda serebral disfonksiyon veya serebral zedelenme belirtisi olmadan da doğabilmektedir. Hipoksemi devam ederse fetal kardiyovasküler dekompanzasyon olan fetüsta beyin hasarı oluşur ve serebral palsiye yol açar. Bu nedenle obstetrik ve neonatal bakımdaki gelişmelere bağlı olarak perinatal mortalite azalmasına rağmen serebral palsi insidansında anlamlı bir düşme olmamaktadır.<sup>9,16</sup>

## 6-SONUÇLAR

HİE'li yenidoğanlarda IL-18 düzeyleri ve hipoksik iskemik ensefalopati ile inflamatuvar yanıt ilişkisini belirlemeyi amaçladığımız bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır.

- HİE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü
- Hastalarımızda ensik evre 1, en az evre 3 hipoksinin görüldüğü saptandı.
- HİE evresi ağırlaştıkça hastalarının prognozunun kötüleştiği ve mortalitenin arttığı görüldü.
- Evre 1 ve 2 HİE'li tüm hastalar yaşarken, evre 3 HİE'li hastaların %50'sinin exitus olduğu saptandı.
- HİE etyolojisinin antepartum, intapartum ve postpartum döneme ait risk faktörleri değerlendirildiğinde intrapartum risk faktörlerinin en önemli role sahip olduğu belirlendi.
- LDH, CK, CK-MB, Üre, Kre, Ü.Asit ve ALT düzeyleri HİE evre 1 ile karşılaştırıldığında evre 2 ve 3 de daha yüksek bulundu.
- HİE evre 1 tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru  $5,4 \pm 2,0$ , beşinci dk Apgar skoru  $8,7 \pm 0,7$ , HİE II tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru  $4,5 \pm 2,0$ , beşinci dk Apgar skoru  $8,7 \pm 0,6$ , HİE III tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru  $2,5 \pm 2,3$  ve beşinci dk Apgar skoru  $6,7 \pm 1,7$  olarak bulundu.
- Hipoksi evresi ağırlaştıkça kan gazında pH düzeylerinin azaldığı ve BE değerlerinin arttığı görüldü, pH düzeyindeki artış ve BE' deki azalış ileri derecede anlamlı saptandı.
- HİE'li hastalarda santral sinir sistemi tutulumu dışında; olguların %80'sinde ise metabolik sorunlar, %76'sında pulmoner, %53'ünde renal, %47'sinde kardiyovasküler, %43'ünde karaciğer, %40'ında gastrointestinal, %23'ünde hematolojik ve %3,3 hastada adrenal tutulum gözlemlendi.
- IL-6 düzeylerinin hipoksi sonrası erken dönemde yükseldiği ve ilk 24

saatte bakılan düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü, IL-6 düzeylerinde 48-72. saatte görülen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi.

- CRP, hsCRP ve IL-18 düzeylerinin hipoksi sonrası daha geç yükseldiği ve 48-72 saatlerde bakılan değerlerinin (ilk 24 saate göre) daha yüksek olduğu saptandı. 48-72.saatlerde bakılan CRP ve hsCRP düzeylerindeki bu yüksekliğin anlamlı olduğu saptandı.
- Hipoksi sonrası 48-72. saatlerde bakılan IL-18 düzeylerindeki (ilk 24 saate göre) yüksekliğin ise ileri derecede anlamlı olduğu saptandı.
- 48-72. saatlerde bakılan IL-18 düzeylerinde hipoksi evresi ağırlaştıkça artış olduğu ve bu artışın anlamlı olduğu saptandı.
- Ex olan hastalarda 48-72.saatlerde bakılan IL-18 düzeylerinin (ilk 24 saate göre) daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin anlamlı olduğu saptandı.
- IL-18 düzeyi mekonyum aspirasyon sendromu gelişenlerde, mekonyum aspirasyon sendromu gelişmeyenlere göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Ancak aradaki fark anlamlı değildi.
- Konvülsiyonların en sık Evre 2 HİE'li hastalarda görüldüğü saptandı.

Sonuç olarak bu çalışma, yenidoğanlarda HİE evreleri ile IL-18 ilişkisinin araştırıldığı tek klinik çalışmadır. Bu çalışmada HİE'de IL-18'in arttığı gösterilmiş ve HİE'li yenidoğanlardaki IL-18 düzeyleri karşılaştırılarak, hipoksik-iskemik beyin hasarında inflamatuvar mediyatörlerin etkisini gösteren çalışmalara katkıda bulunulmuştur.

Çalışmamız, ağır hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda IL-18 düzeylerinin artmış olduğunu ve klinik bulgular ağırlaştıkça bu farkın belirginleştiğini göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları hipoksik iskemik ensefalopatide inflamatuvar yanıtın rolü olduğunu desteklemekte ve bu süreçte IL-18'in de rol oynayabileceğini ve hastalığın morbiditesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- <sup>1</sup> Vanucci RC. Hypoxia-Ischemia: Clinical Aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ eds. Neonatal-Perinatal Medicine, Disease of the Fetus and Infant. 6th ed. St Louis: Mosby, 1997: 877-90.
- <sup>2</sup> Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Chapter 9; Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Clinical Aspects. 400-480. Fifth Edition 2008.
- <sup>3</sup> Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. J Perinat Neonatal Nurs 2006; 20: 163-175.
- <sup>4</sup> Okazaki K, Nishida A, Kato M, Kozawa K, Uga N, Kimura H. Elevation of Cytokine Concentrations in Asphyxiated Neonates. Biol Neonate 2006; 89: 183-189.
- <sup>5</sup> Van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. Eur J Pediatr 2007;166:645-54.
- <sup>6</sup> Acunaş B, Çeltik C, Garipardıç M, Karasalihoğlu S. Perinatal asfiksili yenidoğanların etyoloji klinik ve prognoz açısından değerlendirmesi. Türkiye Klinikleri Pediatri 1999; 8: 21-26.
- <sup>7</sup> Can G. Neonatal asfiksi. Pediatri 1. cilt. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002;235-41.
- <sup>8</sup> Costello AM, Manadar DS. Perinatal asphyxia in less developed countries. Arch Dis Child 1994; 71: F1-F2.
- <sup>9</sup> Gomella TC. Perinatal Asphyxia. Neonatology (5th ed). Appleton and Lange 2004: 512-521.
- <sup>10</sup> World Health Organization. Perinatal mortality: A listing of available information. FRH / MSM 1996: 967.
- <sup>11</sup> Dilenge ME, Shevell MI. Long-Term developmental outcome of asphyxiated term neonates. J Child Neurol 2001;16: 781-792.
- <sup>12</sup> Satar M, Narlı N, Kırımı E, Atıcı A, Türkmen M, Yapıcıoğlu H. Hipoksik iskemik ensefalopatili 205 olgunun değerlendirmesi. Türkiye Klinikleri Pediatri 2001; 10: 36-41.
- <sup>13</sup> Barbara JS, Robert MK. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman R, Hal BJ (editors). Nelson Pediatrics. 17 th editions. Philadelphia. Saunders, 2005: 561-569.
- <sup>14</sup> Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. European Journal of Paediatric Neurology May 2008; 224-234
- <sup>15</sup> Yurdakök M. Perinatal Hipoksik-İskemik Ensefalopatinin Patofizyolojisi. Çocuk



---

Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 1997; 40: 571-577.

<sup>16</sup> Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2004 August; 30(4): 276-286.

<sup>17</sup> Yurdakök M. Perinatal asfiksiden korunma. Fetal tanı ve tedavi, Saraçoğlu F. (eds), Güneş Kitabevi, Ankara, 1998, ss 462-479.

<sup>18</sup> Yurdakök M, Perinatal hipoksik iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. Özalp Yurdakök M (eds), *Pediatride Gelişmeler Ankara Güneş kitabevi* 1999, ss 167-68.

<sup>19</sup> Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: Pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol* 2001;6:109-120.

<sup>20</sup> Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage-from pathophysiology to prevention. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003; 70-79.

<sup>21</sup> Laptok AR. Use of Therapeutic Hypothermia for Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Clin N Am* 56 (2009) 601-616

<sup>22</sup> Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haateja L, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2000; 106: 235-243.

<sup>23</sup> Mallard EC, Williams CE, Gunn AJ, Gunning MI, Gluckman PD. Frequent episodes of brief ischemia sensitize the fetal sheep brain to neuronal loss and induce striatal injury. *Pediatr Res* 1993; 33: 61-65.

<sup>24</sup> Kültürsay N. Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı-perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46(4): 299-307.

<sup>25</sup> Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2004; 9: 459-470.

<sup>26</sup> Saliba E, Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage. *Biology of Neonate* 2001; 79: 224-227.

<sup>27</sup> Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA, Hayashi N, Higashino K, Okamura H, Nakanishi K, Kurimoto M, Tanimoto T, Flavell RA, Sato V, Harding MW, Livingston DJ, Su MS. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme, *Science*. 1997 Jan 10;275(5297):206-9.

<sup>28</sup> Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125-131.

<sup>29</sup> Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal

---

and perinatal confounders. *Clin Chem* 2001;47:1016-1022.

<sup>30</sup> Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 Suppl): S45-49.

<sup>31</sup> Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959.

<sup>32</sup> Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561.

<sup>33</sup> Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000 May;32(4):274-8.

<sup>34</sup> Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med*, 1999;340:448-54

<sup>35</sup> Stephen F. Kingsmore at all, Identification of Diagnostic Biomarkers for Infection in Premature Neonates. *Molecular & Cellular Proteomics* 7: 1863–1875, 2008.

<sup>36</sup> Dinarello CA, Fantuzzi G, Interleukin-18 and host defense against infection, *J. Infect. Dis.* 2003;187 (Suppl. 2): S370–S384.

<sup>37</sup> Sugawara S, Uehara A, Nochi T, Yamaguchi T, Ueda H, Sugiyama A, Hanzawa K, Kumagai K, Okamura H, Takada H. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *J Immunol.* 2001, 167;11:6568-6575.

<sup>38</sup> Reddy P: Interleukin-18: recent advances. *Current Opinion in Hematology* November 2004 - Volume 11 - Issue 6 - pp 405-410.

<sup>39</sup> Kato Z, Jee J, Shikano H, Mishima M, Ohki I, Ohnishi H, Li A, Hashimoto K, Matsukuma E, Omoya K, Yamamoto Y, Yoneda T, Hara T, Kondo N, Shirakawa M. The structure and binding mode of interleukin-18. *Nat Struct Biol.* 2003 Nov;10(11):966-71. Epub 2003 Oct 5.

<sup>40</sup> Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001 Mar;12(1):53-72

<sup>41</sup> Torigoe K, Ushio S, Okura T, Kobayashi S, Taniai M, Kunikata T, Murakami T, Sanou O, Kojima H, Fujii M, Ohta T, Ikeda M, Ikegami H, Kurimoto M, Purification and Characterization of the Human Interleukin-18 Receptor, *J Biol Chem.* 1997 Oct 10;272(41):25737-42.

<sup>42</sup> Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol.* 2001;19: 423-74.

<sup>43</sup> Zaremba J. and Losy J, Interleukin-18 in acute ischaemic stroke patients, *Neurol. Sci.* 2003;24: 117–124

- 
- <sup>44</sup> Ursula Felderhoff-Mueser Trends in Neurosciences Volume 28, Issue 9, September 2005, Pages 487-493.
- <sup>45</sup> McLean C, Ferriero D. Mechanisms of Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant. Seminars in Perinatology 2004; 28:425-432.
- <sup>46</sup> Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. Current Opinion in Neurology 2002,15: 151-157.
- <sup>47</sup> Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Mental Retardation and Developmental Disabilities. Research Reviews 2001; 7: 56-64.
- <sup>48</sup> Ortibus E. Early and long-term consequences of intrapartum asphyxia. 4th International Congress Series 1279 (2005) 353-357.
- <sup>49</sup> Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2000;573-585.
- <sup>50</sup> Hill A, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Seminary in Neurology. Eds: Swoiman KF. The C.V. Mosby Company, St. Louis 1996; 489-504.
- <sup>51</sup> Menezes MS, Shaw DWW. Hypoxic-ischemic Brain Injury in the Newborn. Pediatric Neurology Apr 4, 2006.
- <sup>52</sup> Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arch Neurol 1976; 33: 696-705.
- <sup>53</sup> Korkmaz A. Perinatal dönem. Yurdakök M. "Rudolph's Fundamentals of Pediatrics" in Üçüncü Baskısının Türkçe Çevirisi. Güneş Kitabevi, 2003: 161-162.
- <sup>54</sup> Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiorgan involvement in perinatal asphyxia. J Pediatr 1995; 127: 786-93.
- <sup>55</sup> Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F152-F155.
- <sup>56</sup> Münevver Kaynak Türkmen ve ark. Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Klinik, Nörofizyolojik ve Nörogörüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi; Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(4):264-71
- <sup>57</sup> Kemer ve ark. Hipoksik iskemik Ensefalopatili Olguların Kısa Dönem Seyirleri; Güncel Pediatri 2010; 8: 100-4.
- <sup>58</sup> Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90:F49-F52.
- <sup>59</sup> Türk Neonatoloji Derneği Bülteni; Sayı: 17; Bahar 2008; 7-14.
- <sup>60</sup> Tekgul H, Yalaz M, Kutukçuler N, Ozbek S, Kose T, Akisu M, Kultursay N, Gokben S. Value of Biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia.

---

Pediatric Neurology 2004; 31(5): 326-332.

<sup>61</sup> Perlman JM. Markers of asphyxia and neonatal brain injury. The New England Journal of Medicine 1999; 5: 364-365.

<sup>62</sup> Belet N, Küçükhöyük Ş, Sancak R. Perinatal asfiksili term yenidoğanlarda karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Türkiye Klin J Pediatr 1998; 7: 129-132.

<sup>63</sup> Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology (6<sup>th</sup> ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 401-460.

<sup>64</sup> Aslan Y, Karahan C, Şen Y, Ödemiş E, Orhan F, Alver A, Hacısalihöyük Ş, Barlak Y. Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda erken dönem beyin hasarının belirlenmesinde nöron spesifik enolaz, protein S-100 ve kreatin kinazın rolü. Türkiye Klinikleri Pediatri 2003; 12: 180-187.

<sup>65</sup> Newborn. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MD. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; 319-33.

<sup>66</sup> Koenigsberger RM. Acute encephalopathies of infancy. In : Rudolph AM, Hoffman İEJ, Rudolph CD (editors). Rudolph's Pediatrics. Connecticut.Appleton&Lange, 1996: 1882-1883.

<sup>67</sup> Amato M, Donati F. Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and interventions. European Journal of Paediatric Neurology 2000; 4: 203-209.

<sup>68</sup> Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology Principles Practice Mosby volume one, third edition 1999; 191-201.

<sup>69</sup> Karabacak Nİ. Pediatrik Nöropsikiyatride Fonksiyonel Beyin Görüntüleme Ve Beyin Spect Uygulamaları. Türkiye Klinikleri Pediatrik Nükleer Tıp Özel Dergisi 2004; 2: 1.

<sup>70</sup> Küçükhöyük Ş. Hipoksik-iskemik ensefalopatide klinik, laboratuvar yaklaşım ve tedavi yöntemleri. J.Neonatology, 1997; 4(2): 70-75.

<sup>71</sup> Neslihan Tekin. Perinatal Asfiksinin Önlenmesi ve Yönetimi. Perinatoloji Dergisi 2011; 19(5):36 - 39

<sup>72</sup> Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. Journal of Perinatology 2006; 26: 180-184.

<sup>73</sup> Sharkaran S, Luptook AL, Erenkrantz RA. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005; 353: 1574-1584.

<sup>74</sup> Perlman JM. Summary Proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006; 117: 28-33.

<sup>75</sup> Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal

---

asphyxia. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 2006; 91: 127-131.

<sup>76</sup> Suraj gupte. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatric Neurology Special Volume 18, 250-69.

<sup>77</sup> Robertson CMT, Finer NN. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. Clin Perinatol 1993; 20: 483-500.

<sup>78</sup> Öztürk MA, Güneş T, Çetin N, Per H, Kurtoğlu S, Elmas B: Perinatal asfiksili 270 bebeğin değerlendirilmesi. IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi, 25-28 Ekim 1998, Mersin, Bildiri Ozet Kitabı, s. 64.

<sup>79</sup> Richard E. Behrman, MD; Robert M. Kliegman, MD; and Hal B. Jenson, MD. Nervous System Disorders, Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Edition, Chapter 88: 561-569; 2004

<sup>80</sup> Savman K, Blennow M, K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine Response in Cerebrospinal Fluid after Birth Asphyxia. Pediatric Research 1998; 43: 746-751.

<sup>81</sup> Silveira RC, Procianny RS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Journal of Pediatrics 2003; 143: 625-629.

<sup>82</sup> Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-sayed O, Hasanein BM. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Brain & Development 2006; 28: 178-182.

<sup>83</sup> Sapmaz E, Çelik A, Bulut V, İlhan F, Hanay F. Missed abortus vakalarında IL-6 ve CRP düzeylerinin incelenmesi. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2006; 3: 99-104.

<sup>84</sup> Hedtjärn M, Mallard C, Iwakura Y, Hagberg H. Combined deficiency of IL-1 $\beta$ , but not IL-1 $\alpha$ , reduces susceptibility to hypoxia-ischemia in the immature brain. Dev Neurosci. 2005 Mar-Aug;27(2-4):143-8.

<sup>85</sup> Minagawa K, Tsuji Y, Ueda H, Koyama K, Tanizawa K, Okamura H, Hashimoto-Tamaoki T. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy. Cytokine. 2002 Feb 7;17(3):164-70.

<sup>86</sup> Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. BJOG. 2005 Mar;112 Suppl 1:16-8.

<sup>87</sup> Liu CQ, Xia YF, Yuan YX, Li L, Qiu XL. [Effects of selective head cooling with mild hypothermia on serum levels of caspase-3 and IL-18 in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy] Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2010 Sep;12(9):690-2.

<sup>88</sup> Katar S, Devecioğlu C, Sucaklı İA, Taşkesen M. Hipoksik iskemik ensefalopatili 80 term yenidoğan hastanın değerlendirmesi. Dicle Tıp Dergisi 2007; 34(1): 38-41.

- 
- <sup>89</sup> Peliowski A, Finer NN. Birth asphyxia in the term infant. In: Sinclair JC, Bracken MB (eds). Effective care of the newborn infant. Oxford:Oxford University Press, 1992: 249-279.
- <sup>90</sup> Dağ Y, Firat AK, Karakaş HM, et al. Clinical outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy evaluated with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Radiol*. 2006 Sep;12(3):109-14.
- <sup>91</sup> Hedtjärn M, Leverin AL, Eriksson K, Blomgren K, Mallard C, Hagberg H. Interleukin-18 involvement in hypoxic-ischemic brain injury. *J Neurosci*. 2002 Jul 15;22(14):5910-9.
- <sup>92</sup> Hedtjärn M, Mallard C, Arvidsson P, Hagberg H. White matter injury in the immature brain: role of interleukin-18. *Neurosci Lett*. 2005 Jan 3;373(1):16-20.
- <sup>93</sup> Jander S, Schroeter M, Stoll G. Interleukin-18 expression after focal ischemia of the rat brain: association with the late-stage inflammatory response. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002 Jan;22(1):62-70.
- <sup>94</sup> Markus T, Hansson S, Amer-Wählin I, Hellström-Westas L, Saugstad OD, Ley D. Cerebral inflammatory response after fetal asphyxia and hyperoxic resuscitation in newborn sheep, *Pediatr Res*. 2007 Jul;62(1):71-7.
- <sup>95</sup> Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 74-78.
- <sup>96</sup> Fellman V, Raivio KO. Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1997; 41(5): 599-606.
- <sup>97</sup> Ojha RK, Singh SK, Batra S, Sreenivas V, Puliyl JM. Lactate: creatinine ratio in babies with thin meconium staining of amniotic fluid. *BMC Pediatr*. 2006 Apr 20;6:13.
- <sup>98</sup> Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in newfoundland: A populationbased study. *J Pediatr* 1999; 134: 71-5.
- <sup>99</sup> Tekgul H, Gauvreau K, Soul J et al. The Current Etiologic Profile and Neurodevelopmental Outcome of Seizures in Term Newborn Infants. *Pediatrics*;2006;117;1270-1280.
- <sup>100</sup> Berglund S, Grunewald C, Pettersson H, Cnattingius S. Severe asphyxia due to delivery-related malpractice in Sweden 1990-2005. *BJOG* 2008;115: 316-323.
- <sup>101</sup> Ayça GN, Cömert S, Vitrinel A ve ark. Perinatal asfiksi olgularının incelenmesi. PP-084. İstanbul.
- <sup>102</sup> Patricia AM Van Iersel, Saskia C M Bakker, Arnold J H Jonker, Mijna Hadders-Algra. Quality of general movements in term infants with asphyxia *Early Human Development* (2009)Volume: 85, Issue: 1, Publisher: Elsevier Ireland Ltd, Pages: 7-12.

---

**EKLER****EK 1: Hipoksik iskemik ensefalopati değerlendirme formu**Anne ile ilgili bilgiler

Annenin adı soyadı:

Doğum tarihi ve saati:

Doğum Şekli: NSVY / C-S

Anne Yaşı:

Gravida:

Parite:

Form no:

Dosya No:

Tlf:

Annenin hastalıkları ve ilaç kullanımı

Kır Hipertansiyon: ..... (kullanılan ilaç)

Prek/ Ekl.....

Tip I- II DM/Gest DM:..... (yıl)

İlaç kullanımı:.....(adı)

EMR:..... (saat)

Akıntı/Vaj. bakt (etken):.....

Korioamnionit:.....

Diğer enfeksiyon:.....

Hipotiroidi :.....

Konjenital kalp hastalığı

İYE..... kez (..... gb hf)

Diğer enfeksiyon:.....

Sigara:..... adet/gün

Alkol.....

Bebekle ilgili bilgiler Adı soyadı:

Gebelik haftası:.....

Cinsiyet:.....

Doğum ağırlığı:..... gr (.....p)

Doğum boyu:.....cm (.....p)

---

Apgar skoru:.....(1.dk).....(5.dk)  
 İUGR                      ÇDDA                      SGA                      AGA  
 LGA  
 Prematüre                      matür                      postmatür  
 Doğum travması:.....  
 Resüsitasyon: Sadece oksijen / maske ile PPV / entübasyon/ilaç  
 Mekanik ventilasyon: (CPAP / IPPV)..... (saat/gün)  
 Arteriyel veya venöz göbek kateter:.....(saat/gün)  
 RDS:...../ komplikasyonlar:..... (Pnx / pulmoner kanama)  
 Sürfaktan:.....(doz)  
 Yenidoğan geçici takipnesi                      PDA  
 PPH:                      Omfalit:                      Sepsis:  
 Arteryal Kan Gazı pH:    HCO<sub>3</sub>:    pO<sub>2</sub>:    pCO<sub>2</sub>:    BE:  
 CRP:                      BUN:  
 HSCRp:                      Kreatinin:  
 IL-6:                      Kan Şekeri:  
 IL-18:                      AST:  
 BK:                      ALT:  
 KK:                      CK-MB:  
 Plt:                      Ürik Asit:



## EK 2: Hipoksik iskemik ensefalopati klinik evrelendirme formu

	<b>HAFİF (EVRE1)</b>	<b>ORTA (EVRE2)</b>	<b>AĞIR (EVRE3)</b>
<b>Bilinç Düzeyi</b>	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
<b>Nöromusküler Kontrol</b>			
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Distal fleksiyon	Distal fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri	Artmış	Artmış	Azalmış/Yok
Segmental miyoklonus	Var	Var	Yok
<b>Kompleks Refleksler</b>			
Emme	Zayıf	Zayıf/Yok	Yok
Moro	Kuvvetli	Zayıf	Yok
Okülovestibuler refleks	Normal	Artmış	Zayıf/yok
Tonik boyun refleksi	Var	Artmış	Yok
<b>Otonomik Fonksiyon</b>			
Pupilla	Midriyazis	Miyozis	Refleksi zayıf
Kalp atımı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Bronşiyal Sekresyon	Hafif	Yoğun	Değişken
GİS motilitesi	Normal	Artmış	Değişken
<b>Konvülsiyon</b>			
<b>Süre</b>	Yok	Fokal-Multifokal	Seyrek
<b>Süre</b>	<24 saat	10-14 Gün	Saatler/Haftalar
<b>Sonuç</b>	İyi	Değişken	Ölüm / Ağır defisit

\*Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arch Neurol 1976; 33: 696-705.

---

**EK 3: Asfiksidede diğer organ tutulumlarını değerlendirme formu**

<b>SANTRAL SINİR SİSTEMİ</b>	HİE, KONVÜLSİYONLAR,
	Beyin Ödemi, İnfarkt, İkk,
	Hipo-hipertoni
<b>Renal</b>	Hematüri
	Akut renal yetmezlik
	Miyoglobininüri
<b>Gastrointestinal</b>	Anormal motilite ve besin intoleransı
	NEC
<b>Kardiovasküler</b>	Ventriküler fonksiyonda azalma
	Konjestif kalp yetmezliği, Hipotansiyon,
	Papiller adale nekrozu, Miyokart iskemisi
	Vazokonstrüksiyon, vazodilatasyon, permeabilite artışı
<b>Pulmoner</b>	Mekonyum aspirasyonu, Aspirasyon pnömonisi
	Persistan pulmoner hipertansiyon
	Apne
	RDS, Pulmoner Kanama
<b>Hematolojik</b>	DİK, Trombositopeni, beyaz küre hücrelerinde sola kayma
<b>Adrenaller</b>	Adrenal kanama, Adrenal yetmezlik
<b>Metabolik</b>	Hipoglisemi, Hipokalsemi, Hiponatremi
	Hiperpotasemi
	Karaciğer enzimlerinde yükselme
	Metabolik asidoz
	CPK, CK-MB, CK-BB artışı
	Uygunsuz ADH salgılanması