

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ HASTALARDA ERKEN  
DÖNEM TANISINDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL  
DEĞERLER VE GEÇ DÖNEM SEKELLER İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. İSMAİL ŞENGÜL

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. A. DENİZMEN AYGÜN

ELAZIĞ-2007

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında değerli hocam Prof. Dr. A. Denizmen Aygün'e, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, EEG çekimi konusunda her türlü yardımı gösteren Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nimet Kabakuő'a, Protein S100B, CK-BB, Troponin düzeylerinin çalışılmasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a, örneklerin saklanması gösterdikleri hassasiyetten dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Kerem Metin'e, ihtisas süresince daima yanımda olan, beni yalnız bırakmayan eşim Fatma Şengül'e ve sabırla eve dönmemi bekleyen canımdan çok sevdiğim kızım Bengü Süeda ve oğlum Mehmet Sualp'e teşekkür etmeyi bir borç biliyorum.

	<b><u>Sayfa</u></b>
1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT .....	3
3. GİRİŞ.....	5
3.1. Tanım.....	5
3.2. Fetal Dönem.....	5
3.2.1. Vücut Isısı.....	5
3.2.2. Dolaşım Sistemi.....	6
3.2.3. Solunum Sistemi.....	7
3.2.4. Kan Gazları.....	8
3.3. Doğumda Dış Ortama Uyum .....	10
3.4. Hipoksik İskemik Ensefalopati .....	14
3.4.1. Tanım .....	14
3.4.2. Etiyoloji .....	15
3.4.3. Patogenez ve Patoloji.....	16
3.4.4. Fizyopatolojik Değişiklikler.....	19
3.4.5. Klinik Bulgular .....	22
3.4.6. Tanı .....	27
3.4.7. Ayırıcı Tanı.....	31
3.4.8. Tedavi.....	31
3.4.9. Prognoz .....	34
3.4.10. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısında kullanılan serum parametreleri .....	37
3.4.10.1. Keratinin Kinaz .....	37
3.4.10.2. Protein S100B.....	37
3.4.10.3. Troponin.....	38
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
5. BULGULAR .....	41
6. TARTIŞMA .....	49
7. KAYNAKLAR .....	60
8. ÖZGEÇMİŞ .....	73

## TABLO LİSTESİ

## SAYFA

Tablo 1: Apgar skoru ve değerlendirme	12
Tablo 2: Apgar skorunu etkileyen faktörler	13
Tablo 3: Hipoksik İskemik Ensefalopati'de beynin patolojik görünümü	18
Tablo 4: Hipoksik İskemik Ensefalopati'de fizyopatoloji	19
Tablo 5: Hipoksik İskemik Ensefalopati klinik evrelemesi	25
Tablo 6 : Hastaların demografik özellikleri	41
Tablo 7 : Apgar skoru ve arteryel kan gazları	43
Tablo 8 : Protein S100B, CKBB ve troponin serum değerleri	44
Tablo 9 : Hipokik iskemik ensefalopatili hastalarda serum parametreleri	46

## KISALTMALAR

<b>ADH</b> .....	Antidiüretik Hormon
<b>ALT</b> .....	Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b> .....	Aspartat Aminotransferaz
<b>ATP</b> .....	Adenozintrifosfat
<b>BT</b> .....	Bilgisayarlı Tomografi
<b>BBT</b> .....	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>BOS</b> .....	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CK</b> .....	Kreatin Kinaz
<b>CKBB</b> .....	Kreatin Kinaz Beyin İzoenzimi
<b>C/S</b> .....	Sezaryan
<b>CP</b> .....	Serebral Palsi
<b>EEG</b> .....	Elektroensefalografi
<b>EKG</b> .....	Elektrokardiyografi
<b>ELİSA</b> .....	Enzim linked immunsorband assay
<b>FAS</b> .....	Fetal Akciğer Sıvısı
<b>HİE</b> .....	Hipoksik İskemik Ensefalopati
<b>LDH</b> .....	Laktat Dehidrogenaz
<b>LP</b> .....	Lomber Ponksiyon
<b>MG</b> .....	Mental Gerilik
<b>MRG</b> .....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NSVY</b> .....	Normal Spontan Vajinal Yol
<b>PCO<sub>2</sub></b> .....	CO <sub>2</sub> Basıncı
<b>PO<sub>2</sub></b> .....	O <sub>2</sub> Basıncı
<b>PVL</b> .....	Periventriküler Lokomalazi
<b>SE</b> .....	Statik Ensefalopati
<b>SSS</b> .....	Santral Sinir Sistemi
<b>USG</b> .....	Ultrasonografi

## 1. ÖZET

Perinatal asfiksünün neden olduğu beyin hasarı hem erken hem de geç doğmuş bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedenidir. Hipoksik iskemik ensefalopati, santral sinir sistemi hücrelerinde kalıcı hasara, yenidoğan ölümü ve ileri ki dönemlerde statik ensefalopati ve mental geriliğe yol açması nedeni ile çok önemlidir. Bu kalıcı nörogelişimsel anomalilerin önlenmesi için, hipoksik iskemik ensefalopatide erken tanı çok önem taşır.

Protein S100B birçok hücre tipinin majör komponenti olup özellikle astrosit ve schwann hücrelerinde baskın olarak bulunur. Kreatinin kinaz enzimi beyin ve kas dokusunda bulunur ve CK-BB izoenzimi nöron ve astrositlerden bulunmaktadır. Troponinler kas kasılması sırasında aktin alt birimleri arasındaki iletişimin düzenlenmesinde rol alırlar.

Hipoksik iskemik hastaların erken dönemde çekilen elektroensefalogram ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçları ile ileride oluşabilecek kalıcı hasarlar arasında ilişki belirlenerek izlem ona göre yapılmalıdır.

Bu çalışmada hipoksik iskemik ensefalopatinin erken tanımlanması için kullanılacak biyokimyasal değerlerin belirlenmesi ve bu değerlerin geç dönemde ortaya çıkan nörolojik sonuçlarının saptanmasında anlamlılıklarının araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 30 hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan hasta ile 20 sağlıklı yenidoğanın kontrol grubu oluşturacak şekilde alındı. Hastalardan ikinci ve 72. saatte serum örnekleri, ilk hafta içinde ultrasonografi ve elektroensefalografi çekildi ve uzun dönem izlemi gereken hastalarımıza manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan hastalarımızda serum protein S100B ve CKBB düzeylerinin kontrol

grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulundu. Asfiksi ağırlaştıkça protein S100B ve CKBB'nin serum düzeylerinin de arttığı görüldü. Ayrıca ilk hafta içinde çekilen transfontanel USG ve EEG'nin bize prognozda yol gösterebileceği de gözlemlendi.

Tüm bu sonuçlar asfiksi tanısı için çeşitli, serum parametrelerinin kullanılabilirliğini, ancak HİE'nin uzun dönem etkilerini tahmin etmede EEG ve USG'nin daha yararlı bilgiler vereceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler :** Hipoksik iskemik ensefalopati, Protein S100B, CK-BB, EEG, MRG.

## 2. ABSTRACT

### **Biochemical parameters used for early diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy and their relationship with sequelae at one year of life**

The brain damage caused by the prenatal asphyxia is the most significant ground of the neurologic sequels in babies both premature and late parturition. The hypoxic ischemic encephalopathy is very significant as it causes a permanent damage in central nervous system, deaths of newborn and the static encephalopathy and mental deficiency in previous periods. The early diagnosis is vital in order to be intercepted these anomalies of the permanent neurologic development.

The protein S100B is the major component of many cells as well as it can be found intensively especially in astrocyte and Schwann cells. There is the enzyme of creatinine kinase in brain and muscle tissue and the isoenzyme of CK-BB in neurons and astrocytes. The troponins provide the communication between the sub-units of actin during the every muscle contractions.

The observation should be done by determining the relation between the results of electroencephalogram getting in the early period and magnetic resonance visualization of hypoxic ischemic patients, and the permanent damage which may come into being in the future.

In this study, it is aimed to determine the biochemical values that can be used for the early diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy and the inquiry of the significance level for the conformation of those neurological results which come out in the late-period.

For this study, it is taken 30 patients from the units of newborn intensive care who have hypoxic ischemic encephalopathy diagnosis and a control group with 20 healthy newborn. It is taken serum exemplars at second and 72nd hours, in the first



week ultrasonography and electroencephalography are taken and it's applied the magnetic resonance visualization to our patients who needed to long-run observation. It is realized that the level of the serum protein S100B and CKBB in patients who have the hypoxic ischemic encephalopathy diagnosis are significantly higher than the control group. It has been seen that the asphyxia slowed down as well as the level of serum of protein S100B and CKBB increased. Besides this, it is observed that the transfontanel USG and EEG that is taken in the first week could lead us for the prognosis.

All of these results showed that several serum parameters can be used, however EEG and USG would enlighten better for anticipating the long run effects of HIE.

**Key Words :** Hypoxic ischemic encephalopathy, protein S100B, CK-BB, EEG, MRI.

### **3. GİRİŞ**

#### **3.1.Tanım**

Fetal ve ekstrauterin dönem süresince büyüme ve gelişme genetik, çevresel ve sosyal faktörlerin etkisi altındadır. Perinatal dönem tanımı, 28. gebelik haftasından doğum sonrası yedinci güne kadar olan süredir. Yenidoğan dönemi ise doğum ile başlar ve postnatal 28. güne kadar sürer. Yenidoğan dönemi süresince bir bebek üç aşamadan geçer. Birinci aşama doğum ve ilk 24 saati, ikinci aşama 24 saat ile yedi gün arasını ve üçüncü aşama ise yedi-28 günler arasını kapsar. Annenin son adet kanamasından sonra 38-42 haftalık intrauterin gelişimini tamamlayan fetüs zamanında doğmuş bebek olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından son adet döneminin birinci gününden itibaren hesaplandığında, 37. haftadan önce canlı doğan bebekler erken doğmuş olarak adlandırılmıştır. Kırkikinci haftadan sonra doğan bebeklerde geç doğmuş olarak tanımlanmışlardır (1-3).

#### **3.2. Fetal Dönem**

İntrauterin yaşam embriyonel ve fetal olmak üzere iki ana döneme ayrılır. İntrauterin yaşamın ilk sekiz haftası embriyonel dönemdir. Dölleniş yumurta insan şeklinde bir organizmaya dönüşebilmek için embriyonel dönemde hızlı bir farklılaşma gösterir. Sekizinci haftadan doğuma kadar geçen süre ise fetal dönemdir. Bu dönemde organ gelişimi embriyonel döneme göre daha yavaş olmak üzere tamamlanır. Büyüme ve gelişme gerçekleşir (4).

##### **3.2.1. Vücut Isısı**

Antenatal dönemde fetüs değişmeyen, ısı düzenlenmesine gerek göstermeyen, anne vücut sıcaklığında olan bir ortamdadır. Yenidoğan bebek çevre ısı değişikliklerine yeterli yanıt veremez ve vücut ısısını iyi koruyamaz. Ayrıca vücut ağırlığına oranla vücut yüzeyinin daha ileri yaşlara göre fazla olması, deri altı yağ

dokusunun az olması, özellikle erken doğmuş bebeklerde vazokonstriksiyonunun sınırlı olması gibi özelliklere bağlı olarak yenidoğan bebekte ısı kaybı erişkinin birkaç katıdır. Yenidoğan vücut ısısının çevre ısısından en fazla etkilendiği dönem, doğumu izleyen ilk dakikalar ve ilk saatlerdir. Oda ısısı 24-25°C olduğunda bile çıplak bir yenidoğan bebeğin deri ısısı 0.3°C/dk, derin vücut bölümlerinin ısısı da 0.1 °C/dk hızla azalır. Doğumu izleyen dakikalarda 2-3°C'lik ve 200 kcal/kg'lık enerji kaybına eşdeğer bir azalma olur (5,6).

Yenidoğan ısı yanıtının götürücü yolu sempatik sinir sistemidir. En erken olgunlaşma yanıtı derin ısı arteriollerde vazokonstriksiyondur. Böylece ısı kaybı azaltılır (7). Kahverengi yağ dokusu titremesiz ısı düzenlenmesini sağlayan ikinci götürücü yoldur. Doku aksiler, mediastinal ve periferik bölgelerde yerleşmiş olup erken doğmuş bebeklerde azdır. Titremesiz ısı üretimi hayatın ilk üç-altı ayında aktiftir. Erken doğmuş bebeklerde özellikle de ilk bir haftada soğuğa karşı en fazla ısı titremesiz ısı üretimi ile sağlanır. Yenidoğanda oda ısısı 21-24°C ve nemi % 40-60 arasında iken en uygun ısı koşulu sağlanmış olur. Bebek ısısını korumak için, eğer giydirilemiyorsa, oda ısıtılır veya bebek ısıtılmış bir küvöze konur veya bir radyant ısıtıcı altına yerleştirilir (4,6).

### **3.2.2. Dolaşım Sistemi**

Oksijen ve besleyici maddelerin fetüse taşınması ile karbondioksit ve metabolik yıkım ürünlerinin uzaklaştırılması, plasenta vasıtasıyla sağlanır. Plasenta uterin damarlardan kan alır, burada oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) 15-25 mmHg'dır. Plasenta oksijen taşınması açısından akciğerlere kıyasla daha yetersiz bir organ olduğundan fetüs kanının oksijen saturasyonu daha düşüktür (8).

Plasantadan dönen umbilikal venöz kan, duktus venozus aracılığı ile inferior vena cavaya girer ve sağ atriyuma ulaşır. İnférieur vena cavaya giren umbilikal venöz

kanın bir kısmı vücudun alt tarafından gelen daha az oksijenlenmiş kan ile karışır. Böylece umbilikal venöz kanın en fazla 55 mmHg olan PO<sub>2</sub> düzeyi bir miktar düşer. Ancak fetal hemoglobinin oksijene karşı afinitesinin yüksek oluşu, dolaşım sisteminin ve fetal organların yapısı, fetüste uygun oksijenizasyon için gerekli uyumu sağlar. Böylece PO<sub>2</sub> 35-40 mmHg iken bile oksijen saturasyonu %80 civarında bulunur (8,9).

İnferior vena cava ile sağ atriya'ya gelen kanın yaklaşık %60'ı açık olan foramen ovale ile sol atriya'ya ve oradan da sol ventriküle geçer. Sol ventriküle geçen kan çıkan aortaya pompalanarak karotis ve koroner arterleri besler. Böylece kalp kası ve beyin gibi en önemli iki hayati organın dolaşımını daha yüksek oksijen yoğunluğu içeren kan ile sağlar. Sağ atriya'ya ulaşan kanın %40'ı ise vena cava superior aracılığı ile vücudun üst tarafından gelen oksijenden fakir kan ile karışarak sağ ventriküle geçer. Akciğer arterollerindeki vazokonstriksiyon nedeniyle sağ ventriküldeki kan, pulmoner arterden duktus arteriosus aracılığıyla inen aortaya geçer. Bu kanın %10'u akciğer damarlarına ulaşır ve pulmoner venlerden sol atriya'ya gelir. Bu şekilde fetal dolaşım tamamlanmış olur (9).

Fetüs karbondioksit basıncı (PCO<sub>2</sub>) erişkine göre daha yüksektir. Umbilikal PCO<sub>2</sub> sıklıkla 35-45 mmHg arasındadır. Anne kanının düşük PCO<sub>2</sub> seviyesi nedeni ile bir fark oluşur. Böylece fetüsten plasenta aracılığıyla anne kanına CO<sub>2</sub> transferi gerçekleşir. Doğumda fetal dolaşımdan yenidoğan dolaşımına geçiş sağlanamazsa oksijen seviyesinde düşüklük (hipoksi), CO<sub>2</sub> düzeyinde yükselme (hiperkapni) ve metabolik asidoz gelişir (10).

### **3.2.3. Solunum sistemi**

İntrauterin yaşamda akciğerler ventilasyon görevi yapamazlar. Fetüse oksijeni plasenta sağlar. Fetüsün solunum hareketleri düzensiz olmakla beraber,

gebeliğin 18. haftasında başlar. Bu hareketler akciğerlere giren ve çıkan amniyotik sıvının gelgit şeklindeki akımı sonucudur (9). Gebeliğin 25. haftasında alveoller gelişmiş durumdadır. Sürfaktan, yeterli miktara 35. gebelik haftasında ulaşır ve alveolleri birbirlerine yapışmaktan korur. Fetüsteki solunum hareketleri 36. gebelik haftasından itibaren düzenli hale gelir (11). Fetal hayatta alveoller fetal akciğer sıvısı (FAS) ile doludur. Bu sıvı, alveol epitelinde üretilir ve fetüsün solunum hareketleriyle amniyotik sıvıya katılır. Gebeliğin son haftalarında FAS miktarı 30-35 ml/kg seviyesindedir. Alveol sıvısı plazma ve amniyotik sıvıya göre daha asidiktir. Fetal akciğer sıvısında protein miktarı düşük, klor ve potasyum miktarı ise yüksektir. Doğum eyleminin başlaması,  $\beta$  adrenarjik uyarıyı artırır bu ise FAS yapımını azaltır. Daha önceki çalışmalarda, normal doğum esnasında bebek vaginadan geçerken oluşan torasik sıkıştırmanın, FAS'ın atılmasında önemli olduğu belirtilmiş olmakla beraber, son çalışmalar da bunun etkisinin daha az olduğunu gösterilmiştir (12). Doğum sonrası ilk güçlü nefes ile oluşturulan yüksek transpulmoner basınç sayesinde alveoler sıvı interstisyuma geçer, bu da pulmoner dolaşım ve lenfatiklerce uzaklaştırılır. Doğumdan hemen sonra akciğer solunumu başlamaması durumunda asfiksi tablosu gelişir (9).

#### **3.2.4. Kan Gazları**

Solunum, havadaki oksijenin akciğerlere ve oradan kan dolaşımına alınıp vücutta biriken karbondioksitin yine aynı yolla dışarıya verilmesi işlevidir (13). Fetal gelişim sırasında, solunum işlevini plsentaya üstlenmiştir (10). Dokulara oksijen taşınması ise birçok etkene bağlıdır. Solunan havadaki oksijen miktarı ve basıncı, arteriyel pH düzeyi, vücut sıcaklığı, kardiyak atım, kan hacmi, hemoglobin yoğunluğu ve hemoglobininin oksijene olan ilgisi bunlar arasındadır (14). Hemoglobine bağlanan oksijen, kapiler damarlardan hücreye geçer ve özellikle

mitokontri içi oksidadif olaylarda kullanılır. Mitokontriler belirli bir PO<sub>2</sub> düzeyi altında çalışmadıkları için, hücrelere sürekli oksijen taşınması önem kazanmaktadır. Yenidoğanlarda ortalama oksijen tüketimi 7 ml/kg/dk olup bu değer erişkindekinin iki katıdır (10,15). Hücrede oksijen kullanılarak glikozun aerobik metabolizması sağlanır ve buradan hücreler için en önemli enerji kaynağı olan adenzotrifosfat (ATP) elde edilir. Oksijenin yetersiz kaldığı durumlarda ise anaerobik glikoliz meydana gelir ve sonuçta pruvik asit ve laktik asit oluşur. Anerobik metabolizma sonucu ortaya çıkan laktik asit kanda tamponlanır. Fetal dönemde PO<sub>2</sub> 25-35 mmHg arasında iken, zamanında doğan bebeklerde doğumdan hemen sonraki ilk bir saat içinde 50-70 mmHg'ya çıkar. Erken doğanlarda PO<sub>2</sub>'nin bu düzeye ulaşması haftalar alabilir. Periferik dolaşım ve hemoglobin yoğunluğu uygun olduğu takdirde bu oksijen aerobik glikoliz için yeterli olur (16). Erken doğmuş bebeklerde HbF seviyesi daha fazla olduğu için, düşük PO<sub>2</sub>'lerde bile yüksek saturasyonlara ulaşmak mümkündür. Her organ için PO<sub>2</sub> alt sınır değerleri farklı olbilmektedir. Örneğin beyin için bu değer 20 mmHg civarındadır. Alveollerdeki oksijen basıncının, karışık venöz kandaki oksijen basıncı ile dengelenmesiyle PO<sub>2</sub> oluşur. PO<sub>2</sub> yalnızca ventilasyona değil, ventilasyon-perfüzyon dengesine de bağlıdır (17). Hipoksemi, PO<sub>2</sub>'nin normalin altında olması olarak tanımlanır. Hipoksi ise, dokulara metabolik ihtiyaçlarından daha az miktarda oksijen gitmesidir (3). Hipoksemi ağır olursa hipoksiye yol açabilir. Ancak, hipoksemnin olduğu durumda, kardiyak atımın ve hemoglobin yoğunluğunun artması veya metabolik ihtiyaçların azalması söz konusu ise, doku oksijenisasyonu yeterli derecede sağlanabilir. Tam tersine kardiyak atımın düştüğü, aneminin bulunduğu veya ateş sırasında olduğu gibi metabolik ihtiyaçların arttığı durumlarda, PO<sub>2</sub> normal olmasına rağmen doku hipoksisi gelişebilir. Hipoksinin klinik önemi hipoksemiden daha fazladır. Hipoksemi, doğrudan PO<sub>2</sub>

ölçülerek değerlendirilebilir ancak hipoksinin değerlendirilmesi daha zordur. Oksijen saturasyonu, arteriyel kandaki oksijen miktarı ile yakın ilişkide olduğu için hipoksinin iyi bir göstergesidir. Yenidoğanda, PO<sub>2</sub>'nin düşmesine ve PCO<sub>2</sub>'nin yükselmesine neden olan faktörler başlıca alveolar hipoventilasyon, ventilasyon/perfüzyon bozuklukları ve akciğer dışı şantlar olarak sıralanabilir. Yenidoğanda hipoksi durumunda solunumsal asidoz oluşur yani pH azalır, HCO<sub>3</sub> normaldir ve PCO<sub>2</sub> artmıştır (9,16,17).

### **3.3. Doğumda dış ortama uyum**

Doğum sonrası başarılı bir hayata geçiş, solunum havasının girmesi için alveolar sıvının emilimini ve gaz değişimi için akciğer kan akımının artmasını sağlayacak dolaşım değişikliklerini gerektirir. Doğumla beraber ilk nefes alınmasıyla akciğerlerin kan akımı artar (9). Periferik ve santral alıcıların dokunma ve ısı yolları ile uyarılması sonucu, solunum merkezi aktive edilerek solunumun devamını sağlar. İlk nefes ile akciğerlerden FAS'ın uzaklaştırılması ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşumunu sağlar. Aynı zamanda akciğerlerin hava ile gerilmesi, mekanik olarak intraparenkimal yapıları gerer ve akciğer vazodilatasyonunu kolaylaştırır. Akciğerlerin gerilimi sürfaktan salınımı için de bir uyarandır. Sürfaktan alveol yüzey gerilimini azaltır, kompliansı artırır ve sabit fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşumuna yardım eder (18,19).

Doğumla beraber solunum fonksiyonu plesantadan akciğere kaydığı için doğumdan sonraki ilk dakikalardan itibaren kardiyovasküler fizyolojide köklü değişiklikler oluşur. Solunumun kendiliğinden başlamasından hemen sonra umbilikal kordonun bağlanması ve umbilikal arterin doğal kasılması ile plesanta dolaşım dışı kalır. Sistemik damar direnci plesantanın dolaşım dışı kalması sonucu birden yükselir. Aynı dönemde kendiliğinden solunum başladığı için akciğerler genişler ve

alveoller hava ile dolar. Gerek alveollerdeki fiziksel genişleme, gerekse alveoller içindeki yüksek düzeydeki oksijenin neden olduğu alıcıların uyarısına bağlı olarak gelişen vazodilatasyon akciğer damar direncin azalmasına neden olur. Sistemik damar direncindeki ani düşüş sonucu akciğer kan akımı artar. Umbilikal venöz dönüşün devre dışı kalması ile vena cava inferior debisinde, dolayısıyla sistemik venöz dönüşte ani bir azalma olur. Bunun yanı sıra akciğer kan akımındaki artışa bağlı olarak akciğerlere venöz dönüşte artar. Bu olaylar sol atriyum basıncının yükselmesi ve sağ atriyum basıncının düşmesi sonucunu doğurur. Fossa ovalis (foramen ovale) flab tarzındaki kapakçığı crista dividens üzerine kapanarak sol-sağ ya da sağ-sol şant oluşumunu önler. Normal bir bebekte doğumdan sonra birkaç saatle birkaç gün arasında değişen bir süre ile duktus arteriosus açık kalır. Duktus arteriosusun fizyolojik kapanması 10-15 dakika içinde gerçekleşir. Kalıcı yapısal kapanma ise 10-15. günlerde gerçekleşir (16,18,20,21).

Fetal hayattan yenidoğan dönemine sorunsuz geçiş; FAS'ın kaybı, sürfaktan salınımı, fonksiyonel rezidüel kapasite oluşumu, akciğer damar direncinde azalma, sistemik basınçta artma, iki fetal şantın kapanması (foramen ovale ve ductus arteriosus) ve akciğer arter kan akımının artmasıyla sağlanır (16).

Yenidoğanlarda ısı, nabız, solunum hızı, deri rengi, solunum tipi, kas tonusu, aktivite ve bilinç değişiklikleri doğum sonrası 30. dakika ile ikinci saatte değerlendirilmelidir. Apgar skoru doğum odasında yenidoğanın değerlendirilmesinde kullanılan pratik bir yöntemdir. Doğumdan sonra belirlenen zamanlarda ve klasik olarakta birinci, beşinci ve 10. dakikalarda objektif olarak bebeğin durumunu belirlemek için kullanılır. Virginia Apgar tarafından 1952 yılında beş bulguya bağlı olarak bebeğin durumunu belirlemek için önerilmiştir (Tablo 1). Bu değerlendirme Apgar skoru olarak bilinir ve her bir bulgu için sıfır, bir veya iki puan verilir. Apgar



skoru birinci dakikaya kadar belirlenemediğinden, yeniden canlandırma için tek belirleyici olarak kullanılmamalıdır. Asfiktik olay intrauterin dönemde başlarsa veya yenidoğan yeterli kalp hızını sağlayacak ventilasyon sağlayamaz ise doğumdan sonra mümkün olduğu kadar kısa sürede yeniden canlandırma işlemine başlanmalıdır. Yeniden canlandırma için birinci dakikaya kadar beklemek ciddi olarak asfiktik bebekte kalıcı hasar olasılığını artırır. Değerlendirmede birinci dakika Apgar skoru değil bebeğin solunum aktivitesi, kalp hızı ve deri rengi yeniden canlandırma için yol gösterici olmalıdır (22-24).

**Tablo 1:** Apgar skoru ve değerlendirme

Bulgu	0	1	2
Kalp Hızı	Yok	Yavaş < 100/dk	> 100/dk
Solunum Eforu	Yok	Düzensiz, zayıf ağlama	Düzenli, kuvvetli
Kas Tonusu	Yok	Üst ekstremitelerin fleksiyonu	İyi aktif hareket
Refleks Uyarısı	Cevap yok	Yüz buruşturmak	Öksürük veya hapşırma
Deri Rengi	Santral siyanoz	Periferik siyanoz	Pembe

Apgar puanı sekiz-10 arası sağlıklı bir yenidoğan bebekte cilt pembe, ağlama kuvvetlidir. Orta derecede etkilenmiş olan bir yenidoğanda (Apgar 5-7) siyanoz, yavaş ve düzensiz solunum gözlenir, kas tonusu ve refleksler normaldir. Apgar skorunun dört veya altında olması ağır etkilenme işaretidir. Renk gri soluk, kaslar gevşektir ve kalp hızında yavaşlama vardır. Beşinci dakikada tekrarlanan Apgar değerlendirilmesi ile prognoz, birinci dakikadakine kıyasla daha güvenilirdir. Özellikle küçük erken doğanlarda birinci dakikada yapılan Apgar değerlendirilmesi

yanıltıcı olabilir. İkinci değerlendirmede Apgar puanında yükselme, genellikle prognozun iyi olacağını gösterir. Düşük Apgar skoru tek başına fetal hipoksi ve asidozu göstermez. Skor normal olmasına karşın nörolojik hasar gelişebilir (Tablo 2). Özellikle doğum sonrası beşinci dakika Apgar skoru sıfır-üç arası olanların, 7-10 arası olanlara göre daha sık statik ensefalopati (SE) geliştiği bulunmuştur (25-27).

Apgar skoru ile SE arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı ve beşinci dakika Apgar değeri sıfır-üç olan yenidoğanlarda SE sıklığının çok düşük olduğunu belirten çalışmalarda vardır (28). Apgar ile beraber arteryel pH değerlendirilmesi yenidoğan dönem ölümleri tespiti için önemlidir. Apgar skoru beşinci dakikada sıfır-üç arası ve arteryel pH < 7.0 olan yenidoğanlarda ölüm riski artmıştır (29).

**Tablo 2:** Apgar skorunu etkileyen faktörler

Yanlış Pozitif (Fetal asidoz veya hipoksi yok; düşük Apgar skoru)	Yanlış Negatif (asidoz var; normal Apgar skoru)
Intrauterin gelişme geriliği	Annede asidoz
Aneljezikler, Narkotikler, Sedatifler	Yüksek fetal katekolamin seviyeleri
Magnezyum sülfat	Bazı zamanında doğan yenidoğanlar
Akut beyin travması	
Hızlı doğum	
Doğumsal miyopati	
Doğumsal nöropati	
Spinal kord travması	
Santral sinir sistemi anomalileri	
Akciğer anomalisi ( diafragma hernisi )	
Solunum yolu tıkanıklığı	
Doğumsal pnömoni ve sepsis	

Normal yenidoğan doğumu izleyen ilk saatlerde üç fizyolojik dönemden geçerek dış ortama uyum sağlar:

1. Dönem (Doğumu izleyen ilk 30 dakika) : Yenidoğan aktif, gözleri açık ve kas tonusu artmıştır. Solunum sayısı ve kalp atım hızı da artmış olup geçici raller duyulabilir. Barsak sesleri alınmaz. Vücut ısısı azalır.

2. Dönem (30. dakika-2. saat) : Solunum sayısı ve kalp atım hızı azalır. Motor aktivite de azalarak yenidoğan uykuya dalar.

3. Dönem (2. saaten sonra) : Yenidoğanda yeni bir canlanma dönemidir. Kalp atım hızı ve vazomotor aktivite artar. İstirahat döneminde zaman zaman düzensiz solunum saptanır. Barsak sesleri duyulur ve mekonyum pasajı olabilir.

İlk değerlendirmede önemli bir patoloji saptanmayan ve yakın izlem gerektirmeyen yenidoğan bebeklerin ayrıntılı fizik muayenesi bebek odasında doğumdan dört-24 saat sonra yapılmalıdır (9,30).

### **3.4. Hipoksik İskemik Ensefalopati**

#### **3.4.1. Tanım**

Hipoksi arteriyel oksijen yoğunluğunun normalden daha az olmasını ifade eder. İskemi hücre ve organların normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli olan kan akımındaki azalmadır. Asfiksi ise temel bozukluğun hipoksi-iskemi olduğu ve bunların sonucunda gelişen hiperkapni ve asidozun oluşmasıdır (31).

Genel olarak perinatal asfiksi doku zedelenmesine yol açacak kadar dokuya oksijen verilmesinin bozulması (hipoksi-iskemi) sonucu hipoksemi ve hiperkapninin birlikte olmasıdır (32). Perinatal asfiksinin neden olduğu beyin hasarı hem erken doğmuş hemde zamanında doğmuş bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedenidir. Beyin hasarı yapacak nedenler arasında hipoksi-iskemi, kanama, enfeksiyon, metabolik bozukluklar olmasına karşın en önemli kısmını hipoksik

iskemik ensefalopati (HİE) oluşturur. Hipoksik iskemik ensefalopati'de bulgular hipoksi ve/veya iskemi birlikteliği ya da birisinin daha baskın olması ile ortaya çıkar (31-33).

Hipoksik iskemik ensefalopati, santral sinir sistemi hücrelerinde kalıcı hasara, yenidoğanda ölüme ve ileri dönemlerde SE ya da mental geriliğe (MG) yol açması nedeni ile çok önemlidir. Yenidoğan dönem ölümlerinin % 15-20, kalıcı nörogelişimsel anomalilerin (SE,MG) ise % 25-30 nedenidir. Bu nedenle HİE'de erken tanı, önlem ve tedavi açısından önemlidir. Ayrıca HİE gelişen asfiktik yenidoğanların üçte birinde akciğer, böbrek ve kardiyak fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır (31,34).

### **3.4.2. Etyoloji**

Hipoksik iskemik ensefalopati 2-4/1000 oranında gözlenir. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan hastaların %15-20'si yenidoğan döneminde ölürlür. Yaşayanların %25'inde ise kalıcı nörolojik bozukluklar gelişir. Hipoksik iskemik ensefalopati sıklığı 3.7/1000 canlı doğumda birdir ve ölüm ile ciddi nörolojik bozukluk ise 0.2-1.3/1000 şeklindedir (35).

Asfiksi perinatal bir olaydır ve vakaların %90'ında doğum eyleminden önce (ante partum) ya da doğum eylemi sırasında (intrapartum) , %10 vakada ise doğum sonrasında (postpartum) nedenlere bağlıdır (31,33).

Doğum eylemi öncesi risk faktörleri ; sosyoekonomik düzey, ailede nöbet veya nörolojik hastalık hikayesi, infertilite tedavisi sonrası gebelik, annede tiroid hastalığı, ciddi preeklamsi, gebelik kanamaları , viral hastalıklar, anormal plasental yerleşim ve zamanından sonra doğumdur (36).

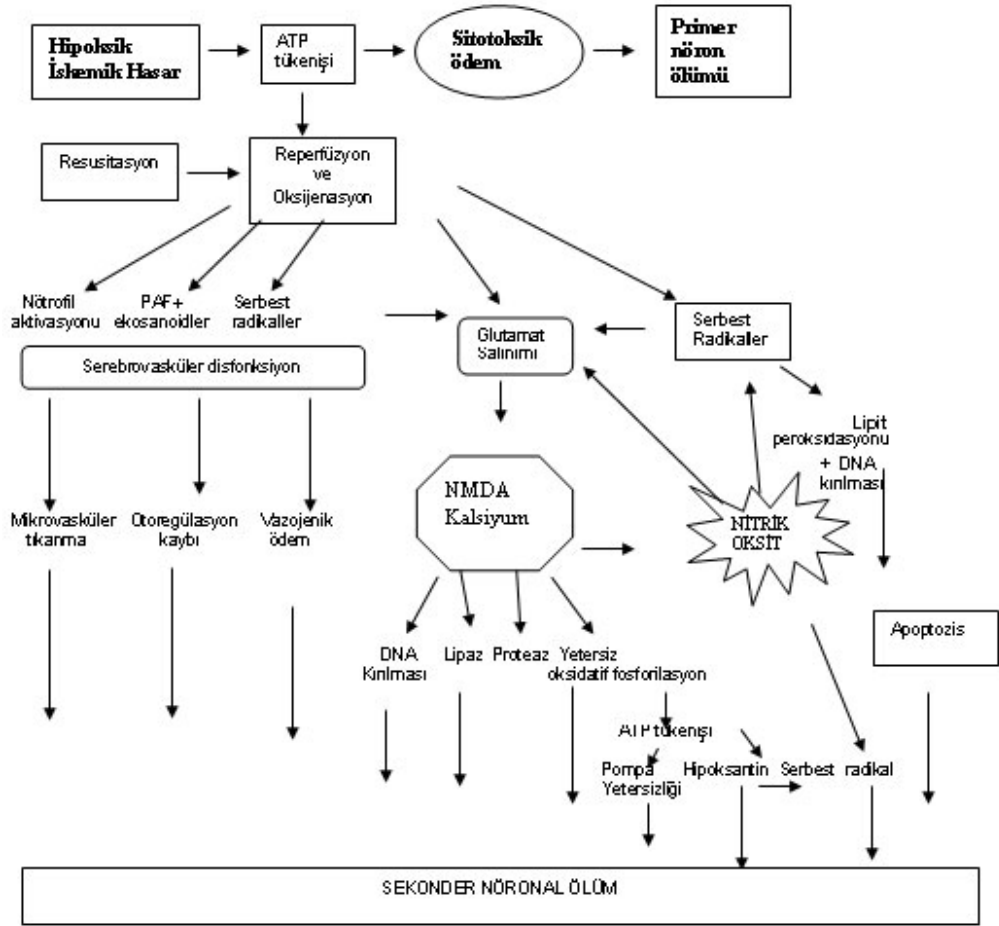
Doğum eylemi sırasında risk faktörleri ; Baş geliş, akut intrapartum bulgular, operatif vaginal doğum ile risk artar. Elektif sezeryan ile risk azalır (37).

Fetal hipoksinin nedenleri arasında, anestezi süresince gelişen hipoventilasyon sonucunda anne kan oksijenisasyonu yetersizliği, siyanotik doğumsal kalp hastalıkları, solunum yetmezliği veya CO<sub>2</sub> maruziyeti de sayılabilir. Düşük anne kan basıncı, spinal anestezi veya büyüyen uterusun vena cava veya aortaya basısı sonucunda gelişir (31,38).

Doğum sonrası hipoksi nedenleri ise; ciddi anemi, ciddi kanama, hemolitik hastalık, yaşamsal organlara oksijen taşınmasını engelleyecek derecede ciddi şok, doğum sonrası solunan havada arteryel oksijen saturasyonu yetersizliği, siyanotik doğumsal kalp hastalığı veya akciğer hastalığı gibi kanda yeterli oksijen taşınmasındaki bozukluklar sayılabilir (31).

### **3.4.3. Patogenez ve patoloji**

Çocuk ve erişkinde hipoksi kısa sürede önemli beyin hasarına yol açmasına karşın yenidoğanlarda durum daha farklı seyreder. Yenidoğan beyni hipoksiye daha dirençli olduğundan hasar gelişme süreci uzamaktadır (39). Yapılan deneysel çalışmalar PO<sub>2</sub>'nin 15 mmHg altına düştüğünde bile kardiyovasküler sistem fonksiyonlarının en az bir saat devam ettiğini göstermiştir. Bu dönem içinde sistemik kan basıncı ve kalp hızında yavaş ama ilerleyici bir azalma olur. Bu azalma laktik asit birikimine bağlıdır (40). Sistemik hipoksi ve serebral iskeminin fetüste beyin hasarına yol açtığı konusunda fikir ayrılığı yoktur. Yapılan deneysel çalışmalarda fetal maymunlarda uterin damarların akımı abdominal aort üzerinden engellenerek birinci ve üçüncü saatlerde asfiksi oluşturulmuştur. Başlıca hasarın serebral hemisferlerde olduğu gösterilmiştir. Başlangıç lezyonu kortikal gri cevherde atrofi, beyaz cevherde nekroz ve bazal ganglionlarda hasardır. Bu lezyonlar perinatal dönem boyunca yaşayan serebral hipoksik iskemik infantlarda da bulunmuştur (41) (Şekil 1).



**Şekil 1:** Hipoksik-iskemik beyin hasar patogenezi genel bakış

Serebral hipoksik iskemide beyin hasarı gelişiminde anatomik ve fonksiyonel olgunluk rol alır. Gerçekten zamanında doğan hayvanlarda yapılan çalışmalarda asfiksünün kısa süreli beyin hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Klinik veriler ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki, beyin hasarının gelişmesinden önce sistemik hipoksi ile beraber oluşan beyin iskemisinin neticesinde, beyin hasarı oluşmaktadır. (42,43).

Hipoksik iskemik ensefalopatide gelişen özel nöronopatoloji kronik fetal hipoksi ve doğum sonrası akut hipoksi birlikteliğine bağlıdır, bu da gebelik yaşı ile ilişkilidir (31).

Genelde zamanında doğmuş yenidoğanlarda gözlenen hipoksi-iskemi de serebral korteks, hipokampus, bazal ganglionlar, talamus ve serebral hemisferleri içine alan beyin gri maddesi etkilenmektedir (42).

Zamanından önce doğmuş ise başlıca beyin hemisferlerini içine alan beyaz cevher etkilenir. Tipik beyaz cevher lezyonları lateral ventrikül ve beyin hemisferleridir. Bu nedenle periventriküler lökomalazi (PVL) terimi kullanılır. Periventriküler lökomalazi haricinde bazal ganglionlarda status marmaratus ve intraventriküler kanama da gözlenmiştir (31,44) (Tablo3).

**Tablo 3:** Hipoksik İskemik Ensefalopati’de beyin patolojik görünümü

<b>BEYİN KORTEKS</b>	<b>BEYİN BEYAZ CEVHER</b>	<b>BAZAL GANGLİONLAR VE TALAMUS</b>	<b>SEREBELLUM</b>	<b>BEYİN</b>
<b>Atrofik sklerozis (ulegria, polimikrogrria)</b>	<b>Total sklerozis</b>	<b>Status Marmaratus</b>	<b>Atrofi</b>	<b>Atrofi</b>
Darakmış sulkuslu atrofik giruslar	Subkortikal, santral, ve/veya periventriküler beyaz cevherde yoğun sklerozis	Miyelin fibrillerin korunduğu nöronal kayıp	Punkinje hücre kayıbı	Duysal ve motor nükleuslarda
Yamalı şekilde nöron kaybı Glial skarlaşma	Kistik dejenerasyon		Glial düzen değişmesi	Pontis
<b>Laminer nekrozis</b>	<b>Porensfali</b>			
Reaktif gliozis ile beraber atrofi	Ventriküler veya subaraknoid alanda kistik dejenerasyon			
Laminer nöron kayıbı				

#### 3.4.4. Fizyopatolojik değişiklikler

Yenidoğan iskemi ve hipoksisinin oluşmasında temel neden asfiksidir. Asfikside karbondioksit fazlalığı beynin oksijenlenmesini azaltır. Böylece değişik metabolik gelişmeler ve asidoz beyin enerji metabolizmasını alt üst eder (45).

Beyin enerjisinin %98'ini karbonhidrat metabolizmasından %2'sini yağlardan sağlar. Glikoz beyinde fosforile olarak glukoz-6-fosfata döner. Bunun kullanımını ve metabolitlerinin dengelenmesini hekzoaminidaz enzimi sağlar. Glukoz 6 fosfat beyinde glukoz kullanımının ana metabolitidir. Beyinde sitrik asit siklusu ile de yağ asitleri, asetil kolin, glutamat ve aspartat açığa çıkar. Sonuçta gelişen bu sentez yolu ile beyin gelişiminde önemli olan sinir ileticileri, membran lipidleri ve fonksiyonel proteinler oluşur. Hipoksik iskemik ensefalopati'de bu normal metabolizma etkilenecek glukoz kullanımı ve ATP azalır (46) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hipoksik İskemik Ensefalopati'de fizyopatoloji

	HİPOKSEMİ	İSKEMİ
Beyine glukoz akımı	Artar	Azalır
Glikojenoliz	Artar	Artar
Glikoliz	Artar	Artar
Beyin glukoz kullanımı	Azalır	Azalır
Laktat ve Hidrojen	Artar	Dokularda asidoz
Fosfokreatinin	Azalır	Azalır
Oksidadif fosforilasyon	Azalır	ATP Azalır

Beyin enerji kullanımı için başlıca düzenleyici ATP'dir. Fizyolojik çalışmalar ATP'nin enerji kullanımı ve hücre içi reaksiyonların idaresi için gerekli olduğunu göstermiştir. Beynin hipoksik iskemisinde ciddi geri dönüşümsüz doku hasarı beyin



enerji durumu ile ilişkilidir. Hipoksik iskemi süresince yüksek enerjili fosfat depolarının doku yoğunluğundaki farklılıklar metabolik değişikliklere neden olur. Hücresel ATP kaybı zaruri olarak hücredeki metabolik süreci yavaşlatır. Nitekim ATP bağımlı Na-K plazma membranı kanallarının akımının etkilenmesi ile, sodyum, klor ve suyun dahi hücreler arası akışı kesilir (sitotoksik ödem). Klasik patolojik çalışmalar hipoksik iskemide nöronlarda görülen erken değişikliklerin mitokondriyalarda şişme ile kristalalarda ayrışmanın olduğu şeklindedir (31,46).

Hipoksi iskemi akson uçlarında uyarıcı amino asit glutamat salınımını artırır. Glutamat salınımı sıra ile glutamat hücre yüzey alıcılarını aktive eder. Sonuçta hücreye sodyum-kalsiyum akımı olur. Hücre içinde artmış membran fosfolipitlerinin devrinden dolayı serbest yağ asitleri birikir ve daha sonra mitokondri içindeki indirgeyici süreçler ile serbest oksijen radikalleri oluşur. Böylece prostoglandin, ksantin ve ürik asit sentezlenmiş olur. Nitrik oksit, serbest radikaller, gazlar ve kalsiyum nöron hücrelerinde hasara yol açar. Hücresel enerji yetersizliği, asidoz, glutamat ve nitrik oksit nörotoksitesisi, serbest radikal oluşumları, kalsiyum akımı ve lipid peroksidasyonu birlikte etkisi ile yapısal hücre bileşenlerinde bozulma ve sonuçta ölüm olur (46,47).

Fetal hipoksinin geliştiği ilk dakikalarda kalp atım hızında yavaşlama, tansiyon düşüklüğü, kalp atım gücünde azalma, ciddi metabolik ve solunumsal asidoz gözlenir. Fetal başlangıç dolaşım yanıtı ductus venozus, ductus arteriozus ve foramen ovaledeki akım miktarını artırarak akciğer, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistemden beyin, kalp ve adrenal bezlere giden kan akımını sabit tutmaktır (31,43).

Hipoksik iskemili organlarda çok ciddi gelişim baskılanması vardır. Erken göllenme, artmış kapiler geçirgenliğe bağlı sıvı sızıntısı, endotelial hücre şişmesi,

koagülasyon nekrozu göstergeleri ve hücre ölümü oluşur. Gölleme perikardiyum, plevra, timus, kalp, adrenal ve menikslerde peteşi görünümü yapar. Uzamış intrauterin hipoksi, PVL ve akciğer arteriyol düz kas gelişimini yavaşlatarak akciğer damar direncinde azalmaya zemin hazırlar (31,33).

Beyin metabolizmasının bozulması, beyin biyoenerjisinde azalma ve koma stupor gibi durumların gelişmesi ile elektroensefalogram (EEG)'de voltaj baskılanmasından izoelektrik hatta kaymalara kadar varan değişiklikler oluşur. Tek hipoksemi veya tek iskemi daha hafif seyredebilir ancak bu ikisinin beraberliği daha kötü sonuçlar doğurmaktadır(48).

Bu olumsuz koşullara karşın beyin kendine özgün bir savunma mekanizması vardır. Yapılan deneylerde hayvan fetüslerinin oksijensizliğe 20 dakika dayanabildiği ancak erişkin hayvanlarda bu sürenin bir dakika olduğudur. Ayrıca asfiksinin ve nöbetlerin beyin kan akımının arttırdığı, ağır intrakranial kanama, aminofilin ve indometazinin ise kan akımını azalttığı gösterilmiştir (31).

Anaerobik glikoliz vücudun hipoksiye verdiği bir metabolik yanıttır. Hipoksi sırasında oluşan oksijen azalması beyin kan akımını ve akımın düzenlenmesini etkiler. Metabolik asidoz gelişir. Bu HİE'nin temelini oluşturur. Böylece hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperemonyemi ve asidoz gibi değişik metabolik sonuçlar ortaya çıkar ve bunlar HİE'ye eşlik eder (47).

Hipoksik iskemik ensefalopati'de fizyolojik-fizyopatolojik yönden bakıldığında en büyük sorunun beyin kan akımı düzenlenmesi olduğu görülür. İntrauterin hipoksi PCO<sub>2</sub>'nin artmasına, PO<sub>2</sub>'nin, pH'nın ve kan basıncının da düşmesine neden olur. Böylece beyin kan akımı kendi kendine düzenleme sistemi görev yapamaz, beyne giden kan akımı azalır. Olay ilerler ve sistemik kan basıncı düşüklüğü de gelişirse santral basınç düşer ve beyin nekrozu oluşur (3,33).

Doğum sonrası gelişen asfiksi ise bu kadar yoğun ve kolay gerçekleşmez. Gene de HİE doğumdan sonra uzun sürerse önce kendi kendine düzenleme sistemi beyine daha fazla kan akımı sağlamaya çalışarak gücünü artırır ve beyin kan akımının devamını sağlar. Ancak bir süre sonra bu sistem tükenir, kalbin debisi düşer, ardından gelişen kan basıncı düşüklüğü de beyin kan akımının azalmasına yol açar. Bu da intrauterin hipoksideki olayların tekrarına yol açar (31-33, 46).

### **3.4.5. Klinik bulgular**

Fetal hipoksinin ilk göstergesi artmış damar direnci ile intrauterin büyümede sınırlama olabilir. Doğum sırasında görülen ilk ciddi değişiklik ise uzamış kalp atımında yavaşlamadır. Sürekli kalp hızı kayıtlarında geç veya değişken deselerasyon görünümünü ortaya çıkar. Fetal kan analizinde pH 7.20'den daha azdır. Asidozda metabolik ve solunumsal etkilenme birliktedir. Özel olarak doğuma yakın fetüslerde bu belirtiler var ise santral sinir sistemi hasarı veya fetal ölümden sakınmak için doğum sırasında anneye yüksek doz oksijen vermek gerekebilir (49).

Doğumda mekonyum bulaşık amniyotik sıvı varlığı fetal etkilenme olduğunu gösterir. Doğan bu bebeklerde sıklıkla kendiliğinden solunum başarısız ve baskılanmıştır. İzleyen saatlar süresince hipotoniktirler veya hipotonikten hipertoniğe geçişebilirler veya tamamen normal dahi olabilirler. Solukluk, siyanoz, apne, kalp atım hızında yavaşlama, uyarıya yanıtızsızlık HİE'nin ilk işaretleridir. Yirmidört saat içinde beyin ödemi gelişen vakalarda ağır beyin baskılanma belirtileri oluşur. Bu sürede nöbet aktivitesi oluşabilir, ciddidir ve kullanılan antikonvülzanlara dirençlidir (21).

Doğumdan sonra ilk 12 saatlik dönem : Etkilenmiş bebek ya ağır stupordadır ya da komadadır. Uyarılara yanıt alınmaz veya çok düşük yanıt verir. Solunum düzenli veya düzensiz olabilir. Daha ağır etkilenmiş olan bebeklerde belirgin

hipoventilasyon veya solunum yetmezliği vardır. Işığa pupiler yanıt 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 bebeklerin yaklaşık % 50-60'ında nöbetler gözlenir (32,46).

12-24 saatlik dönem: Bebeğin şuur durumu değişkendir. Ağır derecede etkilenmiş bebekler stupor veya koma halindedir. Nitekim bu dönemde hastaların % 15-20'sinde ciddi nöbetler, apneik ataklar, titreme ve kuvvetsizlik olmaktadır. Apneik ataklar bebeklerin yaklaşık %50'sinde gözlenir. Titreme hastaların %25'inde gözlenebilir ve nöbet ile karıştırılabilir. Bazal ganglia tutulumu olan bebeklerde dokunma ile tonus artışı gelişebilir. Zamanında doğmuş bebeklerdeki daha çok omuz kalça kuşağında, erken doğmuş bebeklerde de öncelikle alt ekstremitelerde güçsüzlük olabilir (32,46).

24-72 saatlik dönem: Ağır derecede etkilenmiş bebeklerin şuur durumu daha da kötüleşir ve derin stupor veya koma gelişir. Sıklıkla düzensiz solunum döneminden sonra solunum durması gerçekleşir. Bu dönemde beyin sapı okulomotor bozuklukları daha belirgindir. Pupiller ışık reaksiyonu alınmaz, orta veya geniş durumdadır. Daha az etkilenmiş bebeklerde reaktif fakat küçük pupiller vardır. Hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile ölen bebekler genelde bu dönemdedirler. Bu klinik görünümünden bozulmadan geçirilmiş hücre ölümü sorumlu olsa da, subklinik elektriksel nöbetler de sorumlu olabilir. Bu dönemde ölen erken doğmuş bebeklerin çoğunda belirgin intraventriküler kanama vardır. Bu kanama hastanın hızla kötüleşen klinik durumdan örneğin fontanelin saatler içinde gerginleşmesinden,

hemotokritin düşmesinden, yaygın tonik nöbetlerden, deserebre postürden, hareketsiz pupillerden sorumludur. Bu dönemde olan zamanında doğmuş bebeklerin bir kısmında belirgin kanama varken bir kısımda kafa içi basınç artış bulguları ile gelirler. Beyin ödemi ve artmış kafa içi basınç bulguları daha çok beyin hasarı oluştuktan sonra gelişir (32,46).

72. saatten sonra : Yetmiş iki saatten fazla yaşayan bebekler genellikle sonraki birkaç gün-hafta içinde giderek düzelirler. Şuur düzeyinde iyileşme olmasına karşın hafif-orta derecede stupor devam eder. Emme ve yutmada anormallik olması nedeni ile beslenme sorunları vardır. Kranial sinirlerin (V., VII., IX., X. ve XII.) uyardıkları kaslarda koordinasyon ve kuvvet kaybı vardır. Bazal ganglion tutulumu olan hastalarda tonus artışı belirgin olmasına karşın çoğu hastada ekstremitelerde yaygın tonus azalması vardır. İlk bir haftadan sonra nörolojik muayeneleri normal gözükten bebeklerde prognoz oldukça iyidir (32,46) (Tablo 5).

Hipoksik iskemik ensefalopati gelişen yenidoğanlar sıklıkla evre I'de kalmazlar, ya tamamen düzelirler ya da ilerlerler. Sıklıkla yenidoğanlarda doğumu izleyen birkaç saat içinde nörolojik görünüm bozulmaz sadece kötüleşebilir. Nöbet aktivitesi başlayabilir. Orta ve ağır olan diğer yenidoğanlarda doğum sonrası kısa süre içinde bulgular açığa çıkar. Asfiksili tüm yenidoğanlarda iyileşme günler veya haftalar içinde kısmi olarak gelişir. Nörolojik defisitlerde zamanla yavaş yavaş düzelir (50).

Asfiksili erken doğmuş yenidoğanlar zamanında doğanlar gibi klinik olarak kolay ayırt edilemezler. Çünkü erken doğmuş yenidoğanların beyinleri fonksiyonel olarak gelişmemiştir. Nitekim zamanında doğmuş yenidoğanlarda santral sinir sistemi (SSS) baskılanması bulguları tanımlanırken, erken doğan yenidoğanlarda bu

normal gelişim olarak kabul edilebilir. Özellikle doğumda yenidoğanların çoğunda, başlangıçta tonus yenidoğan reflekslerin azalması gelişebilir (51,52).

**Tablo-5:** Hipoksik İskemik Ensefalopati klinik evrelemesi (50)

<b>DEĞİŞKENLER</b>	<b>EVRE I (HAFİF)</b>	<b>EVRE II (ORTA)</b>	<b>EVRE III (AĞIR)</b>
Bilinç seviyesi	Uyanık	Letarji	Koma
Kas tonusu	Normal veya artmış tonus	Azalmış tonus	Gevşek
Tendon refleksleri	Artmış	Artmış	Azalmış veya yok
Miyoklonus	Var	Var	Yok
Nöbet	Yok	Sık	Sık
Emme	Aktif	Zayıf	Yok
Moro	Abartılı	Eksik	Yok
Yakalama	Normalden abartılıya kadar	Abartılı	Yok
Okulosefalik	Normal	Aşırı aktif	Zayıf veya yok
Pupiller	Geniş	Dar	Değişken veya fikse
Solunum	Düzenli	Hızı ve derinliği değişken, periyodik	Apneik
Kalp hızı	Normal veya artmış kalp hızı	Azalmış kalp hızı	Azalmış kalp hızı
EEG	Normal	Periyodik veya paroksizmal voltaj azalması	Periyodik veya izoelektrik

Asfiksili bazı yenidoğanlar doğumu izleyen günler içinde bulgu vermeyebilirler. Beyin hasarı günler veya haftalar içinde artar. Diğer yenidoğanlarda bulgular doğumu izleyen ilk dönemlerde beyin hasarı, letarji, kas spastisitesi,

yenidoğan reflekslerinde azalma, zayıf emme ve nöbetler halinde oluşmaya başlar. Küçük gestasyonel yaşta temelde beyin gelişimi zayıf olduğundan bu bulgular oluşabilir. Klinik olarak bu gibi bulgular olan yenidoğanlarda beyin doğumsal anomalisi, viral veya parazitik enfeksiyonlar, herediter nörodejeneratif hastalıkların ayırt edilmesi gerekir (53).

Özellikle zamanında doğmuş yenidoğanlarda akut asfiksidede nöbet aktivitesi %50-70 dir. Doğumu izleyen 24 saat içinde nöbet çoğu yenidoğanda gözlenir. Ciddi asfiksili yenidoğanlarda nöbet doğum sonrası hemen başlar (54). Asfiksi sonrası nöbetler zayıf fokal klonik, multifokal klonik veya tonik karakterdedir. Bunlar tek tek veya beraber olabilir. Zamanında veya erken doğmuş bebeklerde klasik tonik klonik nöbetler gözlenmez. Özellikle beşinci dakikada Apgar skorunun altının altında olan, doğum odasında entübasyon ihtiyacı olan ve ciddi fetal asidemi varlığı ( pH<7 ise) bulunan yenidoğanların nöbet geçirme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (55).

Hipoksik iskemik ensefalopatide nörolojik gelişim bozukluklarına ek olarak sistemik komplikasyonlarda sıklıkla gelişir. Hipoksemiye takiben sistemik kan basıncı düşüklüğü ve kardiyopulmoner yetmezliği gösteren asidoz vardır. Anemi, kan kaybı veya hemolize bağlıdır, optimal kalp aktivitesinde azalma vardır (46).

Asfiksi Komplikasyonları :

Merkezi Sinir Sistemi: Beyin kanaması, beyin ödemi, konvülsiyonlar

Akciğerler : Solunum başlamasında gecikme, respiratuvar distres sendromu, mekonyum aspirasyon sendromu

Kardiyovasküler Sistem: Kalp kası yetersizliği, persistan fetal dolaşım

Renal Sistem: Kortiko/tubuler/meduler nekroz

Gastrointestinal Sistem: Nekrotizan enterokolit

Hematoloji : Dissemine intravasküler koagülasyon

Metabolik bozukluklar; hipoglisemi, hipokalsemi ve ikincil akut böbrek yetmezliği veya uygunsuz ADH salınımına bağlı olarak sıvı ve elektrolit düzeyi bozukluklarıdır. Hiperamonyemi karaciğer fonksiyon yetersizliğine bağlıdır. Sistemik düzensizlik HİE'nin tamamen düzelmesini önler (31,46,56).

#### **3.4.6. Tanı**

Doğumda HİE beliren bebeklerin %90'ında intrauterin bir neden düşünülmelidir. Bu nedenle gebelik, doğum öncesi ve doğum anamnezi ayrıntılı bir şekilde alınmalı, eğer uygulanmış ise kord kan gazı sonuçları ile Apgar skoru öğrenilmelidir. Doğumdan sonra ise hemen ayrıntılı genel muayene ile nörolojik sistem muayenesi yapılmalıdır. Bunlara ilaveten ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektrokardiyografi (EKG), EEG, lomber ponksiyon (LP), metabolik tetkikler, perkütan basınç monitorisasyonu ile yoğun bakım ünitesinin tüm olanaklarının kullanılarak tanıya gidilmesi ve tedavi için bir yol seçilmesi gereklidir (31).

Asfiksili bir yenidoğanda mutlaka yapılması gerekli tetkikler ise şunlardır: Tam kan sayımı, idrar tetkiki, kan şekeri ölçümü, serum üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, karaciğer fonksiyon testleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri, arteriyal veya kapiler kan gazları değerlendirmeleri, kan kültürü, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, LP, göğüs grafisi, USG, BT veya MRG, EEG işlemleridir (31,33).

Hastanın izlemine göre: Serum immunoglobulin seviyeleri ve TORCH çalışması, kan ve idrarda toksin, ilaç veya metabolik çalışmalar, kafa ve omurga grafileridir (32).



Asfikside gözlenen metabolik değişiklikler, asfiksinin beyin dışı diğer organları etkilemesine bağlı olarak gelişir. Bu biyokimyasal değişimler kardiyopulmoner, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterir. Metabolik bozuklukların başında asidoz gelir. Asidoz ile beraber kan şekeri, kalsiyum, sodyum değerleri azalmış, hipoksemi oluşmuş, kanda amonyak seviyesi ve karaciğer enzim düzeyleri artmıştır (46).

Magnezyum, kalsiyum ve sodyumun serum değerleri asfikside genellikle düzensiz seyreder ve bunların uzun döneme etkileri ise zayıftır (57). Beyin omurilik sıvısında laktat yoğunluğu ve laktat/privat oranı hem zamanında hem erken doğmuş asfiksili yenidoğanda doğumdan sonra 6-24 saat içinde artmaktadır. Genellikle ciddi asfikside fetal etkilenme veya Apgar skor düşüklüğüne bağlı olarak BOS'ta laktat yoğunluğu artar. Yükselmiş serum laktik asit seviyeleri beyinde anaerobik glikoliz oluştuğunu gösterir. Ancak laktat kan beyin bariyerini difüzyon ve transport yolu ile geçtiğinden, bu serum laktik asit seviyeleri ile karşılaştırılmalıdır (58).

Kan ve BOS'ta kreatin kinaz beyin izoenzimi (CKBB) tayin edilmelidir. Bu enzim beyin hasarının erken belirtisi olarak kabul edilir ve nörolojik hasarlarda çok yükselebilir. Yükselmiş total CK aktivitesi sistemik doku hasarı veya beyin hasarı olduğunu gösterir (46).

Kırmızı kan hücreleri yaşamın ilk dakikalarında yüksek olan asfiksili yenidoğanların da uzun süre takibi gerekmektedir (59).

Astrositlerden salınan Protein S100B'de kan beyin bariyerini geçerek dolaşımında rahatlıkla tesbit edilebilir. Özellikle iskemi ve beyin ödeminde artar (60).

Protein S100B ve CKBB doğum asfiksisini sonrası gelişen HİE'de güvenilir bir kriter olarak kullanılabilir (61).

Ayrıca serum troponin I ve troponin T seviyelerinin de asfiksili çocuklarda yükseldiği gözlenmiştir (62).

Hipoksik iskemik ensefalopatili tüm hastalarda nekroz olsun veya olmasın EEG rutin olarak yapılmalıdır. Asfiksili beyinde EEG özellikle nöbet tanısı, ciddiyeti ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Sıklık ve zemin ritmi değerlendirilmesi prognoz yönünden de bilgi verir (63).

Temel nörolojik bulgular normal gelişim ve nörolojik sonuçlar ile ilişkili iken, orta ve ciddi anormal yenidoğanlarda çok çeşitli seyir vardır. Asfiksili yenidoğanlarda erken çekilen tek EEG ile nörolojik sonuçlar hakkında önemli sonuçlar elde edilebilir. Normal veya gelişimi hafif gecikmiş EEG iyi prognoz olarak değerlendirilebilir iken, elektroserebral aktivite azalması ve burst supresyonu gösteren EEG, yüksek miktarda nörolojik sekel ile beraberdir (63).

Klinik nöbet geçiren, elektriksel nöbet görünüm varlığı olan, anormal EEG'de ise zemin aktivite bozulması, burst supresyon paterni, aşırı düşük voltaj paterni veya total izoelektrik hat saptanan hastalarda nörolojik prognozun kötü olduğunu söylenebilir. Hafif vakalarda EEG tamamen normaldir. Orta derecedeki vakalarda erken dönemde düşük voltaj ile sürekli delta ve teta dalgaları, geç dönemde ise diken dalga paterni gözlenir (64).

Ultrasonografi invazif ve yan etkisinin olmayışı, ucuz olması, sık tekrarlanabilmesi nedeni ile perinatal asfiksinin değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir. Bazal ganglionlar, talamus lezyonları, PVL, beyin ödemi, fokal veya multifokal beyin hasarı gösterilebilir. Özellikle anterior boynuz ve lateral ventrikül posterior boynuzlarında ekojenite alanları artışı, kanamayı veya iskemiye gösterir. Bundan dolayı birinci veya ikinci günde artmış ekojenite alanları başlıca kanama

veya kanamalı lezyon ile uyumlu iken, belki bu lezyonlar iskemik alanları gösterebilir (65).

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), asfiksili yenidoğanlarda beyin hemisferlerin gri veya beyaz cevherlerinde, fokal, multifokal veya yaygın tutulum alanları vardır. Bilgisayarlı beyin tomografisinde rastlanılan bu yoğunluğu azalmış alanlara, iskemik beyin hasarı veya yaygın beyin ödemi birlikteliği olan otopsielerde rastlanılmıştır. Yoğunluğu azalmış bu alanlar sıklıkla lateral ventriküller ile ilişkilidir. Erken doğmuş bebeklerde gözlenen yoğunluğu azalmış alanlar periventriküler bölgede, serebral korteks ve subkortikal beyaz cevherdedir. Bununla beraber erken doğmuş yenidoğanların ölüm sonrası bulguları beyin gelişimleri yeterli olmadığından dolayı zamanında doğmuş yenidoğanlara benzememektedir (66).

Hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı beyin hasarının kronik nöropatolojik görünümünde, BBT'de geç anomalilerin rastlanması umulur. Çeşitli derecelerde beyin kortikal ve subkortikal atrofi, lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde genişleme gözlenir. Kistik ensefalomalazi beyin hemisferlerinin parenkiminde gözlenebilir (66).

Beyin ödemi en iyi 2-5. günde BBT göstermektedir. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda BBT de iki ana değişiklik göze çarpar. Birincisi, kortikal ve subkortikal beyaz cevher ile santral gri cevherde yoğunluk azalmasıdır. İkincisi ise talamus ve bazal ganglionlar ile korteks ve subkortikal beyaz cevherde zayıf görünümdür (49).

Manyetik rezonans görüntüleme asfiksili yeni doğanlarda yaşamın ilk 10 gününde beyin hasarını gösterir ve hasarın ciddiyetini erkenden belirler (67).

Akut dönemde T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub> görüntülemelerde beyin korteks, bazal ganglionlar ve beyaz cevherde doku hasarına uyan bölgelerde artmış sinyal aktivitesi vardır. Kronik

ve son dönem lezyonlarında T2'de artmış hiperintens alanlar, periventriküler veya subkortikal beyaz cevherde kistik oluşumlar, PVL, gliosis, gecikmiş miyelinisasyon gözlenir. Ventriküler genişleme gri veya beyaz cevher lezyonlarına eşlik eder (68).

Özellikle her iki hemisferde dağınık hiperintens alanlar, korteks ve beyaz cevher arası bulanık sınır zonu (yaygın beyin hasarını gösterir), periventriküler hiperintens alanlar ile başlıca lateral ventrikülerde olmak üzere PVL en sık gözlenen MRG bulgularıdır (67).

Periventriküler lökomalazi özellikle erken doğmuş yenidoğanlarda mevcut iken, bazal ganglionlarda hemoraji ve multikistik ensefalomalazi zamanında doğmuş yenidoğanlarda siktir (69).

Radyonüklit çalışmalarda teknesyum, tek taraflı emisyon tomografisi ile beyin kan akımı değerlendirilebilir. Manyetik rezonans spektroskopisi ile fosfor ve protein MRG çalışmaları, 12-48 saatlik yenidoğanlarda beyin enerji metabolizması değerlendirilebilir. Ancak pahalı ve zordur (49).

#### **3.4.7. Ayırıcı Tanı :**

Hipoksik iskemik ensefalopatinin ayırıcı tanısında aşağıdaki hastalıklar göz önüne alınmalıdır :

Sepsis ve bakteriyel menenjit, viral ensefalitler, konjenital anomaliler, anneye uygulanmış sedasyon ve analjezi, metabolik ensefalopati, nöromusküler hastalıklar ve doğum travması (70).

#### **3.4.8. Tedavi :**

Asfiksili fetüs ve yenidoğan idaresi obstetrik ve neonatal bakım gerektirir. İlk obstetrik muayenede fetal kalp hızı, asit baz dengesi ve biyofiziksel anomaliler kayıt edilir. Fetal kalp hızı ve biyofiziksel anomaliler, fetal asidoz, doğumda düşük Apgar skoru, yenidoğanın ölüm ve nörolojik bozuklukları ile birliktelik gösterir (31,33).

Asfiksili yenidoğanda medikal tedavide amaç yeterli SSS fonksiyonları ve sistemik hemostazın devam ettirilmesidir. Nörolojik hasarın önlenmesi için kan PO<sub>2</sub>, asit baz düzeyleri ve ısı dengesi kontrol altına alınmalıdır. Hipovolemi kan transfüzyonu ile önlenmelidir. Vücut ısısı yaşamın devamını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Doku hasarını ve beyin ödemi önlemek için çok çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Tedavide asıl amaç nöbetlerin önlenmesidir ve etkilenen organa özgü gerekli girişimlerin uygulanmasıdır (47,52).

Doğumdan sonraki ilk dakikalarda uygulanan yeniden canlandırma işlemi etkin ve uygun bir biçimde olmalı, yeterli ventilasyonu ve perfüzyonu sağlamalıdır. Doğumdan hemen sonra oksijen sağlanması ilk yapılacak işlemdir. Yeterli oksijen ile beraber hasta yoğun bakım şartlarında, küvöz içinde yakından takip edilebileceği bir yere alınmalıdır. Oksijen verilme süresi ve miktarı sık sık kontrol edilmelidir. Oksijen fazlalığının çok iyi bilinen iki sonucu olan retinopati ve pontosibükiler nekrozdan kaçınmak gerekir. Ayrıca karbondioksit fazlalığının metabolik yönden asidoz ve vasküler yönden de beyin kan akım hızını azaltarak iskemiye yol açtığı bilinmelidir (46).

Hastada acil damar yolu, hiperviskositeyi ve arteryel kan basıncı düzeyini kontrol etmek, kanamaya yol açabilecek hipertansiyonu önlemek, ve beyin kan akımını düzenlemek için açılmalıdır. Ancak HİE'li hastada beyin ödemi riski yüksek olduğundan bu durumun önlenmesi için kısıtlı sıvı verilmelidir (46,49).

Arteryel kan basıncı sürekli izlemi sabit beyin kan akımı sağlanması için gereklidir. Kan basıncı kontrolü dopamin veya dobutamin ile sağlanabilir. Beyin enerjisinin %98'ini glukozdan sağlaması nedeniyle kan şekeri sürekli denetim altında tutulmalıdır. İdrar miktarı yakından izlenmeli, ilk 24 saatte 0,5 ml/kg/s, ikinci 24 saatte 1 ml/kg/s üzerinde olmalıdır. Nekrotizan enterokolit riskinden dolayı hasta

beslenmemelidir. Özellikle ilk üç günde gelişmesi muhtemel uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı riski nedeniyle serum sodyum, potasyum düzeyi ile idrar dansitesi yakından izlenmelidir (31).

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların nöbet açısından izlemi çok önemlidir. Fenobarbital yenidoğan HİE'de görülen nöbetlerin tedavisinde ilk seçenektir. Ciddi hipoksik-iskemik yenidoğanda 40 mg fenobarbital kullanımı ile nöbet sıklığının ve nörolojik bozuklukların azaldığı gösterilmiştir (71). Erişkin ve perinatal dönemdeki hayvanlarda yapılan çalışmalarda HİE'de nöbet olmadan önce uygulanan yüksek doz fenobarbitalin, iskemi ve konvülsiyon sıklığını azaltmada yararlı olduğu saptanmıştır (72).

Günümüzde üzerinde en fazla durulan tedavi yöntemleri ise sırasıyla şunlardır:

Serbest oksijen radikal inhibitörleri: Serbest radikaller plazma ve hücreler arası membrandaki yağ asitlerini etkileyerek beyin hasarının gelişmesine katkıda bulunurlar. Bu özellikle beyinde zengin olarak bulunan çoklu doymamış yağ asitleri üzerinden gerçekleşir. Hipoksik iskemi sonucunda çok çeşitli yollardan serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Günümüzde serbest oksijen radikallerinin beyine yapmış olduğu hasarı önlemek için kullanılan en önemli ilaçlar allopürinol ve oksipürinoldür (73).

Uyarıcı aminoasit antagonistleri: Ciddi hayvansal çalışmalar erken doğmuş ve zamanında doğmuş beyinlerde, hipoksik iskeminin oluşturduğu beyin hasarında uyarıcı aminoasit glutamatın önemli rolü olduğunu göstermiştir. Başta glutamat motor sinir hücrelerine toksiktir. İkinci olarak anoksinin hipokampal bölgelerde ve nöronlarda ölüme yol açtığı ve bunu da magnezyum iyonları, kalsiyum iyon kanallarını içine alan glutamat reseptör blokerleri veya spesifik glutamat

antagonistlerinin önlediği gösterilmiştir. Son olarak glutamat veya glutamat antagonistlerinin direkt enjeksiyonu ile beyinde hipoksik iskeminin yaptığı hasara benzer yaralanma gösterilmiştir (74).

Kalsiyum kanal blokerleri: Kalsiyum hücre içi reaksiyonları aktive eder. Bu reaksiyonlarda lipaz, proteaz, endonükleaz gibi enzimlerin salınımına yol açarak hücre hasarına yol açar. Hayvanlarda yapılan deneylerde flunarizin ve nimodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin hücre hasarını önlediği gösterilmiştir (75).

Hipoksik iskemik beyin hasarında kombine ilaç kullanımı tek ilaç kullanımına göre daha faydalıdır. Günümüzde farmakolojik tedavilere ek olarak beyin hasarının önlenmesi için, farmakolojik olmayan bir takım tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar hiperglisemi, orta derecede hiperkapni, sistemik veya lokal hipotermidir (76).

Ratlarda kan glukoz düzeyinin 600 mg/dl düzeylerinde iken hipoksik iskeminin oluşturduğu beyin hasarının azaldığı gözlenmiştir (77).

Hipotermi HİE'li hastalarda tüm vücut veya baş soğutulması ile yapılır. Tüm vücut veya sadece baş soğutulması ile beyin hasarının azaldığı gösterilmiştir. Ancak bunun insan üzerine etkisi bilinmemektedir. Özellikle sadece baş soğutulması ile ciddi kortikal lezyonlarda azalma saptanmıştır. Hipotermi 72 saat boyunca uygulanır. Hipotermiye maruz kalan HİE'li hastalarda ölüm oranının veya sakat kalma riskinin azaldığı, ciddi EEG değişikliklerinin düzeldiği saptanmıştır. Soğutmanın belli bir yan etkisi yoktur. Tüm vücut soğutmanın en az 72 saat süre ile yapılması gerektiği de bildirilmiştir (78,79).

#### **3.4.9. Prognoz :**

Hipoksik iskemik bebeklerde prognoz birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında beyin zedelenmesinin ağırlığı ve süresi, gebelik yaşı, nöbet geçirip

geçirmediği, beraberinde enfeksiyon veya metabolik sorunların varlığı sayılabilir (80).

Hipoksi-iskemi erken ve zamanında doğmuş bebekte beyinde değişik alanları tutar. Nöronal zedelenme zamanında doğmuş bebekte genellikle serebral korteks, hipokampusun CA1 bölgesi, serebellumun Purkinje hücreleri ve spinal kordun ön boynuz hücrelerinde yer alırken; erken doğmuş bebeklerde bazal ganglionlar ve talamusta hasar yapar. Beyin korteks, talamus, retiküler formasyon ve beyin sapı etkilendiğinde entelektüel gerilik, epilepsi, spastik kuadripileji, bulbar veya psödobulbar paralizi gelişebilmektedir. Bazal ganglionlar ve talamusun status marmoratusunda; koreoatetoz, spastik kuadripileji, entelektüel gerilik; parasagittal korteks zedelenmesinde spastik kuadripileji ve entelektüel gerilik, fokal ve multifokal infarktlar varsa spastik hemiparazi, fokal nöbetler, entelektüel gerilik; periventriküler lökomalazide spastik dipileji ve görsel gerilik gözlenir (81).

Hipoksik iskemik ensefalopatide prognoz tam iyileşmeden ölüme kadar çeşitlilik gösterir. Prognoz özellikle metabolik veya kardiyopulmoner komplikasyonların tedavi edilip edilmemesine bağlıdır (80).

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı konulan bebeklerde yaklaşık olarak %10 eksitus, %30 nörolojik sekeller ve %60 normal gelişim beklenir. Preterm bebeklerde ise bu sıralama %30 eksitus, %20 nörolojik sekel ve %50 normal gelişim şeklindedir (33,46).

Doğum sırasında fetal kalp hızı izlemindeki ve asit baz dengesindeki bozuklukların, kısa dönem içinde nörolojik gelişimdeki gerilik ile birlikte olduğu, fakat uzun dönemde nörolojik morbidite ile arasındaki birlikteliğinin zayıf olduğu görülmüştür (82).



Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların uzun dönem takiplerinde özellikle Apgar skorunun nörolojik morbiditeyi belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Beşinci dakika Apgar skoru yedinin altında olan bebeklerde nörolojik sekel riskinin üç kat arttığı bildirilmiştir. 10. dakika Apgar skoru dörtün altında olan bebeklerin % 90'ı hayatın ilk yılı içinde kaybedilmektedir. Sağ kalanların üçte birinde ağır nörolojik sekeller gözlenir. Hipoksik iskemik olan zamanında doğmuş bebekler gibi erken doğmuş bebeklerde de uzun dönemde SE, MR, öğrenme güçlükleri, kısmi veya tam körlük, sağırılık gibi sonuçlar gözlenmektedir (27).

Erken EEG veya MRG birlikte kullanımı, zamanında doğmuş yenidoğanlarda HİE sonuçlarını önceden haber verebilir. Normal EEG ve MRG bulguları iyi prognoz ile ilişkili iken ciddi EEG ve MRG bulguları ise kötü prognozu gösterir (65).

İlk hafta içinde MRG'da korteks, beyaz cevher, bazal ganglion ve internal kapsülün arka bacağındaki anormal yoğunluk sinyalinin ve ilk 10 gün içindeki bazal ganglionlarda artmış anormal sinyal, ağır nörogelişimsel bozukluk ile birlikte gittiği gözlemlenmiştir (83).

Hipoksik iskemik ensefalopatide ilk hafta içinde çekilen EEG'de normal zemin ritminin gözlenmesinin iyi prognoza işaret ettiğini gösteren çalışmalar vardır. Minimal zemin düzensizliğinin doğumdan beş-yedi gün sonra düzelmesi de iyi prognozu göstermiştir (84).

Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerin uzun süreli prognozu yapılan araştırma ve değerlendirmeler sonrası tahmin edilebilmesine karşın hastalığın gelişimini etkileyen birçok faktör bulunduğundan kesin bir sonuca varmak zor gibi gözükmektedir. Prognozu iyi olmayan bu bebeklerin hipoksi-iskemiye maruz kalmaması için tüm çabaların gösterilmesi esas amaç olmalıdır (85).

### **3.4.10. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısında kullanılan serum parametreleri :**

#### **3.4.10.1. Kreatinin Kinaz :**

Kreatinin kinaz enzimi beyin, kalp kası ve iskelet kasında yüksek konsantrasyonda bulunur. İki dimerden oluşur: M (muscle) ve B (brain). İzoenzim CK-MM başlıca iskelet kası ve kalp, izoenzim CK-BB beyin, akciğer ve bazı dokular, izoenzim CK-MB kalp kası, çeşitli dokular ve iskelet kasında bulunur (86).

Kreatinin kinaz beyin izoenzimi nöron ve astrositlerin her ikisinde de bulunur ve asfiksede yükseldiği tesbit edilmiştir (87).

Kreatinin kinaz beyin izoenzimi iskemik beyin hasarı sonrası mikrotübül hasarı ile salındığı ve 24 saatten fazla süre salınımının sürdüğü gözlemlenmiştir (86,87).

#### **3.4.10.2 Protein S100B :**

S100 proteini, asidik, dimerik, moleküler ağırlığı 10-12kdalton arası olan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Kalsiyum pek çok düzenleyici hücre içi süreçte fonksiyon görür. Bu düzenleyici rol kalsiyum bağımlı proteinler ile kalsiyum iyonları arası etkileşimlere bağlıdır. Kalsiyum bağımlı bu proteinlerin işi spesifik hücre içi hedef proteinler ile kalsiyum algılayıcı proteinler arası etkileşim kurarak yapısal değişiklikler sağlamaktır. S100'un böyle bir grup kalsiyum algılayıcısı olduğu gösterilmiştir (88).

Klasik S100 proteini A ve B olmak üzere iki subüniteden oluşur. S100B'nin en zengin kaynağı beyindir, astrositlerden aşırı miktarda salgınır(89).

S100 proteininin biyolojik sistemdeki yeri araştırılmıştır. Spesifik hücre içi hedef proteinler ile kalsiyum düzenleyiciler arası ilişkiyi sağladığı bulunmuştur. Böylece hem hücre içi hem hücre dışı etki gösterir. Hücre dışı etkileri protein

salınımını artırmak ve santral sinir sistemi glial hücre çoğalmasını sağlamaktır. Hücre içi fonksiyonları ise enzim aktivitelerinde değişiklik, hücre dönüşüm reaksiyonları olayları, fosforilasyon, çeşitli iskelet hücre elementlerinin polimerisasyonunun düzenlenmesidir (90).

S100'ün çok özel hücresel hedefleri tanımlanmıştır. Bu hedefler miyozin, membran birleşim proteinleri, tubulin, mikrotubul ile ilişkili proteinler, glial fibriller ve asidik proteinlerdir (88-90).

Protein S100B'nin konsantrasyonuna bağlı olarak yararlı (reaktif sinaptogenezi indükleme) ve zararlı (nöronal hücre ölümü indükleme) etkileri vardır. Ayrıca protein S100B en yüksek oranda beyin hücrelerinden salınmasına rağmen, kahverengi yağ dokusu, deri ve iskelet kas hücrelerinden de salınır (91).

Protein S100B kan beyin bariyerini de geçebilir. Bu yüzden BOS ve serum S100B seviyeleri iskemik beyin zedelenmesi, primer ve sekonder beyin hasarı ve felçte yükselmektedir (89).

#### **3.4.10.3. Troponinler :**

Troponinler sarkomerde bulunur ve 3 alt birimden oluşurlar. Troponin I, T ve C. Bu 3 subünitin moleküler ağırlıkları 18000-35000 dalton arası değişmektedir. Troponin I myozin aktin bileşimini inhibe eder, troponin T tropomiyozin bağlar ve troponin C kasılma için gerekli kalsiyum bağlar (92).

Hipokside kord kanı troponin I ve T seviyeleri artmıştır. Kord kanı troponin I seviyeleri gestasyonel yaş ve doğum ağırlığından etkilenmez (87).

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak izlenen ve HİE tanısı alan 30 hastada gerçekleştirildi. Doğum sonrası hiçbir yakınması olmayan 20 yenidoğan kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya katılan tüm bebeklerin ailelerinden izin belgesi alındı ve çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı ile kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

Fetal monitorisasyonda geç deselerasyonu olan, Apgar skoru birinci dakikada beş ve altında olan, doğum odasında yeniden canlandırma ve/veya entübasyon yapılan, arteryel kan gazı pH <7.2 olan, ilk nörolojik fizik muayene bulgusunda bir veya daha fazla nörolojik işaret (irritabilite, tremor, tonus artışı/azalması gibi) olan hastalar HİE olarak tanımlandı ve Sarnat&Sarnat (Tablo 5) kurallarına göre sınıflandırıldı. Konjenital anomalisi olan, tümör tanısı alan, annede ilaç kullanım hikayesi olan, ciddi enfeksiyonu, metabolik hastalığı ve intraserebral patolojisi olan (görüntüleme yöntemleri sonucu saptanan) hastalar ile doğum sonrası ikinci saatten sonra üniteye kabul edilen hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Her hastanın birinci ve beşinci dakika Apgar skoru kaydedildi. Genel fizik muayenede özellikle nörolojik bulgulara önem verildi. Kas tonusu, nöbet durumu, bilinç seviyesi, tendon refleksleri, yenidoğan refleksleri (moro, yakalama, emme), ışık refleksi, solunum düzeni ve kalp atım hızı ayrı ayrı değerlendirilerek not edildi. İlk nörolojik değerlendirme 0. saat olarak kabul edildi, 24. ve 48. saatlerde değerlendirme yinelenildi.

Hastalardan ve kontrol grubundan uygun şekilde doğumdan sonraki ikinci saatte kan örnekleri alındı. Protein S100B ve CKBB için 72. saatte kan örnekleri tekrarlandı. Alınan örneklerin serum ve plazmaları ayrıştırıldıktan sonra uygun

koşullarda -70°C’de saklandı. Daha sonra yeniden çözündürülen örnekler Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında uygun kitler kullanılarak çalışıldı.

Protein S100B örnekleri ELX50 Auto strip washer yıkama cihazı ile yıkanıp, ELX800 Universal Microplate Reader Biotek Instruments Inc. USA cihazında BioVendor GmbH Im Neuenheimer Feld 583 Germany kitleri kullanılarak Enzim linked immunsorbant assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. Kreatin kinaz, CKBB, CKMB ise İnterlab Microtech 648İSO Electrophoresis 2002 (Roma İtaly) cihazında, bu cihaza uygun elektroforez kitleri kullanılarak çalışıldı. Troponinler ise İmmulite (2000 Los Angeles USA Listed Laboratory Equipment) hormon otoanilazatörü ve İmmulite 2000 kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı.

Görüntüleme yöntemi olarak ilk hafta içinde EEG ve transfontanel USG yapıldı. İlk ayda Pediatrik Nöroloji tarafından izlenmesi gereken hastalara beyin MRG yapılarak EEG tekrarlandı. Uzun dönem etkilerinin yenidoğan dönemindeki bulgularla bağlantısının saptanması için hastalar 6. ayda ve 12. ayda yeniden değerlendirildi. Radyolojik değerlendirmelerden USG uygulanması General Electric Logig-200 PRO, MRG uygulanması 0.3 Tesla Hitachi marka Airis I cihazı ile yapıldı. Elektroensefalogram kayıtları ise, 10-20 elektrot sistemi ile 10 kanallı Nikon-Kohden marka aletle elde edildi.

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ortalama ve standart sapma olarak verildi. Farklı gruplar arasındaki değerlendirmeler SPSS 12.0 paket programında, erken dönem değerlendirmede Mann-Whitney U, Post-Hoc Scheffe ve Tukey testleri uygulandı, geç dönem bulgularla birlikteliği değerlendirildi.

## 5. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan bebekler 38-42 hafta arası değişen gebelik haftasına sahipti. Hipoksik iskemik ensefalopati evre I (hafif) tanısı alan 13 (%43.3), HİE evre II (orta) tanısı alan dokuz (%30.0) ve HİE evre III (ağır) tanısı alan sekiz (%26.7) hasta vardı. Hastalarımızdan altısı (%20) kaybedildi ve iki (%6,7) hastada da SE gelişti.

Hastalarda cinsiyet dağılımı 14 (%46,7) kız ve 16 (%53,3) erkek olarak gelişti. Onbeş hasta normal spontan vaginal yol (NSVY) ile diğer 15 hasta ise sezaryan (C/S) girişimi ile doğdu. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı dokuz (%45) kız ve 11 (%55) erkekti. İki grup arasında cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kontrol grubu hastalardan 13'ü (%65) NSVY ile yedisi ise (%35) C/S ile doğmuştu (Tablo 6).

**Tablo 6** : Hastaların demografik özellikleri

	HİE evre I (n=13)	HİE evre II (n=9)	HİE evre III (n=8)	Kontrol (n=20)
Cinsiyet				
Erkek	6 (46)	5 (55)	3 (37)	11 (55)
Kız	7 (54)	4 (45)	5 (63)	9 (45)
Doğum Şekli				
NSVY	6 (46)	4 (45)	5 (63)	13 (65)
C/S	7 (54)	5 (55)	3 (37)	7 (35)
Doğum Ağırlığı (g)	3214±371	3006±277	3015±247	3043±244

\* Parantez içindeki rakamlar yüzdelerdir.

Bebeklerin doğum vücut ağırlıkları ortalama±SD olarak verildi. Hafif, orta ve ağır dereceli HİE hastalarımızın doğum vücut ağırlıkları da sırası ile, 3214±371 g, 3006±277 g ve 3015±247 g kontrol grubunun ise 3043±244 g idi. Gruplar arasında doğum ağırlıkları yönünden istatistiksel farklılık yoktu.

Her hastanın doğum sonrası birinci ve beşinci dakika da olmak üzere Apgar skorları saptanarak not edildi. Hipoksik iskemik ensefalopati evre I tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru 5 (4-6), beşinci dk Apgar skoru 7 (6-8), HİE II tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru 2 (2-4), beşinci dk Apgar skoru 5 (4-6), HİE III tanısı alan hastaların birinci dk Apgar skoru 2 (2-3) ve beşinci dk Apgar skoru 3 (2-5) olarak bulundu. Kontrol grubu hastalarımızın ise birinci dk Apgar skoru 8 (7-9) ve beşinci dakika Apgar skoru 9 (8-10) idi (Tablo7).

Tüm hastaların arteryel kan gazı değerlendirilmesi yapıldı. Arteryel kan gazı sonuçları ortalama±SD olarak verildi. Hipoksik iskemik ensefalopati evre I tanısı alan hastaların arteryel kan gazı pH değeri 7,17±0,02 , HİE evre II hastalarının 7,06±0,04 , HİE evre III hastalarının 6,92±0,07 olarak bulundu. Hipoksik iskemik ensefalopati şiddeti arttıkça arteryel kan gazı pH değerinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 7,29±0,09 olarak bulundu (Tablo7).

Hastalarda biyokimyasal tanı kriterleri olarak protein S100B ve CKBB düzeyleri 2. ve 72. saatte olmak üzere toplam iki kez ölçüldü. Elde edilen değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama±SD olarak verildi.

**Tablo 7** : Apgar skoru ve arteryel kan gazları

	HİE evre I	HİE evre II	HİE evre III	Kontrol
APGAR skor				
1.dk	5 (4-6)	2 (2-4)	2 (2-3)	8 (7-9)
APGAR skor				
5.dk	7 (6-8)	5 (4-6)	3 (2-5)	9 (8-10)
Kan Gazı pH	7,17±0,02	7,06±0,04	6,92±0,07	7,29±,09

Hipoksik iskemik ensefalopati evre I tanısı alan hastaların ikinci saatte protein S100B değeri 518±313 ng/ml, 72. saatte 271±183 ng/ml; HİE evre II'de ikinci saatte 1441±673 ng/ml, 72. saatte 505±354 ng/ml; HİE evre III'de ikinci saatte 1558±512 ng/ml, 72. saatte 822±383 ng/ml olarak bulundu. Hastalarda protein S100B değerinin ilerleyen dönemlerde belirgin olarak azaldığı gözlemlendi. Hipoksik iskemik ensefalopati evre I ile evre II ve evre III arası hem ikinci hem 72. saatte istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Hipoksik iskemik ensefalopati evre II ile evre III arasında hem ikinci hem de 72. saatte anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Kontrol grubunda ise protein S100B 233±111 ng/ml olarak ölçüldü. Bu tüm hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bir değeri (Tablo 8).

Hipoksik iskemik ensefalopati evre I tanısı alan hastalarda ikinci saatte CKBB düzeyi 152±149 U/L, 72. saatte 76±57 U/L; HİE evre II'de ikinci saatte 748±344 U/L, 72. saatte 460±245 U/L; HİE evre III'de ikinci saatte 1481±412 U/L, 72. saatte 1031±278 U/L olarak bulundu. Hipoksik iskemik ensefalopati evresi ağırlaştıkça CKBB düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlemlendi (tüm gruplar arası  $p<0,05$ ).



Kontrol grubu hastaların CKBB düzeyleri ise  $32\pm 10$  U/L idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ( $p<0,01$ ).

**Tablo 8** : Protein S100B, CKBB ve troponin serum değerleri

	HİE evre I (n=13)	HİE evre II (n=9)	HİE evre III (n=8)	Kontrol (n=20)
Protein S100B				
2.saat(ng/ml)	518 $\pm$ 313	1441 $\pm$ 673	1558 $\pm$ 512	233 $\pm$ 111
72.saat(ng/ml)	271 $\pm$ 183	505 $\pm$ 354	822 $\pm$ 383	-
CKBB				
2. saat(U/L)	152 $\pm$ 149	748 $\pm$ 344	1481 $\pm$ 412	32 $\pm$ 10
72. saat(U/L)	76 $\pm$ 57	460 $\pm$ 245	1031 $\pm$ 278	-
Troponin I (ng/ml)	0,86 $\pm$ 0,16	1,24 $\pm$ 0,28	1,55 $\pm$ 0,25	0,27 $\pm$ 0,09
Troponin T (ng/ml)	0,10 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,002

Troponin I düzeyleri HİE evre I'de  $0,86\pm 0,16$  ng/ml, HİE evre II'de  $1,24\pm 0,28$  ng/ml, HİE evre III'de  $1,55\pm 0,25$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $0,27\pm 0,09$  ng/ml olarak saptandı (Tablo 8). Hipoksik iskemik ensefalopati evresi ağırlaştıkça troponin I düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Kontrol grubu ile tüm HİE evreleri arasında belirgin fark vardı ( $p<0,05$ ).

Troponin T düzeyleri HİE Evre I'de  $0,10\pm 0,01$  ng/ml, HİE evre II'de  $0,14\pm 0,03$  ng/ml, HİE evre III'de  $0,21\pm 0,02$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $0,05\pm 0,01$  ng/ml olarak bulundu (Tablo 8). Tüm HİE evrelerinde gruplar arasında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı ( $p<0,05$ ).

Asfiksili hastalarda CK, CKMB ve LDH tanısıl olarak sık kullanılmaktadır. Ayrıca asfiksi böbrek ve karaciğer üzerinde de etkili olduğundan karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyonları da bozulabilmektedir.

Hastalarda CK seviyelerinin HİE şiddeti arttıkça yükseldiği gözlemlendi. Hipoksik iskemik ensefalopati evre I ile II arası istatistiksel fark yoktu, HİE evre III ile Evre I ve II arasında ise istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu (Tablo 9). CKMB düzeyleri de HİE şiddeti arttıkça yükseldi. Bu yükselme evreler arasında istatistiksel olarak da anlamlıdır. Laktat dehidrogenazda da HİE evresi arttıkça serum seviyesinde yükselme tespit edildi. Ancak yalnız evre I ile III arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken, evre I ile II ve evre II ile III arası anlamlı farklılık yoktu (Tablo 9).

Karaciğer enzimleri AST ve ALT ise tüm gruplarda normal kan değerine göre yükseklik tespit edildi, ancak gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Böbrek fonksiyonlarında üre ve kreatinin değerlerine bakıldı. Tüm gruplarda üre ve kreatinin değerlerinin normal sınırlar arası seyrettiği bulundu (Tablo 9).

Hastaların tümüne ilk bir hafta içinde transfontanel USG değerlendirilmesi ve EEG çekilmesi ön görüldü. Tüm hastalara USG çekilirken, kaybedilen dört hastaya EEG çekilemedi. Ultrasonografi ve EEG sonuçlarına ve hastaların klinik durumlarına göre izlenmesi gereken hastalara birinci ayda EEG ve MRG tetkikleri yapıldı. Uzun dönem sonuçlarını karşılaştırmak için altıncı ve 12. ayda nörolojik muayene ile gerekiyorsa EEG ve MRG tekrarlandı.

**Tablo 9** : Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda serum parametreleri

	HİE evre I	HİE evre II	HİE evre III
CK (U/L)	1023±1330	1381±1124	2921±913
CKMB (U/L)	288±157	718±580	1107±866
LDH (U/L)	2041±1152	2711±1923	3700±1716
AST (U/L)	101±89	166±158	179±130
ALT (U/L)	40±42	43±30	43±33
Üre (mg/dl)	26±15	34±10	34±17
Kreatinin (mg/dl)	1,0±0,2	1,1±0,1	1,05±0,2

Hipoksik iskemik ensefalopati evre I tanısı alan hastalardan 12'sinde USG incelemesi normal iken bir hastada minimal germinal matriks kanaması görüldü. Ancak bu hastanın EEG'si normaldi ve pediatrik nöroloji izleminde herhangi bir sorun ile karşılaşılmadı. Hipoksik iskemik ensefalopati evre I tanısı alan 13 hastanın 11'inde EEG normal olarak bulundu. Diğer iki hastanın birinde sol hemisferde, diğerinde sağ temporal bölgede yavaş dalga aktivitesi gözlemlendi. Her iki hastanın da transfontanel USG'si normaldi. Bu hastalara birinci ayın sonunda kontrol EEG ve MRG tetkikleri yapıldı ve doğal olarak değerlendirildi. Altıncı ve 12. ayda pediatrik nörolog tarafından yapılan kontrolleri de normaldi.

Hipoksik iskemik ensefalopati evre II tanısı alan dokuz hastanın dördünde transfontanel USG incelemesi doğal bulundu. Diğer beş hastada patolojik bulgular gözlemlendi. İki hastada minimal beyin ödemi, birinde lateral ventriküllerde ekojenite artışı ile beraber minimal beyin ödemi, diğer hastada ise sadece lateral ventriküllerde ekojenite artışı gözlemlendi. Kaybedilen tek hastada ise yaygın beyin ödemi mevcuttu.

Hastaların EEG incelemelerinde dördü doğal olarak tanımlandı. Diğer dört hastadan üçünde voltaj süpresyonu, bir hastada sol frontotemporal bölgede epileptiform aktivite saptandı. Ancak bu hastanın birinci, altıncı ve 12. ayda çekilen kontrol EEG'leri normaldi. Kaybedilen hastaya EEG çekilemedi. Hipoksik iskemik ensefalopati evre II tanısı alan tüm hastaların birinci, altıncı ve 12. ayda pediatrik nöroloji tarafından yapılan fizik ve nörolojik muayene bulguları ile gelişimleri normal olarak bulundu. İlk EEG'sinde epileptiform aktivite gözlenen hastanın birinci ayda çekilen kontrol EEG'si normal olmasına karşın, MRG incelemesinde frontotemporal bölgede artmış sinyal aktivitesi saptandı. Hastanın altıncı ayda yapılan kontrol MRG incelemesi normal bulundu.

Hipoksik iskemik ensefalopati evre III tanısı alan sadece bir hastada transfontanel USG incelemesi lateral ventriküllerde ekojenite artışı ve minimal hidrosefali olarak değerlendirildi. Bu hastanın EEG'sinde ise sol frontotemporal bölgede epileptiform aktivite izlendi. Hastaya uygun antiepileptik tedavi başlandı. Birinci ayda kontrol EEG'de voltaj süpresyonu, MRG'de beyaz cevherde artmış sinyal aktivitesi ve nonkominikan hidrosefali tespit edildi. Kontrol beyin MRG'de ise ensefalomalazik alanlar vardı. Hasta antiepileptik tedavi almaya devam etti. Hastanın nörolojik gelişimi yaşlıtlarına göre geri olarak saptandı. Hipoksik iskemik ensefalopati evre III tanısı alan ve kaybedilen tüm hastalara transfontanel USG incelemesi gerçekleştirildi. Üç hastada PVL, bir hastada yaygın, bir hastada da minimal beyin ödemi saptandı. Sadece iki hastada EEG incelemesi gerçekleştirildi. Her iki EEG incelemesinde de belirgin voltaj baskılanması ve total izoelektrik hat gözlemlendi.

Serebral palsy gelişen iki hastanın USG incelemesinde de lateral ventriküllerde ekojenite artışı ve PVL görüldü. Birinci hastamızın ilk bir hafta içinde

çekilen EEG'sinde zemin ritmi baskılanmış yaygın yavaş dalgalar, frontal bölgede yüksek amplitütlü keskin yavaş dalga paterni, diğer hastada ise fokal epileptiform aktivite ve zemin aktivitesinde belirgin baskılanma görüldü. Hastalara antiepileptik tedavi başlandı. Kontrol EEG değerlendirilmesinde ilk hastada epilepsi ile uyumlu EEG ve düşük voltaj paterni, ikinci hastada ise yaygın epileptiform aktivite ve ağır beyin hasarı olarak bulundu. İlk hastamızın MRG incelemesinde beyin sulkus ve fissürlerde silinme, periventriküler beyaz cevherde iskemiye sekonder hipodens alanlar gözlenirken, kontrol MRG incelemesinde ise bazal ganglionlarda multikistik ensefalomalazik alanlar vardı. İkinci hastamızın ilk MRG incelemesinde bazal cevherde sinyal aktivite artışı ve cavum septum pellucidum görünümü varken, kontrol MRG incelemesinde bilateral temporal, pariyetal ve frontal loplarda, kaudat ve lentiform nükleuslarda hipoksiye sekonder ensefalomalazik alanlar görüldü. Her iki hastada da diplezik SE gelişti. Hastalara baklofen tedavisi başlandı. Fizik tedavi egzersiz programına alındı. Baklofen tedavisinden yeterince fayda görmeyen hastalarımızdan birine ise diazepam tedaviye eklendi. Kaybedilen hastalar bir ay yaşamadıklarından MRG incelemeleri gerçekleştirilemedi.

## 6. TARTIŞMA

Perinatal asfiksi, doku zedelenmesine yol açacak kadar dokuya oksijen verilmesinin bozulması sonucu hipoksemi ve hiperkapninin beraberliğidir. Asfiksünün neden olduğu beyin hasarı hem zamanından önce hem de zamanında doğmuş bebeklerde nörolojik hasar bırakmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati santral sinir sistemi hücrelerinde kalıcı hasar, ölüm, SE veya MG yol açabilir. Yenidoğan döneminde karşılaştığımız ölümlerin % 15-20'si, SE, MG gibi kalıcı nörogelişimsel anomalilerin de % 25-30'unu oluşturmaktadır. Ayrıca HİE tanısı alan bebeklerin üçte birinde akciğer, böbrek ve kardiyak fonksiyon bozukluklarına rastlanmaktadır. Bu nedenle HİE'de erken tanı, önlem ve tedavi açısından önem taşır (31,34).

Beyin hasarı yapacak nedenler arasında hipoksemi, iskemi, kanama, enfeksiyon, metabolik bozukluklar olmasına karşın en önemli kısmını HİE oluşturmaktadır (33).

Moster ve ark (27), 1983-87 yılları arasında 235165 bebek üzerinde geniş katılımlı bir çalışma yapmışlar ve Apgar skoru birinci ve beşinci dakikalarda 0-3 arası olanların 7-10 skor alan bebeklere göre SE ve ölüm riskinin sırası ile 642 ve 145 kat arttığını göstermişlerdir.

Nagdyman ve ark (87), 30 asfiksili bebeğin birinci ve beşinci dakika Apgar skorlarının, kontrol grubu hastaların skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda Apgar skorunun HİE evresi ağırlaştıkça azaldığını gözlemlendi. Özellikle ölüm ile sonuçlanan ve SE gelişen hastaların hem birinci hem de beşinci dakika Apgar skorları normal sonuçlanan hastalarla ve kontrol grubuyla kıyaslandığında belirgin düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca birinci dakika Apgar skoru ne kadar düşük ise ölümle sonuçlanma veya SE gibi nörogelişimsel sorunların

gelişme riskinin o kadar yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle Apgar skoru düşük olan hastalara HİE sonuçları açısından uzun dönem izlemlerinin daha sık yapılması gerekmektedir.

Andres ve ark (93), yenidoğan umbilikal arter gazları üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Ağır HİE gelişen hastalarda arter pH 6,69-6,93 arası, kardiyopulmoner yeniden canlandırma gerçekleştirilen hastalarda pH 6,83-6,93 arası, nöbet geçirenlerde pH 6,75-6,93 arası bulmuşlardır. Özellikle arter kan gazı pH'sı 7,00 altına düştükten sonra HİE'de dahil olmak üzere ağır metabolik, solunumsal ve kardiyovasküler sorunların geliştiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmamızda da arteriyel kan gazı değerlerinin HİE evresi ağırlaştıkça azaldığı gözlemlendi. Ayrıca pH 7,00 altına düşen hastalarımızda SE ve ölüm riskinin de arttığı tanımlandı. Tüm hastalarımızın arter kan gazı pH'sı 7,20 altında bulunurken, kontrol grubu hastalarımızın yine tümünde pH 7,20 üzerinde idi. Bu da özellikle hipoksida, kan gazı pH 7,20'nin bir eşik değer olabileceğini bize göstermesi açısından önemli kabul edilebilir.

İskemi ve beyin ödeminde astrositlerden salınan ve kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçerek serumda düzeyi saptanabilen protein S100B'nin, erken tanı açısından güvenilir bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (61-62).

Nagdyman ve ark (87), asfiksili hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada ikinci, altıncı, 12. ve 24. saatlerde protein S100B serum örneği olarak kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Asfiksili yenidoğanların protein S100B değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. Özellikle ikinci ve altıncı saatteki yüksek değerlerin 12. saatten itibaren hızla gerilediğini gözlemlemişlerdir. Ancak uzun dönem izlemlerinde normal sonuçlanan bebekler ile

ölüm ve nörolojik sorunlar gelişen bebekler arasında protein S100B sonuçları açısından bir ilişki kuramamışlardır. İkinci ve altıncı saatlerde protein S100B değeri ölen veya komplikasyon gelişen bebeklerde daha yüksek olmasına karşın, bunun uzun dönem sonuçlarına yansımaları açısından bir anlamlılık gösterilememiştir.

Maschman ve ark (94), protein S100B serum örneklerinin asfiktik santral sinir sistemi hasarı olan bebeklerde bir belirleyici olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ancak yapmış oldukları çalışmalarda, buldukları sonuçların ileriki dönemlerde gelişecek nörolojik sürece olan etkisini standartize edememişlerdir.

Nagdyman ve ark (76), asfiksili yenidoğanları hafif ve orta/ağır dereceli asfiksi olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. İkinci, altıncı, 12. ve 24. saatlerde serum protein S100B seviyeleri bakılmıştır. İkinci ve altıncı saat protein S100B düzeyleri orta/ciddi HİE'de, hafif HİE'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit etmişler, ancak 12-24. saatlerde farkın istatistiksel olarak anlamlılığını yitirdiğini gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda, protein S100B seviyeleri ikinci ve 72. saatte ölçülmüştür. Serum protein S100B değerlerinin, tüm HİE'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Hafif dereceli HİE'de orta ve ağır dereceli HİE'ye göre hem ikinci hem de 72. saatte anlamlı bir düşüklük vardı. Ancak her üç evrede de 72. saate gelindiğinde protein S100B değerlerinin ikinci saate göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı görüldü. Bu da bize erken saatlerde alınabilecek protein S100B serum örneklerinin HİE tanısı için yararlı olabileceğini gösterebilir. Yine ölüm ile sonuçlanan ve SE gelişen hastalarda protein S100B değerlerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, normal sonuçlanan hastalara göre daha yüksek olması tanı için yol gösterici olabilir. Ancak ikinci ve 72. saatler arasında tüm HİE grupları ve ölüm



ile sonuçlanan hastalarda belirgin protein S100B serum değeri düşüşleri gözlenirken, ilginç bir şekilde SE gelişenlerde düşmenin olmadığı gözlendi. Bu da protein S100B'nin 72. saatte halen yüksek değerlerde seyretmesinin ileriki dönemlerde SE veya nörolojik gelişimsel bozuklukların gelişebileceğini düşündürülebilir. Ancak hasta sayısının çok az olması değerlendirmenin anlamlılığını azaltmaktadır.

Nöron ve astrositlerden salınan CKBB izoenziminin düzeyleri de tanı açısından kullanılabileceği bildirilmektedir (47).

Nagdyman ve ark (76), asfiksili hastalarda CKBB izoenzim seviyelerini değerlendirmişlerdir. Kord kanı, ikinci, altıncı, 12. ve 24. saatlerde serum CKBB düzeylerine bakmışlardır. Hipoksik iskemik ensefalopati gruplarında kontrol grubuna göre tüm örneklerde anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak hafif dereceli HİE ile orta ve ağır dereceli HİE arasında kord kanı ve 24. saatte anlamlı fark gözlenemezken, iki, altı ve 12. saatlerde anlamlı fark gözlemlenmiştir.

Worley ve ark (95), immunohistokimyasal olarak yaptıkları çalışmada CKBB'nin astrositlerden salındığını göstermişler ve BOS CKBB ölçümünün beyin hasarını değerlendirmede iyi bir biyokimyasal gösterge olduğunu belirtmişlerdir.

Sweet ve ark (96), asfiksili bebekler üzerinde çalışma yapmışlar ve CKBB düzeyleri ile nörolojik sekel arası ilişkiyi irdelemişlerdir. Hastaların uzun dönemde 14'ünde nörolojik ve gelişimsel problem ortaya çıkmıştır. Özellikle ciddi HİE'li hastalarda CKBB seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bunun nörolojik ve gelişimsel sonuçlarla ilişkisinin zayıf olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CKBB düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0,01$ ) hastalarda yüksek olduğunu görüldü. Tüm HİE evreleri arasında hem ikinci hem de 72. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Yetmiş ikinci saatte alınan serum CKBB düzeylerinde ikinci saate

göre belirgin azalma vardı. İki ile 72. saat arası tüm gruplarda CKBB seviyelerinde belirgin bir düşüş olduğu ve bunun anlamlı bir sonuç doğurduğu gözlenirken, SE gelişen hastalarda ikinci ile 72. saat arasındaki düşüşün anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlendi. Bu da, CKBB serum seviyelerinde 72. saatte halen devam eden yüksekliğin, nörolojik hasarın devam ettiğini ve tedavi yaklaşımının buna göre düzenlenmesi gerektiğini gösterebilir.

Trevisanute ve ark (97), asfiksili yenidoğanlar üzerinde 2006 yılında yaptıkları yeni bir çalışmada, kontrol grubuna göre asfiksili bebeklerin serum troponin I seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ancak troponin I'nın asfiksini tanısı amaçlı kullanılan diğer serum örnekleri ile birliktelik göstermediğini bildirmişlerdir.

Turger ve ark (98), yaptıkları çalışmada 112 asfiksili ve 84 kontrol grubu hastayı değerlendirmişlerdir. Hipoksik iskemik ensefalopatili olgularda kord kanı troponin I seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca troponin I seviyelerinin gebelik yaşı ve doğum ağırlığından etkilenmediği, CK ve CKMB gibi hipoksini diğer tanı kriterleri ile birliktelik gösterdiğini belirtmişlerdir. Bundan dolayı perinatal hipoksili yenidoğanlarda tanısal bir parametre olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada troponin I serum düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Troponin I seviyelerinin HİE evresi ağırlaştıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği görüldü. Bu sonuçlar troponin I düzeylerinin, asfiksidede tanısal bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir

Güneş ve ark (99) ise troponin T üzerinde çalışma yapmışlardır. Troponin T seviyelerini 45 asfiksili ve 15 sağlıklı yenidoğan üzerinde ikinci saat ile üç, yedi ve

15. günlerde ölçmüşlerdir. Hafif ve orta dereceli asfiksili hastalarda ikinci saatte alınan troponin T seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptamışlardır. Ağır asfikside ise bu yüksek seviyelerin üçüncü güne kadar devam ettiğini göstermişlerdir. Kardiyak troponin T'nin özellikle asfiksinin kalp üzerine olan etkilerini göstermek açısından önemli olabileceğini belirtmişlerdir.

Boo ve ark (100), asfiksili yenidoğanlar üzerinde 12-24 ve 48. saatlerde troponin T seviyelerini ölçmüşlerdir. Kırk sekiz saat boyunca azalarak da olsa troponin T seviyelerinin yüksek seyrettiğini bulmuşlardır. Sonuçta ise serum troponin T seviyelerinin her asfiksili çocukta ölçülmesi gerektiğini belirtmişler, ölüm veya kardiyak fonksiyonların gelişimini gözlemek açısından gerekli olduğunu vurgulamışlardır.

Yapılan bu çalışmada Troponin T düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca HİE evresi ağırlaştıkça troponin T düzeylerinin arttığı saptandı. Troponin I gibi asfikside troponin T düzeyleri de tanısal olarak kullanılabilir.

Hipoksik iskemik ensefalopati karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını da bozduğundan, karaciğer enzimleri ile üre ve kreatinin düzeylerinden de tanısal amaçlı yararlanılabilir.

Yapılan bu çalışmada HİE tanısı alan hastalar AST ve ALT serum düzeyleri normal referans değerlerine göre yüksek bulundu. Her üç evre HİE'de de bu yükseklik vardı. Aspartat aminotransferazda belirgin bir yükseklik varken, ALT de hafif bir yükselme bulundu. Gruplar arasında da istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Bu da bize AST ve ALT'nin HİE tanısında sınırlı bir yararı olduğunu göstermektedir. Herhangi bir nedenle asfikside etkilenen hastalarda serum düzeyleri

yükselmeye karşın, asfiksiniñ ağırlığı konusunda bize yeterince bilgi vermeyeceğı söylenebilir.

Böbrek işlevlerini gösteren üre ve kreatinin de hastalarımızda ölçülmüştür. Ancak tüm üre ve kreatinin sonuçlarımız HİE'nin hiçbir evresinde normal serum referans değerlerinin üzerine çıkmamıştır. Bu da bize erken alınan üre ve kreatinin değerlerinin asfiksiniñ tanısı açısından bir bilgi vermeyeceğini göstermesi açısından önemli olabilir.

Transfontanel USG değerlendirilmesi invazif olmaması, sık tekrarlanabilmesi ve ucuz olması nedeni ile perinatal asfiksi tanısı için sık kullanılmaktadır. Özellikle ilk iki günde yapılan transfontanel USG incelemesi ile erkenden iskemik alanlar gösterilebilmektedir.

Cabaras ve ark (101), asfiksili yenidoğanlarda USG değerlendirmesi yapmışlardır. En sık olarak PVL (%66,6) ve ventriküler genişleme ile beraber ekojenite artışı (%33,3) bulmuşlardır. Sonuç olarak ventriküler ekojenite artışı olan bebeklerde ileriki dönemlerde nörolojik sorunlara daha sık rastlandığını belirlemişlerdir.

Bu çalışmada da tüm hastalara yaşamın ilk üç günü içerisinde USG değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Ventriküler ekojenite artışı %16,6 (5/30) hastada görüldü. Bu hastaların ikisi HİE tip II tanısı almış ve uzun dönem izlemlerinde nörolojik hasar gelişmemiştir. Ancak SE gelişen iki hastada da lateral ventrikül ekojenite artışı ve PVL birliktelik göstermiştir. Bu da özellikle ilk iki gün içinde gerçekleştirilen transfontanel USG değerlendirilmesinde PVL ve ventriküler ekojenite artışı birlikteliğinin ileri dönemlerde nörogelişimsel anomali gelişme olasılığını arttırdığını göstermesi açısından önemli olabilir.

Hipoksik iskemik ensefalopati gelişen tüm hastalara EEG değerlendirilmesi kesinlikle yapılmalıdır. Asfiksili beyinde EEG özellikle nöbet tanısı, ciddiyeti ve uzun dönem etkilerini değerlendirmek için kullanılır. Total izoelektrik hat, burst supresyonu, düşük voltaj paterni, zemin aktivite bozulması kötü prognoz göstergeleridir.

Holmas ve ark (63), asfiksili yenidoğanların EEG sonuçlarının nörolojik sekel ile olan ilişkisini değerlendirmişlerdir. Normal veya gelişimi gecikmiş EEG'nin normal nörolojik sonuçlar ile ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ancak elektroserebral aktivite azalması ve burst supresyonu olan EEG'nin yüksek miktarda nörolojik sekel ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak asfiksili yenidoğanların seyrinde erken çekilen tek EEG ile nörolojik sonuçlar hakkında duyarlı bilgiler elde edilebileceği belirtilmesine karşın, orta ve ciddi HİE'li yenidoğanlarda seyrin çok çeşitli olabileceğini de eklemişlerdir.

Biagioni ve ark (102), HİE'li hastalarda sürekli EEG kaydı yapmışlardır. Ancak sonuç olarak yaşamın ilk haftasında sürekli EEG kaydının ileri dönem seyri belirlemede anlamsız olduğunu belirtmişlerdir.

Selton ve ark (103), asfiksili yenidoğanlara 48. saatte ve yedinci günde EEG çekmişlerdir. Birinci yılın sonunda nörolojik bulguları bu kayıtlar ile karşılaştırmışlardır. Özellikle 48. saatte yapılan EEG değerlendirmesinde gözlenen aşırı kötü kayıtların, %94,7 duyarlılık oranında nörogelişimsel problemlere yol açtığını göstermişlerdir. Yedinci günde gerçekleştirilen EEG kayıtlarında duyarlılığın %60'a düştüğünü belirtmişlerdir. İlk 48 saatte değerlendirilen EEG'nin uzun dönem hastalık seyrini göstermede daha uygun olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada hastaların erken dönemde ölüm ile sonuçlanan dördü dışında hepsine ilk bir hafta içinde EEG değerlendirmesi yapıldı. Bunların uzun dönemle

ilgisi belirlenmeye çalışıldı. Hastaların 11'inde (%42) anormal EEG kaydı elde edildi. Bu hastaların ikisi ölüm ile sonuçlandığından kontrol EEG kaydı alınamadı. Altı (%54) hastada ilk EEG de yavaş dalga paterni gözlemlendi ve bu hastaların birinci ayda yinelenen kontrol EEG'leri tamamen normaldi. Yine bu hastaların yapılan tüm pediatrik nöroloji muayene değerlendirmeleri de doğaldı. Hipoksik iskemik ensefalopati evre III tanısı alan bir hastamızda, ilk EEG kaydında epileptiform aktivite vardı, erkenden antiepileptik tedavi başlandı. Hastanın kontrol EEG kaydında voltaj süpresyonu saptandı. Hastanın, izlemlerinde nörolojik bir patoloji ve gelişimsel bir sorunla karşılaşılmadı. İlk EEG kaydında belirgin zemin ritmi yavaş dalgalar ve fokal yüksek amplitütlü keskin yavaş dalga gözlenen iki hastamızda da SE gelişti. Her iki hastanın da kontrol EEG kayıtlarında ağır beyin hasarı mevcuttu.

İlk hafta elde edilen EEG kaydının gelişebilecek nörogelişimsel sorunları göstermede ne kadar yararlı olduğunu gösterildi. Bu nedenle HİE tanısı alan hastalarda ilk hafta içinde EEG kaydı alınmalıdır. Özellikle belirgin voltaj süpresyonu ve zemin aktivite bozukluğu olan hastalar daha dikkatli değerlendirilip, izlem ve tedavisi buna göre yapılmalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme değerlendirmesi, özellikle USG ve EEG ile birlikte kullanıldığında bize beyin hasarının ciddiyetini göstermesi açısından faydalı olabilmektedir.

Barkovich ve ark (104), yaşamın ilk 10 gününde HİE gelişip MRG değerlendirilmesi yapılan hastaların T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub> sekanslarının özelliklerini geriye dönük olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak asfiksi de yaşamın ilk 10 günü içinde çekilen MRG'nin beyin hasarını gösterdiği ve hasarın ciddiyetini erkenden belirlediğini ileri sürmüşlerdir.

Baenziger ve ark (68), perinatal asfiksili 88 yenidoğan üzerinde MRG değerlendirilmesi yapmışlardır. Toplam altı farklı MRG bulgusu tanımlamışlar ve en sık olarak da yaygın beyin hasarını gösteren her iki ventrikülde hiperintens alanlar/bulanık sınır zonları ile PVL olduğunu bulmuşlardır. Sonuçta PVL ve yaygın beyin hasarı olan hastalarda miyelinizasyonda gecikme olduğunu belirtmişlerdir.

Keeny ve ark (69), HİE tanılı hastalarda MRG bulgularını incelemişlerdir. En sık PVL ve fokal parankimal hemoraji alanları görmüşlerdir. Bu bulgularını EEG ve transfontanel USG sonuçları ile de desteklemişlerdir. Bazal ganglionlarda kanama ve multikistik ensefalomalazinin perinatal asfiksi, nöbet ve normal olmayan nörolojik sonuç ile çok kuvvetli ilişkisi olduğu belirtilmiştir.

Çalışmada hastaların gerekli olduğu düşünülenlerine MRG incelemesi yapıldı. Manyetik rezonans görüntüleme yapılan hastalarda en sık olarak PVL ve beyaz cevherde sinyal artışı gözlemlendi. Statik ensefalopati gelişen her iki hastada da erken dönemde PVL ve beyaz cevherde sinyal artışı birlikteliği vardı. Geç dönemde ise hipoksiye ikincil multikistik ensefalomalazik alanlar saptandı. Hipoksik iskemik ensefalopati evre III tanısı alan ve EEG bulgularına göre antiepileptik tedavi başlanan hastanın ilk MRG'de beyaz cevherde hafif artmış sinyal aktivitesi gözlenmesine rağmen kontrol görüntülemesi ve nörogelişimsel izlemi normaldi.

Klinik olarak şiddetli HİE olan ve EEG ile transfontanel USG bulguları bunu destekleyen hastalara MRG değerlendirilmelidir. Erken dönemde çekilen MRG incelenmesinde gözlenen PVL ve beyaz cevher artmış sinyal aktivitesi bize prognozun kötü seyredeceğini göstermektedir.

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların prognozu yönünden yapılan birçok çalışma vardır. Erken dönemde saptanan düşük Apgar skorunun (27,87), kan gazı arteriyel pH'sının 7,00 altında olmasının (93), ikinci saatte yüksek serum protein

S100B (87,94) ve CKBB (95,96) düzeylerinin, prognozu kötü yönde etkilediği belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada da tüm bu literatür bilgilerine uygun sonuçlar saptanmıştır.

Özellikle USG'de ventriküler ekojenite artışı saptanması, ilk bir hafta içinde EEG kaydında elektroserebral inaktivite ve burst süpresyonları gözlenmesi (63,103) ve MRG'de PVL (68) görülmesi de kötü prognozla ilgilidir.

Ancak bazı çalışmalarda özellikle EEG'nin (102) prognoz için yeterli anlam ifade etmediği de söylenmiştir. Ayrıca doğumda serebral depresyon, anormal kalp hızı veya asit-baz denge bozukluklarının ileriki dönemlerde prognoza etkisinin olmadığını (105) söyleyen yayınlar da mevcuttur.

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların gelişimi birçok faktörün etkisi altında olduğundan prognozu saptamada zorluklar bulunmaktadır. Bu nedenle asıl hedefimizin, bu bebeklerin hipoksi-iskemiye maruz kalmaması için yapılabilecek tüm çabaların erkenden ele alınması şeklinde olmalıdır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Peterec S, Warshaw J. The premature newborn. In:McMillan J (editor). Oski's Pediatrics. 3 rd Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 185-197.
- 2- Ehrenkranz R. Newborn intensive care. In:McMillan J (editor). Oski's Pediatrics. 3 rd Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 168-185.
- 3- Phibbs R.The newborn infant. In:Rudolph A, Hoffmann IEJ, Rudolph CD (editors). Rudolph's Pediatrics. 20 th. Ed. Connecticut. Simon & Schuster, 1996: 197-263.
- 4- Finnstrom O. Studies on maturity in newborn infants. IX. Further observations on the use of external characteristics in estimating gestational age. Acta Paediatr Scand 1977; 66: 601 -604.
- 5- Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. Pediatrics 2001; 107: 480-484.
- 6- Rutter N. Temperature control and its disorder. In: Rennie JM, Robertson NRC (editors). Textbook of Neonatology. Third Edition Churchill Livigstone, 1999: 289-304.
- 7- Kaplan M, Eidelman AJ. Improved prognosis in severely hypothermic newborn infants nursed under radiant warmers. Pediatrics 1987; 79: 47-51.
- 8- Jacobs MM, Phibbs RH. Prevention, recognition and treatment of perinatal asphyxia. Clin Perinatol 1989; 16: 75-807.

- 9- Baumgart S. Transition and Stabilization. In MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (editors). Avery's Neonatology. 6th Edition, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 280-304.
- 10- Morin CM. Response of the fetal circulation to stress. In : Polin RA (editor). Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia. WB Saunders, 1992: 620-644.
- 11- Wolkoff LI, Davis JM. Delivery room resuscitation of the newborn. Clin Perinatol 1999; 26: 641-658.
- 12- Rekling JC, Feldman JL: Pre-Botzinger complex and pacemaker neurons: Hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. Ann Rev Physiol 1998; 60: 885-892.
- 13- Rigatto H. Control of ventilation in the newborn. Annu Rev Physiol 1984; 46: 661-670.
- 14- Weir EK, Archer SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: The tale of 2 channels. Faseb J 1995; 9: 183-191.
- 15- Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ME, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003; 349: 2431–2441.
- 16- Rehan KV, Phibbs RH. Delivery Room Management. In MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (editors). Avery's Neonatology. 6th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 304-324.
- 17- Stocker JT: The respiratory tract. In Stocker JT, Dehner LP (editors). Pediatric Pathology, 2nd Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 446–517.
- 18- Elliman DAC, Dezateux C, Bedford HE. Newborn and childhood screening programmes: Criteria, evidence, and current policy. Arch Dis Child 2002; 87: 6–9.

- 19- Liu LL, Clemens CJ, Shay DK . The safety of newborn early discharge. JAMA 1997; 278: 293-299.
- 20- Ramji J. Resuscitation of asphyxic newborn infants with room air or 100% oxygen. Pediatr Res. 1993; 34: 809-817.
- 21- Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, Stanley FJ. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. Pediatrics 2002; 109: 26–33.
- 22- American Academy of Pediatrics. Use and Abuse of the Apgar Score. Pediatrics 1996; 98: 141-142.
- 23- Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. N Engl J Med 2001; 344: 467-472.
- 24- Apgar V. Proposal for a new method of evaluation of newborn infants. Res Anesth 1953; 32: 260-267.
- 25- Brann AW Jr, Dykes FD. The effects of intrauterine asphyxia on the full-term neonate. Clin Perinatol 1977; 4: 149-161.
- 26- Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child 1991; 145: 1325-1331.
- 27- Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. J Pediatr 2001; 138: 798–803.
- 28- Vohr B, Allan WC, Scott DT, Katz KH, Schneider KC, Manuch RW, Ment LR. Early-onset intraventricular hemorrhage in preterm neonates: Incidence of neurodevelopmental handicap. Semin Perinatol 1999; 23: 212-219.

- 29- Littlefield TR, Kelly KM, Pomatto JK, Beals SP. Multiple-birth infants at higher risk for development of deformational plagiocephaly: II. Is one twin at greater risk? *Pediatrics* 2002; 109: 19–25.
- 30- Augusto S, George AG. Delivery room emergencies and newborn resuscitation. In: Rudolph AM, Hoffman IEJ, Rudolph CD (editors). *Rudolph's Pediatrics*. Connecticut. Appleton&Lange, 1996: 1790-1810.
- 31- Barbara JS, Robert MK. The fetus and the neonatal infant . In : Behrman RE, KliegmanR, Hal BJ (editors). *Nelson Pediatrics*. 17 th editions. Philadelphia. Saunders, 2005: 561-569.
- 32- Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. In: Volpe JJ (editors). *Neurology of the Newborn*. Philedalphia, WB Saunders Company, 2001: 331-394.
- 33- Koenigsberger RM. Acute encephalopathies of infancy. In : Rudolph AM, Hoffman IEJ, Rudolph CD (editors). *Rudolph's Pediatrics*. Connecticut. Appleton&Lange, 1996: 1882-1883.
- 34- Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1506-1512.
- 35- Carli G, Reiger I, Evans E. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy. *J Pediatr* 2004; 40: 217-220.
- 36- Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1549-1553.

- 37-Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1554-1558.
- 38-Paneth N: Cerebral palsy in term infants—birth or before birth? *J Pediatr* 2001; 138: 791–802.
- 39-Vannucci RC: Heterogeneity of hypoxic-ischemic thresholds in experimental animals. In: Lou HC (editor). *Brain Lesions in the Newborn*. Copenhagen, Munksgaard, 1994; 192: 445-451.
- 40-Duffy TE, Cavazzuti M, Cruz NF, Sokoloff I. Local cerebral glucose metabolism in newborn dogs: Effects of hypoxia and halothane anesthesia. *Ann Neurol* 1982 ; 11: 233 -306.
- 41-Myers RE. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 246-255.
- 42-Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95: 238-246.
- 43-Vannucci RC. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100: 1004-1009.
- 44-Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134: 527-530.
- 45-Bernert G, Siebental KV, Seidl R, Vanhole C, Devlieger H, Casver P. The effect of behavioural states on cerebral oxygenation during endotracheal suctioning of preterm babies. *Neuropediatric*. 1996; 28: 111-115.

- 46- Xia YX, Sameshima H, Ikeda T, Higo T, Ikenae T. Cerebral blood flow distribution and hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *J Obstet Gynecol Res* 2002; 28: 320-326.
- 47- 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.
- 48- Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 655-659.
- 49- Hill A. Neurological and neuromuscular disorders. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (editors). *Avery's Neonatology*. 6th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1384-1409.
- 50- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 695-705.
- 51- Allen MC, Capute AJ. Neonatal neurodevelopmental examination as a predictor of neuromotor outcome in premature infants. *Pediatrics* 1989; 83: 498-505.
- 52- Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the full-term newborn: Early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 671-680.
- 53- Eicke M, Briner J, Willi V, Vehlinger J, Boltshauser E. Symmetrical thalamic lesions in infants. *Arch Dis Child* 1992; 67: 15-22.
- 54- Ekert P, Perlman M, Steinlin M, Hao Y. Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. *J Pediatr* 1997; 131: 613-620.

- 55-Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics* 1996; 97: 456-459.
- 56-Goldberg RN, Cabal LA, Sinetra FR, Plajstek CE, Hodgman JE. Hyperammonemia associated with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1979; 64: 336-341.
- 57-Ilves P, Kiisk M, Soopold T, Talvik T. Serum total magnesium and ionized calcium concentrations in asphyxiated term newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2000; 89: 680-685.
- 58-Fernandez F, Verdu A, Quero J, Ferreios MC, Dalmler E, Roche ML, Lopes Martin V. Cerebral spinal fluid lactate levels in term infants with perinatal hypoxia. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 39-46.
- 59-Buonocore G, Perrone S, Gioia D, Gatti MG, Massafra C, Agosta R, Bracci R. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1500-1505.
- 60-Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, et al. Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 319-323.
- 61-Adhikari M, Moodley M, Desai PK. Cranial ultrasonography, CK-BB and neurological assessment as predictors of outcome in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13: 195-200.
- 62-Srivistava D. HAND proteins: Molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 11-18.

- 63- Holmes G, Rowe J, Hafford J Schmidt R, Testa M. Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1982; 53: 60-72.
- 64- Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of Neonatal Encephalopathy by Amplitude-integrated Electroencephalography . *Pediatrics*.1999; 103: 1263-1271.
- 65- Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, et al. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001; 107: 461-468.
- 66- Gaffney G, Squier MV, Johnson A, Flavell V, Sellers S. Clinical associations of perinatal ischaemic white matter injury. *Arch Dis Child* 1994; 70: 101-110.
- 67- Cornette LG, Tanner SF, Ramenghi LA, Miall LS, Childs AM, Arthur RJ et al. Magnetic resonance imaging of the infant brain: Anatomical characteristics and clinical significance of punctate lesions. *Arch Dis Child* 2002; 86: 171–177.
- 68- Baenziger O, Martin E, Steinlin M, Good M, Largo R, Burger R, et al. Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia: A prospective MRI study. *Neuroradiology* 1993; 35: 437-444.
- 69- Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system. II. Lesions associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1991; 87: 431-438.
- 70- Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards



- Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society *Neurology* 2002; 58: 1726–1738.
- 71- Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 1998; 132: 345-348.
- 72- Cockburn F, Daniel SS, Dawes GS, James LS, Myers RE, Nienann W, et al. The effect of pentobarbital anesthesia on resuscitation and brain damage in fetal rhesus monkeys asphyxiated on delivery. *J Pediatr* 1969; 75: 281-291.
- 73- Van Bel F, Shadid M, Moison RMW, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics* 1998; 101: 184-193.
- 74- Sheardown MJ, Suzdak PD, Nordholm L. AMPA, but not NMDA, receptor antagonism is neuroprotective in gerbil global ischemia, even when delayed 24 hours. *Eur J Pharmacol* 1993; 236: 347-354.
- 75- Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, papathoma E, Barnett D. The use of a calcium-channel blocker, nicardipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 567-574.
- 76- Nagdyman N, Komen W, Ko HK. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatric Res.* 2004; 49: 502-506.
- 77- Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998; 102: 1098-1106.
- 78- Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, Cowan F, Renowden S, Edwards AD, Thoresen M. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in

- neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005; 111: 1001-1006.
- 79- Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 111-116.
- 80- Vannucci RC. Hypoxia-Ischemia: Clinical Aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ (editors). *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 6th Ed. St. Louis, Mosby, 1998: 877-899.
- 81- Goddard-Finegold J, Mizrahi EM, Lee RT. The Newborn Nervous System. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (editors). *Avery's Neonatology*. 6th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 838-891.
- 82- Painter MJ, Depp R, O'Donoghue PD. Fetal heart rate patterns and the development in the first year of life. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 271-207.
- 83- Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Covan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Early and late magnetic imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child* 1996 ; 75: 145-151.
- 84- Wertheim D, Mercuri E, Faundez JC, Rutherford M, Acolet D, Dubowitz L. Prognostic value of continuous electroencephalographic recording in full term infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1994; 71: 97-102.
- 85- Cady EB. Magnetic resonance spectroscopy in neonatal hypoxic-ischemic insults. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 145-149.

- 86- Talvik T, Haldre S, Soot A, Hamarik M, Piirsoo A, Mikelsaar AV. Creatine kinase isoenzyme BB concentrations in cerebrospinal fluid in asphyxiated preterm neonates. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1183-1187.
- 87- Nagdyman N, Grimmer I, Schols T, Muller C, Obladen M. Predictive Value of Brain-Specific Proteins in Serum for Neurodevelopmental Outcome after Birth Asphyxia. *Pediatric Res* 2003; 54: 270-275 .
- 88- Vasily VI, Gordon AJ, Gruenstein E, Dimlich RW. Characterization of S-100b Binding Epitopes. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology* 1995; 270: 14651-14658.
- 89- Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 70: 95-100.
- 90- Shirasaki Y, Edo N, Sato T. Serum S-100b protein as a biomarker for the assessment of neuroprotectant. *Brain Res* 2004; 102: 159-166.
- 91- Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatr* 2002; 73: 542-546.
- 92- Turker G, Babaoglu K, Gokalp AS, Sarpen N, Zengin E, Arisoy AE. Cord Blood Cardiac Troponin I as an Early Predictor of Short-Term Outcome in Perinatal Hypoxia. *Biology of the Neonate* 2004; 86: 131-137.
- 93- Andres RL, Saude G, Gilstrap LC, Wilkins I, Within A, Zlatnik F, Hankins GV. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 867-871.

- 94- Maschmann J erb, Heinemann MK, Ziemer G, Speer CP. Evaluation of patern s100 serum concentrations in healty newborns and seven newborns with perinatal acidosis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 553-555.
- 95- Worley G, Lipman B, Gewollo IH, Gren JA, Schmechel DE, Roe CR, Gross SJ. Creatine kinase brain isoenzyme; relationship of cerebrospinal fluid concentration to the neurologic condition of newborn and cellular localization in the human brain. *Pediatrics* 1985; 76: 15-21.
- 96- Sweet DG, Bell AH, Mcluge G, Wallace IJ, Shields MD. Comparison between creatine kinase brain isoenzyme (CKBB) activity and Sarnat score for prediction of adverse outcome following perinatal asphyxia. *J Perinatol Med* 1999; 27: 478-483.
- 97- Trevisanute D, Picco G, Golin R, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, Zanardo V. Cardiac troponin T in asphyxiated neonates. *Biol neonate* 2006; 89: 190-193.
- 98- Turker G, Babaoglu K, Duman C, Gokalp A, Zengin E, Arisoy AE. The effect of blood gas and Apgar score on cord blood cardiav troponin I. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 315-319.
- 99- Guneş T, Ozluk MA, Koklu SM, Narin N, Koklu E. Troponin T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1638-1643.
- 100- Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, Cheah FC, Fadzil Yİ, Abdul-Aziz BB, İsmail Z. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiared term infants during the first 48 h of life. *J Pediatr Child Health* 2005; 41: 331-337.

- 101- Cabanas F, Pellicar A, Peres-Higuera A, Garcia-Alix A, Roche C, Quero J. Ultrasonographic findings in thalamus and basal ganglia in term asphyxiated infants. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 211-215.
- 102- Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, Pieri R, Cioni G. Constantly discontinuous EEG patterns in full term neonates with HIE. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1510-1515.
- 103- Selton D, Andre M. Prognosis of HIE in full term newborns value of neonatal EEG. *Neuropediatrics* 1997; 28: 276-280.
- 104- Barkovich AJ, Westmark K, Partidge C, Sola A, Ferniero DM. Perinatal asphyxia : MR findings in the first 10 days. *J Pediatr* 1998; 132: 345-348.
- 105- Yudkin PL, Johnson A, Clouer LM, Murphy KW. Clustering of perinatal markers of birth asphyxia and outcome at age five years. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 505-506.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Bolu ili Gerede ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi burada tamamladım.1992-1998 yılları arası İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde eğitim gördüm. 1998-2002 yılları arasında Bolu ilinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bilim dalında asistan olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim. Evli ve 2 çocuk babasıyım.

## GÖNÜLLÜ OLARAK ÇALIŞMAYA KATILMA FORMU

Yapılacak çalışma konusunda (protein S100B, CKBB, Troponinler, Transfontanel USG, EEG, MRG) tarafıma bilgi verildi. Çalışmaya herhangi bir etki altında kalmadan gönüllü olarak katılmayı ve aynı amaçla doğacak bebeğimden kan örneği alınmasını ve gerekli olan radyolojik tetkiklerin yapılmasını kabul ediyorum.

Hastanın Adı :

Soyadı :

Tlf :

Protokol No :

Annenin adı-soyadı

İmzası

Babanın adı-soyadı

İmzası