

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ YENİDOĞANLARDA İSKEMİ  
MODİFİYE ALBÜMİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. İlknur NAMAL**

**TRABZON - 2011**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ YENİDOĞANLARDA İSKEMİ  
MODİFİYE ALBÜMİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. İlknur NAMAL**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Yakup ASLAN**

**TRABZON - 2011**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Perinatal Hipoksi/Asfiksi ve Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanımı .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. İnsidans .....	4
2.1.3. Etiyoloji .....	4
2.1.3.1. Perinatal hipoksi/asfiksi ile ilişkili risk faktörleri .....	4
2.1.4. Patofizyoloji .....	6
2.1.5. Nöropatoloji ve Klinik Yansımaları .....	8
2.1.6. Klinik Bulgular .....	9
2.1.6.1. Doğumdan Sonraki İlk 12 Saatlik Dönem .....	10
2.1.6.2. Doğumdan Sonraki 12-24 Saatlik Dönem .....	10
2.1.6.3. Doğumdan Sonraki 24-72 Saatlik Dönem .....	10
2.1.6.4. Doğumdan 72 Saatten Sonraki Dönem .....	11
2.1.7. Tanı .....	13
2.1.7.1 Apgar Skorlaması .....	13
2.1.7.2. Biyokimyasal ve Metabolik Testler .....	14
2.1.7.3. EEG .....	15
2.1.7.4. Transfontanel Ultrasonografi .....	15
2.1.7.5. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi .....	16
2.1.7.6. Kranial MRG .....	16
2.1.7.7. Teknesyum Scan ve SPECT .....	17
2.1.7.8. Uyarılmış Potansiyeller .....	17
2.1.8. Ayırıcı Tanı .....	17

2.1.9. Prognoz .....	17
2.2. İskemi Modifiye Albümin .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. İstatistiksel İncelemeler .....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
7. ÖZET.....	56
8. SUMMARY.....	57
9. KAYNAKLAR .....	58

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Hipoksik İskemik Ensefalopati’de Beynin Patolojik Görünümü .....	8
Tablo 2. Nöropatolojik Lezyonların Lokalizasyonu ve Kısa-Uzun Dönemdeki Etkileri.....	9
Tablo 3. HİE’nin Klinik Evrelemesi (Modifiye Sarnat & Sarnat Evrelemesi).....	11
Tablo 4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri [Ortalama±SD (min-mak)] .....	29
Tablo 5. HİE Evrelerine Göre Olguların Demografik Özellikleri [Ortalama±SD (min-mak)] .....	30
Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Grubu Vakalarında Belirlenen Apgar Skoru ve Kord Kanından Ölçülen Laboratuvar Değerleri [Ortalama±SD (min-mak)] .....	31
Tablo 7. HİE Evrelerine Göre Çalışma ve Kontrol Gruplarında Belirlenen Apgar Skorları ve Kord Kanından Ölçülen Laboratuvar Değerleri [Ortalama±SD (min-mak)].....	32
Tablo 8. Çalışma ve Kontrol Grubu Vakalarında Farklı Zamanlarda Ölçülen İMA Düzeyleri (Ortalama±SD).....	33
Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri (Ortalama±SD) .....	34
Tablo 10. Çalışma ve Kontrol Grubunda Gebelik Yaşına Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri [Ortalama±SD (min-mak)].....	34
Tablo 11. Çalışma ve Kontrol Grubunda Doğum Şekline Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri (Ortalama±SD) .....	35
Tablo 12. Çalışma ve Kontrol Grubunda Doğum Ağırlığına Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri [Ortalama±SD (min-mak)].....	35
Tablo 13. İMA Düzeylerinin HİE Evrelerine Göre Dağılımı (Ortalama±SD) .....	36
Tablo 14. HİE’li Hastalarda EEG Bulgularına Göre İMA Değeri (Ortalama±SD) .....	38
Tablo 15. Çalışma Grubu Vakalarında Kranial MRG ve EEG’ si Normal Olan ve Olmayan Vakaların Ölçülen İMA Düzeyleri (Ortalama±SD) .....	39
Tablo 16. HİE Evrelerine Göre Mortalite Oranları .....	39
Tablo 17. Çalışma Grubunda Exitus Olan ve Yaşayan Vakaların Başlangıç İMA Düzeyleri (Ortalama±SD) .....	40

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Normal İnsan Serum Albüminin Biyokimyasal Yapısı .....	19
Şekil 2. Serbest Radikal Oluşumu .....	21
Şekil 3. İMA'nın Oluşum Mekanizması.....	22
Şekil 4. Çalışma ve Kontrol Grubunda Ölçülen İMA Değerlerinin Zamana Göre Değişimi .....	33
Şekil 5. Hipoksik İskemik Ensefalopati Evrelerine Göre Ölçülen İMA Değerlerinin Zamana Göre Değişimi.....	36
Şekil 6. Çalışma Grubunun İMA Düzeyleri ile albümin Düzeyleri Arasındaki İlişki .....	37

## KISALTMALAR

<b>ABSU</b>	: Absorbans Ünitesi
<b>ACB</b>	: Albümin Kobalt Bağlama Testi “ <i>Albumin Cobalt Binding Test</i> ”
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BAER</b>	: Uyarılmış İşitsel Beyin Potansiyelleri “ <i>Auditory Evoked Response</i> ”
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>BGTH</b>	: Bazal Ganglion ve Talamus Hasarı
<b>BOS</b>	: Beyin Omirilik Sıvısı
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz “ <i>Creatine Kinase</i> ”
<b>CKBB</b>	: Kreatin Kinaz Beyin İzoenzimi “ <i>Creatine Kinase Brain Band</i> ”
<b>Co</b>	: Kobalt “ <i>Cobalt</i> ”
<b>C/S</b>	: Sezeryan Seksio “ <i>Caesarean Section</i> ”
<b>Cu</b>	: Bakır “ <i>Cupric</i> ”
<b>DİK</b>	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
<b>DTT</b>	: Dithiothreitol
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>GABA</b>	: Gamma Amino Butirik Asit
<b>HİE</b>	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>İMA</b>	: İskemi Modifiye Albümin
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>Ni</b>	: Nikel
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süper Oksit Anyonu
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PVL</b>	: Periventriküler Lökomalazi

- SPECT** : Single-Photon Emission Tomography  
**SOR** : Serbest Oksijen Radikalleri  
**TFUSG** : Transfontanel Ultrasonografi  
**VEP** : Görsel Uyarılmış Potansiyeller “*Visual Evoked Potentials*”



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal hipoksi/asfiksi, perinatal dönemde doku zedelenmesine yol açacak düzeyde doku oksijenasyonunun bozulması (hipoksi-iskemi) ile sonuçlanan hipoksemi ve hiperkapninin birlikte olması durumudur (1). Perinatal asfiksinin neden olduğu beyin hasarı hem erken doğmuş hem de zamanında doğmuş bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedenidir. Beyin hasarı yapan nedenler arasında kanama, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar bulunmasına karşın en önemli neden hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) (2). Hipoksik iskemik ensefalopati, fetus ve yenidoğan bebekte, plental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesi olarak tanımlanabilir (1).

Hipoksik iskemik ensefalopati; çocuklarda konvülsiyon, mental retardasyon, serebral palsy ve diğer birçok nörolojik defisite neden olabilen bir durumdur. Günümüzde hala nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (3).

Son 20 yılda, riskli fetüsü belirlemek üzere geliştirilen antepartum/intrapartum monitorizasyon teknikleri ve uygulanan canlandırma yöntemlerine rağmen, gelişmiş ülkelerde bile doğan bebeklerin yaklaşık 2-5:1000'inde perinatal hipoksi/asfiksi sonucu beyin zedelenmesi gelişmekte ve bu bebeklerin %20-40'ında belirgin nörolojik sekeller ve gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır (4). Türkiye'de Türk Neonatoloji Derneği tarafından 1999 yılında yapılan perinatal mortalite çalışmasında perinatal ölümlerin %11'inin perinatal hipoksi/asfiksiye bağlı olduğu tespit edilmiştir (5).

Perinatal hipoksi/asfiksi, büyük ölçüde önlenabilir bir durumdur. Sık doğumların önlendiği, nitelikli antenatal bakımın sağlandığı, riskli gebeliklerin yakın izleme alındığı, doğumların uygun koşullarda yaptırıldığı ve gerektiğinde yenidoğan bebeğin etkin olarak canlandırıldığı toplumlarda perinatal hipoksi/asfiksi sıklığı önemli derecede azalmıştır (6).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, perinatal hipoksi/asfiksi tanısının doğru ve erken dönemde konulması ve prognozunun doğru tahmin edilmesinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Böylece erken dönemde uygulanacak tedavi ve rehabilitasyon çalışmaları ile, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkündür.

Maalesef, tüm teknolojik gelişmelere rağmen perinatal hipoksi/asfiksi ve HİE'nin tanısı ve derecelendirilmesinde kullanılabilecek etkin bir belirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle değişik biyokimyasal ve görüntüleme yöntem ve parametreleri üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu çalışmada, iskemi modifiye albüminin (İMA) HİE tanısında alternatif bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. Bu amaçla, HİE'li yenidoğanların kord kanı ve doğum sonrası kan örneklerinden İMA düzeyleri ölçülmüş ve diğer parametrelerle karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Perinatal Hipoksi/Asfiksi ve Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanımı

Arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalden düşük olması, yani oksijenin kısmi yokluğu **hipoksemi**, oksijenin tam olarak yokluğu **anoksi/asfiksi**, hücrelere veya organlara giden kan akımının normal doku fonksiyonlarını sağlamak için yetersiz kalması ise **iskemi** olarak tanımlanır (2).

**Perinatal hipoksi/asfiksi**; fetal veya neonatal gaz alışverişini bozan koşulların yol açtığı, hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği patolojik bir durumdur. Asfiksi sonucunda dokulara oksijen iletimi bozulmakta, perfüzyonun da bozulması ile hipoksik-iskemik hasar oluşmaktadır (1).

Asfiksiye bağlı hasarın en önemlisi beyinde görülmekte ve sonuçta HİE gelişmektedir. **HİE**; beyin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvülsiyon ile karakterize bir sendromdur.

#### 2.1.1. Tarihçe

İlk kez 1862 yılında J.W. Little (7) tarafından yapılan çalışmalarda anormal perinatal olaylarla, bunu izleyen nörolojik bozukluklar ve serebral hasar arasında ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir. Takip eden yıllarda değişik bilim adamları tarafından prenatal (Freud 1898, Collier 1923) ve perinatal olaylar (Crotr ve Paine 1959) üzerine çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır.

Sarnat&Sarnat'ın 1976 yılında yaptığı çalışmalar, perinatal hipoksi/asfiksi tanımlaması ve HİE evrelendirmesinde çok önemli bir dönüm noktası olmuştur. 1980'li yıllarda Hill ve Volpe'nin fizyopatoloji ve nöropatoloji üzerinde yaptığı çalışmalarla günümüzdeki yeni tedavi denemelerine kadar gelinmiştir (7).

### 2.1.2. İnsidans

Perinatal hipoksi/asfiksi insidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak değişmekle birlikte, Kanada'da 1000 canlı doğumda 15 (12), İtalya'da 1-2 saptanmış, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise bu oran %60 olarak bulunmuştur (8).

Hipoksik iskemik ensefalopati sıklığı 3.7/1000 canlı doğum, HİE'ye bağlı ölüm ve ciddi nörolojik bozukluk sıklığı ise 0.2-1.3/1000 olarak rapor edilmiştir (9).

### 2.1.3. Etiyoloji

Perinatal hipoksi/asfiksi nedenleri antepartum, intrapartum ve postpartum nedenler olarak ayrılabilir. Bunların sıklığını sayısal olarak ifade etmek zordur. Bu konuda çeşitli kaynaklarda farklı oranlar verilmekle birlikte, genel olarak bakıldığında asfiksiye bağlı hasarların %50'sinin antepartum, %40'ının intrapartum, %10'unun ise postpartum nedenlere bağlı olarak geliştiği söylenebilir (10).

#### 2.1.3.1. Perinatal hipoksi/asfiksi ile ilişkili risk faktörleri

##### *A-Antepartum faktörler*

- Maternal diabet
- Kronik hipertansiyon
- Gebelik toksemisi
- Kardiovasküler hastalık
- Kollojen vasküler hastalık
- Konvülsif hastalık
- Multiple gestasyon
- Yaşlı primiparite
- Servikal yetmezlik
- Rh sensitizasyonu, anemi
- İkinci veya üçüncü trimesterde kanama
- Fetal veye bebek ölüm öyküsü
- Maternal enfeksiyon (idrar yolu enfeksiyonu, TORCH grubu enfeksiyonlar)
- İlaç tedavisi (Lityum, magnezyum, adrenerjik blokerler)

- Alkol ve narkotik alışkanlığı (uterin damarlarda vazokonstriksiyon)

### ***B-İnapartum faktörler***

- Prematür doğum
- Hızlı doğum
- Uzamış doğum (özellikle ikinci evrenin uzaması)
- Müdehaleli doğum (forceps, vakum uygulaması)
- Anormal prezentasyon
- Bozuk fetal kalp paterni
- Fetal distrese bağlı sezaryen seksio (C/S)
- Erken membran rüptürü
- Kötü kokulu amniyotik sıvı
- Mekonyum ile boyalı amniyotik sıvı
- Ablasyo plasenta
- Plasenta previa
- Kord prolapsusu
- Anneye narkotik verilmesi
- Uterusun yetersiz relaksasyonu, aşırı oksitosin salınımı ve sonucunda uterin kontraksiyon nedeni ile plental beslenmenin bozulması
- Maternal kanın yetersiz oksijenizasyonuna yol açan nedenler (anestezi sırasında yetersiz hipoventilasyon gibi)

### ***C-Postpartum faktörler***

- Ağır anemi (hemolitik hastalık veya şiddetli kanamaya bağlı)
- Doğumsal kalp hastalığı (Fallot tetralojisi, patent ductus arteriosus, pulmoner stenoz, triküspit atrezisi, damar transpozisyonu)
- Solunum yetmezliği (hiyalen membran hastalığı, yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, aspirasyon sendromu, anesteziye bağlı serebral hasar)
- Kardiovasküler kollaps (masif kan kaybı, sepsis ve adrenal kanamaya bağlı)
- Tekrarlayan apne nöbetleri
- Konjenital anomaliler

#### 2.1.4. Patofizyoloji

Perinatal hipoksi/asfiksi patofizyolojisinde primer olay, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeni ile pulmoner düzeyde ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasıdır. Sonuçta oksijen (O<sub>2</sub>) ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) değişimi bozulmakta, hipoksemi, hiperkapni ve asidoz gelişmektedir (11).

Oksijen kaynağı azalan beyin kendini korumak amacı ile metabolik hızını düşürerek, ısısını azaltmaya çalışır ve gamma amino butirik asit (GABA) ve glisin gibi lokal nörotransmitterler salmaya başlar. Yenidoğanın maruz kaldığı hipoksik durumun düzeltilmesi ile beyinde yeniden normal dolaşım başladığında beyin aldığı oksijen miktarı normal düzeylere gelir. Ancak, hipoksi nedeni ile zedelenen hücrelerde bu kez oksijen radikallerinin yol açtığı zedelenme başlar. Buna "**reperfüzyon zedelenmesi**" veya "**nöronal zedelenmenin gecikmiş fazı**" adı verilir.

Reperfüzyon zedelenmesi 6-24 saatte başlar ve 24-48 saat kadar devam eder. Beyin ödemi ve nöron ölümü, yani apoptoz ile karakterizedir. Beyinde oluşan toplam hasarın büyüklüğü ve yaygınlığı, ilk zedelenme ve reperfüzyon zedelenmesinin şiddetine bağlıdır.

Hipoksi-iskemi akson uçlarında uyarıcı aminoasit 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 prostaglandin, 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 nörotoksitesi, serbest radikal oluşumları, kalsiyum akımı ve lipid peroksidasyonunun birlikte etkisi ile yapısal hücre bileşenlerinde bozulma ve sonuçta hücre ölümü meydana gelir (12).

Fetal hipoksinin geliştiği ilk dakikalarda kalp atım hızında yavaşlama, kalp atım gücünde azalma, tansiyon düşüklüğü, ciddi metabolik ve solunumsal asidoz gelişir. Bu olaya fetüsün yanıtı; duktus venozus, duktus arteriozus ve foramen ovaledeki akım miktarını artırarak akciğer, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistemden beyin, kalp ve adrenal bezlere giden kan akımını sabit tutmak şeklindedir (2,13).

Hipoksi-iskemiye maruz kalan organlarda çok ciddi gelişim baskılanması vardır. Erken dönemde artmış kapiller geçirgenliğe bağlı sıvı sızıntısı, endotelyal hücre şişmesi, koagülasyon nekrozu ve hücre ölümü oluşur. Bu durum perikardiyum, plevra, timus, kalp, adrenal ve menikslerde peteşiyel kanamalara yol açar. Uzamış intrauterin hipoksi, periventriküler lökomalazi (PVL) ve akciğer damar direncinde azalmaya zemin hazırlar (2,14).

Beyin metabolizmasının bozulması ile beyin biyoenerjisinde azalma, koma ve stupor gibi klinik durumların gelişmesi ve elektroensefalogram (EEG)'da voltaj baskılanmasından izoelektrik hatta kaymalara kadar varan değişiklikler oluşur (15).

Anaerobik glikoliz vücudun hipoksiye verdiği bir metabolik yanıttır. Hipoksi sırasında oluşan oksijen azalması beyin kan akımının düzenlenmesini etkiler ve metabolik asidoz gelişir. Bu olaylar HİE'nin temelini oluşturur. Böylece hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperemone mi ve asidoz gibi değişik metabolik sonuçlar ortaya çıkar (16).

Çocuk ve erişkinlerde hipoksi kısa sürede önemli beyin hasarına yol açmasına karşın yenidoğanlarda durum daha farklı seyreder. Yenidoğan beyni hipoksiye daha dirençli olduğundan hasar gelişme süreci uzamaktadır (17). Yapılan deneysel çalışmalar, parsiyel oksijen basıncının 15 mmHg altına düştüğü durumlarda bile kardiyovasküler sistem fonksiyonlarının en az bir saat devam ettiğini göstermiştir (18). Sistemik hipoksi ve serebral iskeminin fetüste beyin hasarına yol açtığı konusunda fikir ayrılığı yoktur. Maymun fetüslerinde yapılan deneysel çalışmalarda, uterin damarların akımı abdominal aorta üzerinden engellenerek birinci ve üçüncü saatlerde asfiksi oluşturulmuş ve başlıca hasarın serebral hemisferlerde olduğu gösterilmiştir. Başlangıç lezyonları; kortikal gri cevherde atrofi, beyaz cevherde nekroz ve bazal ganglionlarda hasardır. Bu lezyonlar perinatal dönem boyunca yaşayan hipoksik iskemik ensefalopatili infantlarda da gösterilmiştir (19).

**Tablo 1. Hipoksik İskemik Ensefalopati’de Beynin Patolojik Görünümü**

	<b>HİPOKSEMİ</b>	<b>İSKEMİ</b>
Beyine glukoz akımı	Artar	Azalı
Glikojenoliz	Artar	Artar
Glikoliz	Artar	Artar
Beyin glukoz kullanımı	Azalı	Azalı
Laktat ve hidrojen	Artar	Dokularda asidoz
Fosfokreatinin	Azalı	Azalı
Oksidatif fosforilasyon	Azalı	ATP Azalı

### **2.1.5. Nöropatoloji ve Klinik Yansımaları**

Perinatal hipoksik-iskemik uyarı neticesinde oluşan hasarın niteliğini primer olarak iki faktör etkilemektedir (16):

1. Gestasyon yaş-hasar anındaki beyin matürasyon düzeyi
2. Hipoksik-iskemik uyarının süresi ve ağırlık derecesi

Hipoksik-iskemik uyarı, farklı gestasyon yaşlarında, farklı yerleşimlerde farklı lezyonlara yol açmaktadır. Uyarıya maruz kalma anındaki miyelinizasyon durumu ve metabolik aktivitenin bu farklılığa yol açtığı öne sürülmektedir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) tekniği kullanılarak yapılan çalışmalar, term yenidoğanlarda en yüksek metabolik aktivitenin talamus, bazal ganglionlar ve serebral korteksin primer sensorimotor alanlarında, preterm yenidoğanlarda ise periventriküler alan ve subkortikal beyaz cevherde yoğunlaştığını ortaya koymaktadır (17).

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

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

#### **Prematür yenidoğanlarda daha sık görülen lezyonlar:**

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



**Tablo 2. Nöropatolojik Lezyonların Lokalizasyonu ve Kısa-Uzun Dönemdeki Etkileri**

<b>NÖROPATOLOJİK LEZYON</b>	<b>LOKALİZASYON</b>	<b>KISA DÖNEM ETKİLERİ</b>	<b>KISA DÖNEM ETKİLERİ</b>
Selektif nöronal nekroz	Serebral korteks, talamus, retiküler formasyon	Bilinç kaybı, konvülsiyon, hipotoni	Entelektüel kayıp, spastik kuadriparazi, ataksi
Status Marmoratus	Bazal ganglion, serebral korteks	Bilinmiyor	Koreatetoz spastik kuadriparezi, entelektüel kayıp
Parasagittal Hasar (Termde)	Parasagittal serebral korteks, subkortikal ak madde (ulegria)	Omuz kavşağı, üst ekstremitede hipotoni	Spastik kuadriparazi, entelektüel kayıp
Periventriküler lökomalasi (preterm)	Periventriküler ak madde	Alt ekstremitede hipotoni	Spastik dipleji, görme kaybı, entelektüel kayıp
Fokal, Multifokal serebral hasar	Serebral korteks, subkortikal ak madde	Hemiparezi, fokal konvülsiyon	Spastik hemiparezi, fokal konvülsiyon, entelektüel kayıp

### 2.1.6. Klinik Bulgular

Kronik fetal hipoksi klinik olarak her zaman tanınmayabilir. Fetal hipoksinin erken dönem bulgusu vasküler direnç artışı, uzun dönem bulgusu ise intrauterin gelişme geriliği olabilir. Kalp hızında yavaşlama, değişken ve geç tip deselerasyon paterni görülebilir (2).

İntrapartum serebral hipoksinin işaretleri şunlardır (20):

- 1) Umbilikal kord kanında şiddetli metabolik asidemi:  $\text{pH} \leq 7.00$
- 2) 5. dakika Apgar skorunun düşüklüğü ( $<5$ )
- 3) Fetal distress belirtileri (anormal fetal kalp atımı, mekonyum aspirasyonu)
- 4) Doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde konvülsiyon geçirilmesi.

Her yenidoğan bebekte doğar doğmaz klinik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu değerlendirmenin amacı; acil girişim veya özel bakım gerektiren bir durum olup olmadığının belirlenmesi, majör veya minör bir anatomik anomali varlığının saptanması, daha sonraki muayeneye esas oluşturacak bulguların kaydedilmesidir.

Perinatal hipoksi-asfiksi sonrasında gelişen klinik bulgular; asfiksiniin şiddeti, süresi, nörolojik tutulumun şiddeti ve yeri, diğer sistemlerin etkilenme dereceleri, infantın gestasyon yaşı ile ilişkilidir.

Term infantlarda asfiksiyi takiben görülen santral sinir sisteminin primer bulguları konvülsiyon, apne ve solunum arrestini içeren anormal solunum paterni, huzursuzluk, postür ve hareket bozuklukları, anormal okülomotor ve pupiller cevap, yaygın hipotoni ve ön fontanel kabarıklığıdır. Hastalarda yaşamın ilk günlerinde kuvöz ihtiyacı, beslenme problemleri, emme güçlüğü ve solunum zorluğu olabilir (21). Volpe (1) doğum sonrası HİE sürecinin 12'şer saatlik dilimler şeklinde incelenmesini önermektedir. Bu saat dilimleri şöyle özetlenebilir:

#### **2.1.6.1. Doğumdan Sonraki İlk 12 Saatlik Dönem**

Etkilenmiş yenidoğan stupor veya koma halindedir, periyodik solunum veya düzensiz solunum hareketleri vardır. Daha ağır etkilenmiş bebeklerde hipoventilasyon veya solunum yetmezliği vardır. Işığa pupil yanıtı normaldir ve spontan göz hareketleri vardır. Bebekler bu dönemde hipotoniktir, ağır asfiksiye uğramış bebeklerin %50-60'ında ilk 6-12 saat içinde konvülsiyon görülür (1,22,23,24).

#### **2.1.6.2. Doğumdan Sonraki 12-24 Saatlik Dönem**

Bilinç durumunun artması beklenir. Canlanma ile beraber konvülsiyonlar, apne nöbetleri (%50), huzursuzluk ve titreme benzeri klinik belirtiler artar. İnfantta genel bir hiperirritabilite mevcuttur. Perinatal hipoksi-asfiksiden etkilenen infantların %15-20'sinde konvülsiyonlar bu dönemde başlar ve status epileptikus gelişebilir. Term bebeklerde daha çok omuz kalça kuşağında, prematürlerde alt ekstremitelerde güçsüzlük vardır (1,22,25 ).

#### **2.1.6.3. Doğumdan Sonraki 24-72 Saatlik Dönem**

Beyin ve beyin sapı fonksiyonları 24. saatten sonra giderek bozular. Ağır derecede etkilenmiş bebekler stupor ve koma halindedir (26). Sıklıkla düzensiz solunum döneminden sonra solunum durması gerçekleşir, pupil refleksi ve okülosefalik refleksi alınamaz. Bu dönemde ölümler siktir, ölen prematür bebeklerin çoğunda intraventriküler

kanama vardır, term bebeklerin ise bir kısmında belirgin kanama varken, bir kısmında kafa içi basınç artışı bulguları vardır (1,22,25 ).

#### 2.1.6.4. Doğumdan 72 Saatten Sonraki Dönem

Eğer infant 72 saat boyunca hayatta kaldıysa izleyen gün ve haftalar içinde klinik tablo giderek düzelir. Şuur düzeyinde iyileşme olmasına rağmen tam açılmaz ve hafif bir stupor hali devam eder. Ağız ve dil hareketleri belirebilir. Emme ve yutmada anormallik olması nedeni ile beslenme sorunları vardır, ekstremiteler genelde hipotoniktir. Kranial sinirlerin (5,8,9,10 ve 12. sinirler) uyardıkları kaslarda koordinasyon ve kuvvet kaybı vardır. Bazal ganglion tutulumu olan hastalarda tonus artışı belirgin olmasına karşın çoğu hastada ekstremitelerde yaygın tonus azalması vardır (1,22 ).

Hipoksik iskemik ensefalopatide klinik bulgular günlerce veya haftalarca devam edebilir. Hipoksik iskemik ensefalopatide klinik sınıflamaya göre kliniğin ağırlığına karar verilebilmektedir. Asfiktik yenidoğanlarda yaşamın ilk 72 saatinde bazı nörolojik bulgular gelişir. İlk defa 1976 yılında Sarnat kardeşler tarafından tanımlanan bu klinik nörolojik durum, diğer araştırmacılar tarafından gözden geçirildikten sonra asfiktik yenidoğanların başlangıçta değerlendirilmesinde ve prognoz tahmin edilmesinde yardımcı olabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır (21,22,24). Bu nedenle günümüzde HİE'nin evrelendirilmesinde modifiye Sarnat ve Sarnat evrelemesi kullanılmaktadır. Buna göre HİE hafif, orta ve ağır ensefalopati olarak üç evrede değerlendirilmektedir.

**Tablo 3. HİE'nin Klinik Evrelemesi (Modifiye Sarnat & Sarnat Evrelemesi)**

Bulgular	Evre I	Evre II	Evre III
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Myoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Kuvvetli	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriazis	Myozis	Yetersiz ışık refleksi
Nöbet	Yok	Sık	Sık
EEG	Normal	Düşük voltajlı	Burst supresyonu
Kalp hızı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Semptom süresi	24 saatin altında	24 saat-14 gün	Günler veya haftalar

Perinatal hipoksi/asfikside nörolojik gelişim bozukluklarına ek olarak sistemik

komplasyonlar da sıklıkla gelişir (27):

**Merkezi Sinir Sistemi:** HİE, beyin kanaması, beyin ödemi ve konvülsiyonlar görülebilir. Konvülsiyonlar genelde 6-12 saat sonra ortaya çıkar ve her zaman hayatın ilk günü içinde görülür. Orta ve ağır perinatal asfikside konvülsiyon sıklıkla gelişir. Yenidoğan konvülsiyonları yenidoğan döneminde oluşan nörolojik hastalıkların en sık görülen ve en özellikli bulgularındandır (27).

**Solunum Sistemi:** Pulmoner vasküler dirençte artmaya bağlı persistan fetal dolaşım, pulmoner ödem ve pulmoner kanama gelişebilir. Mekonyum aspirasyon sendromu ve sürfaktan yapımının inhibisyonuna bağlı respiratuar distres sendromu gelişebilir (28).

**Kardiovasküler Sistem:** Myokard iskemisine bağlı konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon ve ritim bozukluğu ve kardiyojenik şok görülebilir. Kardiak tutulum hastaların yaklaşık %29'unda görülür. Geçici myokardial iske mi ile ilişkili olarak mitral yetmezlik ve triküs pit yetmezliği de perinatal asfikside olgularda bildirilmiştir (29).

**Genitoüriner sistem:** Asfiksiye bağlı vazokonstriksiyonu takiben renal kanlanma azalır ve sekonder akut tübüler nekroz ve/veya kortikal veya medüller lezyonlar ve sonuçta böbrek yetmezliği görülebilir. Üre ve kreatinin değerleri genelde yükselmiştir, hematüri ve renal ven trombozu görülebilir (30).

**Gastrointestinal sistem:** Karaciğerde asfiksiye bağlı hepatosit kaybı olur ve ilk 3-4 günde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri yükselir. Hipoglisemi, hiperamonemi ve koagülasyon testlerinde uzama görülebilir. Safra kesesindeki distansiyona bağlı kolestatik sarılık ve barsak iskemisine bağlı nekrotizan enterokolit gelişebilir (28).

**Hematolojik Sistem:** K vitaminine cevap vermeyen dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) gelişebilir, trombositlerin dolaşımdaki ömrünün kısılması ve kemik iliğinde yapımının azalmasına bağlı olarak trombositopeni gelişebilir (28,30).

**Metabolik Sistem:** Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi [uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu ve/veya serebral tuz kaybına bağlı olarak] ve hiperamonemi sık görülen metabolik değişikliklerdir. Ayrıca serumda ürik asit ve ksantin türevleri artar.

**Endokrin Sistem:** Asfiksiye cevap olarak katekolamin, glukokortikoid, renin, vazopressin ve eritropoetin sentezinde artış olur. Ağır asfikside adrenal bezlerde kanama da olabilir.

### 2.1.7. Tanı

Ensefalopatili term bebeklerin yaklaşık olarak %15-20'sinde serebral palsi, gelişme geriliği, mental retardasyon ve görme bozukluğu gibi kalıcı nörolojik sekeller gelişir (1,31). Bu nedenle perinatal hipoksi-iskeminin erken tanısı; akut iskeminin giderilmesi, etkilerinin azaltılması ve buna bağlı olarak kalıcı beyin hasarının en aza indirgenmesi, bazen de tamamen önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Zira son yıllarda asfiktik yenidoğanların erken tanı ve tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmış ve halen de bazı çalışmalar yürütülmektedir. Hipoksik iskemik ensefalopatinin tanısı temel olarak ayrıntılı hikâye ve nörolojik muayeneye dayanır. Doğum öncesi, gebelik ve doğum sürecinin öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanır. Fetal kalp monitarizasyon sonuçları, varsa kord kan gazı bulguları, bebeğin 1. 5. 10. ve 20. dakikadaki Apgar skoru, doğumu takiben kan pH değeri, amnion sıvısında mekonyum varlığı ve plasenta histolojisi tanıya yardımcı olur. Tanıda altın standart erken postnatal dönemde yapılan yenidoğanın nörolojik sistem muayenesidir.

***Asfiktik bir yenidoğanda mutlaka yapılması gereken tetkikler:*** Tam kan sayımı, idrar tetkiki, kan şekeri, serum kreatin kinaz (CK) ve LDH, arteriyel ve kapiller kan gazı, kan kültürü, lomber ponksiyon ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, akciğer grafisi, transfontanel ultrasonografi (TFUSG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve EEG olmalıdır (2, 14).

#### 2.1.7.1 Apgar Skorlaması

İlk kez 1952 yılında Dr.Virginia Apgar tarafından tanımlanmış olup doğumdan sonra 1., 5. ve gerekirse 10. ve 20. dakikalarda değerlendirilir (32). Apgar skoru doğum odasında yenidoğan bebeğin klinik durumunun değerlendirilmesini sağlayan pratik bir yöntemdir (33).

Düşük Apgar skoru asfiksi tanısı için özgün değildir (33). Prematürite, annenin aldığı ilaçlar (magnezyum sülfat, analjezik), doğumda kullanılan anestezipler, spinal kord travması, enfeksiyonlar, hipovolemi, nöromüsküler sistemi etkileyen konjenital anomaliler, fetal hipoksi veya fetal asidoz yok iken düşük Apgar skoruna neden olabilir (33,34). Bu nedenle Apgar skorunun bebeğin sadece o anki durumunu yansıttığı, intrapartum asfiksini

bebek üzerindeki uzun süreli ve kalıcı nörolojik disfonksiyon hakkında yeterli bilgi vermediği, tek başına prognozla ilişkisinin zayıf olduğu bildirilmektedir (33).

Birinci dakika Apgar skoru; genellikle umbilikal kan pH'sı ile ilişkili olup intrapartum asfiksini ve yardımcı solunum gereksiniminin göstergesidir. Apgar skoru birinci dakikaya kadar belirlenemediğinden, yeniden canlandırmaya karar vermede kullanılmaz. Canlandırma işlemi için bebeğin solunum aktivitesi, kalp hızı ve deri rengi yol göstericidir (35).

Beşinci dakika Apgar skoru; 1. dakikaya göre daha anlamlı olup kötü nörolojik sonuçlarla ilişkilidir (35, 36). Yapılan bir çalışmada 5. Dakika Apgar skoru 0-3 olanlarda, 7-10 olanlara göre serebral palsinin 8 kat ve neonatal ölüm riskinin 386 kat arttığı bildirilmiştir (36). Diğer bir çalışmada ise, Apgar skoru 10. dakikada 3 ve altında olanlarda serebral palsy riski %17 iken, 20. dakikada 3 ve altında olanlarda %57 olarak rapor edilmiştir (34). Bunun aksine serebral palsili çocukların %75'inin 5. dakika Apgar skorunun normal olduğuna dair yayınlar da vardır (33).

#### **2.1.7.2. Biyokimyasal ve Metabolik Testler**

Asfiksini beyin dışı diğer organları etkilemesine bağlı olarak değişik metabolik bozukluklar gelişir. Metabolik bozuklukların başında asidoz gelir. Asidozun yanısıra hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi ve hiperamonemi gelişebilir (37). Beyin omurilik sıvısında laktat yoğunluğu ve laktat/privat oranı hem zamanında hem erken doğmuş asfiksili yenidoğanlarda doğumdan sonraki 6-24 saat içinde artmaktadır. Laktat kan beyin bariyerini difüzyon ve transport yolu ile geçtiğinden, BOS laktik asit seviyeleri serum laktik asit seviyeleri ile ilişki gösterir (38). Bu nedenle, yükselmiş serum laktik asit seviyeleri beyinde anaerobik glikoliz oluştuğunun göstergesidir.

Kan ve BOS'ta kreatin kinaz beyin izoenzimi (CK-BB) 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 (37).

Kırmızı kan hücreleri yaşamın ilk dakikalarında yüksek olan asfiksili yenidoğanların da uzun süre takibi gerekmektedir (39). Ayrıca serum troponin I ve troponin T

seviyelerinin de asfiksili çocuklarda yükseldiği gözlenmiştir (40). Ayrıca deneysel serumda İL-6, 8, 10, İNF- $\gamma$  düzeyi, laktat düzeyi, BOS'ta askorbik asit, nöron spesifik enolaz, LDH, hidroksibütirat dehidrogenaz, idrarda protein S-100B düzeyi çalışılabilir (21,41-44).

### 2.1.7.3. EEG

Hipoksik iskemik ensefalopatili tüm hastalara rutin olarak yapılmalıdır. Hem diagnostik hem de prognostik önemi vardır. Asfiktik beyinde EEG; nöbet tanısı, ciddiyeti ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek için kullanılır. Özellikle ilk hafta içinde çekilen EEG'nin prognozu belirlemede özgüllüğü yüksektir (45). Hafif asfiksidede EEG genellikle normaldir. Orta derecede asfiksidede delta ve düşük teta dalgalarında ılımlı voltaj supresyonları ve frekansta düşme gözlenir.

Normal EEG, iyi prognoz kriteri olarak değerlendirilirken, EEG zemin aktivitesindeki bozukluk hem term bebekler hem de preterm bebekler için nörolojik sekel açısından iyi bir belirteçtir. Bu zemin anormallikleri; burst supresyon paterni, düşük voltaj veya elektroserebral sessizlik olarak tanımlanabilir (46).

Daha önce yapılan birçok çalışmada da nörolojik sonuçlar üzerine en güvenilir ve en erken belirleyicilerin altta yatan etiyoloji, nöbet varlığı ve EEG zemin anormallikleri olduğu belirtilmektedir (47).

### 2.1.7.4. Transfontanel Ultrasonografi

İnvaziv olmaması, uygulama kolaylığı, maliyetinin düşüklüğü ve kolay ulaşılabilir bir araç olması nedeni ile perinatal asfiksini değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir.

İlk kullanılan yöntemlerden biri olan TFUSG'de iskemik alanların hiperekojen olarak izlendiği rapor edilmiştir. Bazal ganglionlar ve talamus lezyonları, hemoraji, PVL, beyin ödemi, fokal ve multifokal iskemik beyin hasarı TFUSG ile belirlenebilir. İnfarktlar, porenselali, hidrosefali ve multikistik ensefalomalazi de TFUSG ile ayırt edilebilir. Ancak TFUSG'nin tanı değerinin yapan kişiye bağımlı olması, beyin sapı ve parankimal yapıların gösterilmesinde daha az duyarlılığa sahip olması gibi dezavantajları vardır. PVL ve serebral ödem gibi parankimal anormallikler TFUSG ile gösterilebilmesine rağmen nonspesifik bilgiler vermektedir (48). Akut dönemde, etkilenen alanda vasküler pulsasyon

kaybı doppler USG ile gösterilebilir ve BBT çoğu kez bu aşamada normal olarak saptanır (49). Akut ve subakut PVL'nin ayırımında TFUSG, BBT'den üstündür (50).

#### **2.1.7.5. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi**

Ağır nöronal nekrozdaki diffüz kortikal hasar, status yaratan bazal ganglion ve talamus hasarı (BGTH), PVL, fokal ve multifokal iskemik beyin nekrozu hakkında önemli tanısal bilgiler verir. Derin fokal iskemik infarktlar 48 saatten sonra BBT ile gösterilebilir (21,51).

Prematürlerde beyin su içeriği yüksek, myelin içeriği düşük olduğu için BBT ile gri beyaz cevher ayırımı yapmak güçtür. Bu hastalarda kranial MRG daha yararlıdır. Neonatal dönemde BBT'nin zamanlaması tanı için önemlidir. Akut dönemde lezyonları BBT ile ayırt etmek güçtür, ancak günler ya da haftalar sonra vasküler dağılımdaki azalma belirginleşeceğinden BBT'nin değeri giderek artacaktır. Beyin ödemi BBT ile en iyi 2 ile 5. günler arasında gösterilir.

#### **2.1.7.6. Kranial MRG**

Neonatal hipoksik iskemik beyin hasarının tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir (22). Bilgisayarlı beyin tomografisi ve TFUSG ile PVL, germinal matriks kanaması ve hidrosefali gösterilebilirken, kranial MRG daha özgün olarak beyin hasarını gösterir. Asfikside sıklıkla etkilenen beyin sapındaki hasar ve kranial sinir lezyonları MRG ile gösterilebilir (52). Kranial MRG ile parasagittal serebral hasar diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyi görüntülenebilir. MRG'de saptanan PVL ve ensefalomalazi kötü prognozla ilişkilidir (53). Term yenidoğanlarda prognozun tayininde en uygun MRG çekim zamanı postnatal 1-4 haftadır (54).

Difüzyon ağırlıklı kranial MRG; beynin iskemik değişikliklerini en erken gösteren radyolojik yöntemdir (53-56). Özellikle ilk 5 gün içinde yapılan difüzyon ağırlıklı kranial MRG görüntülemesi beyaz cevher hasarını göstermede yararlıdır (24,54).

Özet olarak MRG, hipoksik iskemik lezyonların tespitinde en iyi görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, pahalı oluşu ve her yerde bulunmayışı nedeni ile kullanımı sınırlıdır.



### **2.1.7.7. Teknesyum Scan ve SPECT**

Perinatal asfiksili yenidoğanlarda beyin hasarı Teknesyum scan ile gösterilebilir. 99.T. Pertechneate hasarlı bölgeden kan beyin bariyerini geçer ve dışarıdan gamma dedektörüyle kaydedilerek hasarın topografisinin kaba bir hayali elde edilir. SPECT (single-photon emission tomography); 99Tc heksametilpropilenaminoksin ve I123 iodoanfetamin serebral perfüzyon bölgesel paternini ölçmek için kullanılır. Ancak, asfiktik infantların değerlendirilmesinde SPECT kullanımı sınırlıdır (23).

### **2.1.7.8. Uyarılmış Potansiyeller**

Uyarılmış işitsel beyin potansiyelleri (BAER), görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve somatosensör uyarılmış sensörler perinatal asfiksi tanı, izlem ve prognoz tayininde kullanılabilir (1).

### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

Hipoksik iskemik ensefalopatinin ayırıcı tanısında; sepsis, bakteriyel menenjit, viral ensefalitler, intruterin enfeksiyonlar, konjenital anomaliler, anneye uygulanmış sedasyon ve analjezi, metabolik ensefalopati, nöromusküler hastalıklar ve doğum travması akılda tutulmalıdır (57).

### **2.1.9. Prognoz**

Hipoksik iskemik ensefalopati; klinik olarak tamamen düzelme ile ölüm arasında değişen geniş bir klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. Prognoz hipoksinin şiddeti, süresi, yenidoğanın gebelik yaşı, beyin hasarının yeri, metabolik ve kardiyopulmoner komplikasyonlara bağlıdır (2).

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı konulan term bebeklerin %10'u exitus olur, %30'unda nörolojik sekel ve %60'ında normal gelişim beklenir. Ancak, ilk günde ağır HİE bulguları bulunan ve uzun süre düzelmeyen term bebeklerde mortalite %75'e kadar çıkabilir, hayatta kalanlarda ise sekel oranı %100'dür (22). Preterm bebeklerin ise %30'u exitus olurken, %20'sinde nörolojik sekel ve %50'sinde normal gelişim görülür.

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların uzun süreli takiplerinde ve nörolojik morbiditeyi belirlemede Apgar skorunun önemli olduğu gösterilmiştir. Uzun süre düşük kalan Apgar skoru ile yüksek mortalite ve morbidite arasındaki ilişki bilinmektedir. Apgar skoru 10, 15 ve 20. dakikalarda 0-3 olan hastalarda, mortalite oranları sırasıyla %18, %48, %59 bulunmuştur (27). Beşinci dakika Apgar skoru 6 ve altında olan term infantlarda 1 yaşına geldiklerinde nörolojik hasar riski, 6 ve üzerinde olanlara göre 3 kat fazladır (25).

Perinatal asfiksiye maruz kalan çoğu infantta anormal nörolojik belirtiler ya da beyin hasarı meydana gelmez. Ancak neonatal dönemde nörolojik bozukluğun mevcut olduğu durumlarda, perinatal asfiksinin ortaya çıkışı kesin gibidir. Prognozu belirlemede en yararlı faktörler perinatal asfiksi'nin şiddeti ve süresi ile ilgili olanlardır. Sarnat&Sarnat sınıflaması en sık kullanılan prognostik sınıflamalardan biridir.

Nöropatolojinin ciddiyetine göre beyin hasarını tanımlayan EEG, MR, BBT ve USG gibi selektif nörodiagnostik incelemelerin kanıtlanmış prognostik değerleri vardır (1).

Perinatal asfiksi hikâyesi ve orta-ağır asfiksi bulguları bulunan bebeklerden EEG'sinde tek bir odak görülenlerin düzelmesi, multifokal paroksizmal anomali odakları görülenlere göre olasıdır. Asfiktik infantta 7. günde çekilen EEG'deki normale dönüş iyi prognozu gösterirken; burst baskılanması ve izoelektrik paternde bir değişiklik kötü gidişin habercisidir (1).

Ultrasonografi, major nörolojik hasarın habercisi olan bazal ganglion hasarını veya fokal ve multifokal iskemik parankim lezyonlarını gösterebilir (1).

Prematürlük de önemli bir prognostik faktördür. Prematürite hem doğumda asfiksi riskini arttırmakta hem de prematür bebek asfiksiye maruz kaldığında mortalite ve morbiditesi daha yüksek olmaktadır.

Perinatal asfiksi büyük ölçüde önlenabilir bir durumdur. Sık doğumların önlenmesi, nitelikli antenatal bakımın sağlandığı, riskli gebeliklerin erken saptanıp çağdaş olanaklar kullanılarak yakın izleme alındığı, doğumların uygun koşullarda yaptırıldığı ve gerektiğinde yenidoğanın uygun şekilde canlandırılabilmesi toplumlarda perinatal asfiksi sıklığı çok azalmıştır.

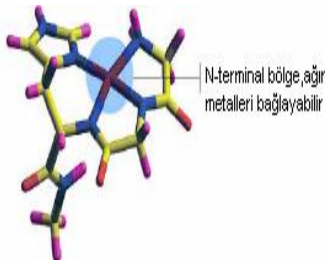
Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde nörolojik hasarın erken dönemde saptanması, uygun koruyucu tedavi yaklaşımlarının başlatılmasında en önemli aşamadır.

## 2.2. İskemi Modifiye Albümin

İnsan serum albümini, kanda en fazla bulunan proteindir ve karaciğerde sentezlenir. Çoğunluğu helikal olan, üç homolog zincirin oluşturduğu, 585 aminoasitlik bir polipeptid yapıdan oluşan albümin; 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden oluşmaktadır (58-61).

Yenidoğanlarda serum albümin seviyesi yaklaşık 3,9 gr/dl olup, düzeyi 9. ayda 2,8 gr/dl'ye kadar düşmekte ve daha sonra erişkin döneme kadar giderek artış göstererek 3.5-5.5 gr/dl'ye ulaşmaktadır (62). Albüminin vücutta çok önemli görevleri vardır. Plazma onkotik basıncının ve kan pH'sının ayarlanmasında tampon görevi yapmakta, aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini desteklemekte, tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli olan organik veya inorganik birçok maddenin taşınmasında görev yapmaktadır (63).

İnsan serum albüminin N terminal bölgesinin ilk üç aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir ve bu bölge kobalt (Co), bakır (Cu) ve nikel (Ni) gibi geçiş metalleri için güçlü bağlanma yeridir. Özellikle üçüncü pozisyondaki histidin Cu bağlanması için esas bölge olduğu gösterilmiştir (64). Şekil 1'de albüminin biyokimyasal yapısı gösterilmiştir.



**Şekil 1. Normal İnsan Serum Albüminin Biyokimyasal Yapısı**

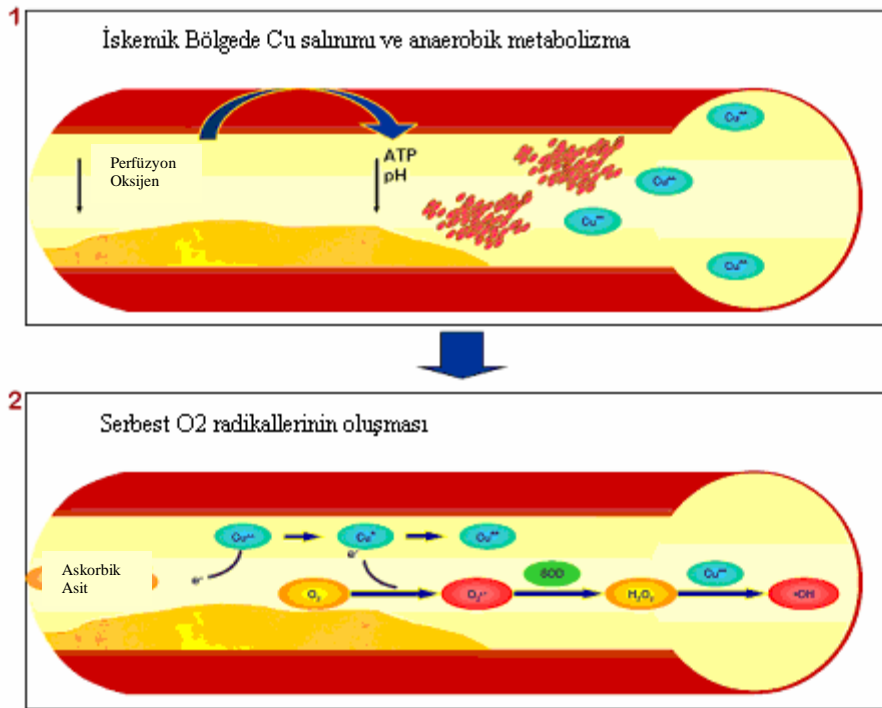
İskemi, hipoksi, asidoz, serbest oksijen radikalleri (SOR) ve sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlara neden olur. Albüminin N-terminal bölgesindeki bir veya daha fazla

aminoasidin N-asetilasyon veya delesyon yoluyla gelişen modifikasyonu, azalmış Co bağlanmasından sorumludur. Sonuçta oluşan bu yeni moleküle İMA ve İMA'nın indirekt kolorimetre yöntemi ile ölçümüne ise albümin kobalt bağlama testi (ACB) denilmektedir (62,64,65). Ancak, böyle bir albümin molekülü *invivo* şartlarda henüz izole edilmemiştir.

Albümin kobalt bağlama testi, iskemi neticesinde serumda düzeyi artan serbest Co iyonlarının dithiothreitol (DTT) ile reaksiyona girerek 470 nm'de spektrofotometri yöntemiyle kahverengi renk oluşturması esasına dayanmaktadır. Rengin yoğunluğu serumdaki İMA'nın seviyesi ile orantılıdır (66).

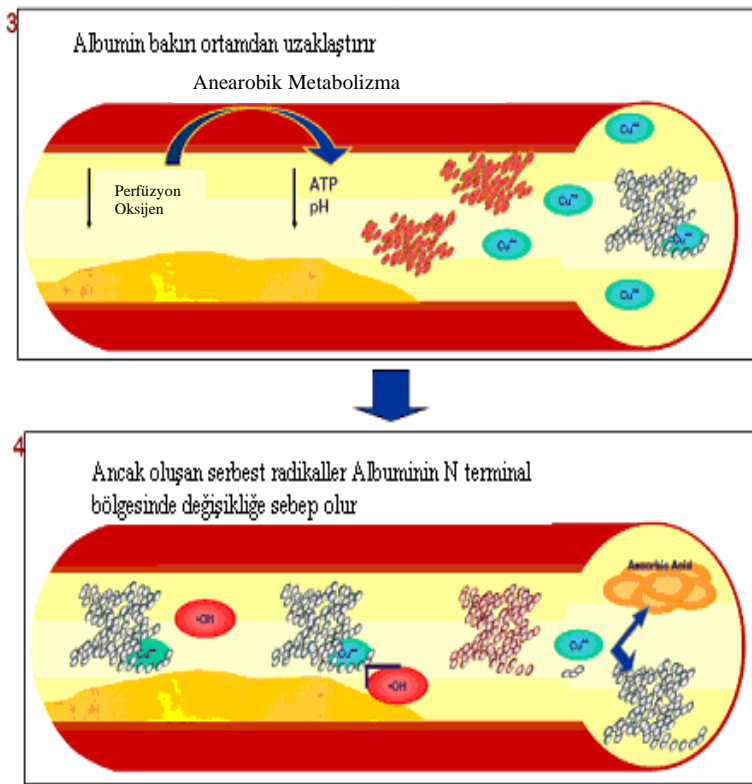
İskemi modifiye albümininin oluşum mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. *İn vitro* çalışmalarda İMA'nın oluşum mekanizması hakkında bir hipotez geliştirilmiştir. Ancak, öne sürülen bu hipotez teorik olarak kabul edilmesine rağmen *invivo* şartlarda geçerliliği henüz ispatlanamamıştır (67,68).

Bu hipoteze göre; vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra, intrasellüler ortamda veya taşıma proteinlerine bağlı olarak bulunan  $Cu^{+}$  ve demir intrasellüler ortamdan veya bağlı buldukları proteinlerden dolaşıma salınırlar ve serbest konsantrasyonları artar (69). Artan  $Cu^{+2}$ , dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında bir elektron alarak  $Cu^{+}$  haline indirgenir. Oluşan indirgenmiş  $Cu^{+}$ , ortamdaki oksijenin  $O_2^{-}$ lere dönüşmesine neden olur. SOD enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve  $O_2^{-}$ leri  $H_2O_2$  ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normal şartlarda oluşan  $H_2O_2$  ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene dönüştürülerek zararsız hale getirilir. Ancak oluşan  $H_2O_2$ , demir ve Cu gibi redoks reaktif okside metallerin varlığında;  $O_2^{-}$ /metal/ $H_2O_2$  arasında fenton reaksiyonlarına yol açar ve bunun sonucunda ortamda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ) radikalleri ve okside metal iyonları artar. Oluşan bu serbest  $OH^{\cdot}$  radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynamaktadır. Şekil 2'de serbest radikal oluşumu gösterilmiştir (70).



**Şekil 2. Serbest Radikal Oluşumu**

Normalde açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan  $\text{Cu}^{2+}$  iyonları N-terminal bölgeye sıkıca bağlanarak albümin tarafından temizlenir. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımlarının spesifik Fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel zarara uğraması ile bir taraftan İMA oluşmaya devam ederken, diğer taraftan bu zincir reaksiyonun oluşması tetiklenir. Şekil 3'de İMA'nın oluşum mekanizması şematize edilmiştir (70).



**Şekil 3. İMA'nın Oluşum Mekanizması**

Normal koşullarda İMA konsantrasyonu total albümin konsantrasyonunun yaklaşık %1-2'si kadardır. İskemi gelişen hastalarda ise bu oranın %6-8'e kadar arttığı gösterilmiştir (71). İMA, nekroz gelişmeden önce miyokardial iskemiyin akut safhasında yükselen bir belirteçdir (71). İskemiyin başlamasından sonraki ilk 6-10 dakikada düzeyinin yükselmeye başladığı ve yaklaşık 6 saat içinde de bazal seviyeye düştüğü bildirilmiştir (68,72). Ancak, yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, İMA'nın yarılanma süresinin daha kısa olduğu (2.5 saat) rapor edilmiştir (73).

İskemi modifiye albümin USA Food and Drug Administration (FDA) kuruluşu tarafından miyokardiyal iskemiyin tanısında kullanılacak testler listesine konulmuştur. Akut koroner sendromun erken tanısı için %97 negatif belirleyicilik değerine sahip olduğu, EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde %94.4'lük bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (74). Yapılan çoğu çalışmada akut koroner sendrom tanısı için eşik değeri 85 U/ml olarak belirlenmiştir (70,75).

Yüksek negatif belirleyicilik değeri olmasına rağmen İMA'nın özgüllüğü yeterli değildir. Birçok fizyolojik değişken (egzersiz, hidrasyon, albümin ve laktat düzeyi gibi) ve hastalık İMA seviyelerini değiştirebilir (71,76,77). Kanserler, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, son dönem böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, beyin iskemisi, periferel vasküler hastalıklar, travma, gebelik, pulmoner emboli, mezenter iskemi, sistemik skleroz ve prostat hastalıklarında İMA düzeylerinin yükselbildiği gösterilmiştir (77-81).

Literatürde pediatrik yaş grubunda İMA ile ilgili rapor edilmiş birkaç adet çalışma bulunmasına rağmen, perinatal asfiksi-hipoksi ve HİE'li yenidoğanlarda rapor edilmiş yalnızca bir çalışmaya rastlandı. Doğumları komplike ve non-komplike olan yenidoğanların kord kanı İMA düzeyleri ile sağlıklı erişkinlerin İMA düzeylerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada; doğumu komplike olan bebeklerin İMA düzeylerinin non-komplike olanlara göre %50 oranında daha yüksek olduğu, ciddi fetal hipoksisi (Apgar 5) bulunan vakalarda ise İMA düzeylerinin %300'den daha fazla yükseldiği saptanmış ve İMA'nın hipoksik fetal distrese cevap olarak artmış olabileceği iddia edilmiştir (81). Aynı çalışmada doğumu non-komplike olan yenidoğanların kord kanı İMA düzeylerinin erişkin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu durumun kord kanı albümin konsantrasyonunun erişkin gruba göre daha düşük olması ile izah edilebileceği belirtilmiştir (81).

Diğer bir çalışmada ise; gebelik yaşına uygun ağırlıktaki bebekler (ortalama gebelik yaşı 39.1 hafta) ile intrauterin gelişme gerilikli (ortalama gebelik haftası 38.3 hafta) bebeklerin kord kanı İMA düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçta her iki grubun İMA düzeyleri arasında fark bulunmadığı ve kord kanı İMA düzeylerinin gebelik haftası ile değişiklik göstermediği rapor edilmiştir.

İskeminin düzelmesine sekonder olarak serbest radikallerin azalması veya albümindeki yapısal değişikliğe bağlı olarak klirensin hızlanması ile İMA normal düzeyine iner (71).

İskemi modifiye albümin ve albümin arasında ters yönde bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. ACB testi albümin modifikasyonuna dayandığı için albümin konsantrasyonları bakımından geniş farklılıklar bulunan toplumlarda İMA/albümin oranının (düzeltilmiş albümin düzeyi) hesaplanması önerilir. Çalışmalarda İMA

sonuçlarını değerlendirirken dzeltiymiŐ albümin düzeyi (dİMA) de bir parametre olarak kullanılmaktadır. Literatürde dİMA düzeyini hesaplamak için farklı formüller bulunmaktadır (82-85). Lippi ve arkadaşları tarafından önerilen formül Őyledir (84):

$$\text{DzeltiymiŐ İMA düzeyi} = \frac{\text{Bireyin albümini}}{\text{Grubun median albümin değeri}} \times \text{İMA}$$

Yapılan alıŐmalarda İMA için alınan kan örnekleri en fazla iki saat içinde santrifüj edilmesi gerektiği vurgulanmıŐtır. Elde edilen serumlar +2-8°C'de maksimum 2 hafta, -20 veya daha düşük derecelerde ise daha uzun süre saklanabilir. Serum rnekleri uygun koşullarda saklandığı sürece bekletilmelerinin ölçülen düzeyleri etkilemeyeceği gösterilmiştir (85).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ile Trabzon Doğum ve Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde HİE tanısı ile yatırılarak izlenen 22 hastada gerçekleştirildi. Doğum sonrası hiçbir yakınması ve sağlık problemi olmayan ve çalışma grubu ile benzer demografik özelliklere sahip 22 yenidoğan da kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ailelerinden yazılı izin alındı. Çalışma, KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun (Etik Kurul Karar No:2011/04-271) onayı ile gerçekleştirildi.

Majör konjenital malformasyonu, kromozom anomalisi, intrauterin infeksiyonu, doğuştan metabolik hastalığı, ağır kardiyak malformasyonu ve kranial doğum travması bulunan ve ilk 72 saatte sepsis/septik şok gelişen hastalar çalışmaya alınmadı.

Beşinci dakika Apgar skoru 5 ve altında olan, doğum odasında ileri canlandırma uygulanan (endotrakeal tüp ile ventilasyon, kardiyak kompresyon ve ilaç uygulanan), kord kanından veya doğumdan sonraki bir saat içinde alınan periferik arter kanından ölçülen arteriyel kan gazında; pH <7.10 ve/veya BE >-16 mEq/L olan, ilk nörolojik muayenesinde bir veya daha fazla nörolojik bulgusu (irritabilite, tremor, tonus artışı/azalması gibi) bulunan hastalar **HİE olarak tanımlandı** (7,86).

Bütün bebekler modifiye Sarnat&Sarnat evrelemesine göre (1) pediatrik nörolog tarafından postnatal 6, 24, 48 ve 72. saatlerinde ve 7. günlerinde HİE açısından evrelendirildi ve evre 1 (hafif), evre 2 (orta), evre 3 (ağır) olarak gruplandırıldı.

Hastaların gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri kaydedildi. Perinatal hipoksi-asfiksi etiyojisini saptamaya yönelik olarak prenatal, natal ve postnatal dönemlere ait öyküler detaylı olarak alındı ve risk faktörleri saptanmaya çalışıldı:

**Prenatal risk faktörlerinden;** vajinal kanama, servikal yetmezlik, maternal enfeksiyon, ilaç ve teratojenik madde maruziyeti, hipo/hipertansiyon, gebelik toksemisi ve diyabet varlığı özellikle sorgulandı.

**Natal risk faktörlerinden;** doğum şekli, prezentasyon, plasenta previa, ablasyo plasenta, kanama, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, kordon dolanması, mekonyumlu amniyon sıvısı, fetal distres, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve çoğul gebelik sorgulandı.

**Postnatal risk faktörlerinden;** hipoglisemi, konvülsiyon, enfeksiyon, apne atakları ve RDS araştırıldı.

Bütün hastaların arteriyel kan gazları, ek organ tutulumu, antikonvülzan kullanımı, izlemde görülen ek klinik durumlar, solunum desteği uygulanan gün sayısı, hastanede kalış süresi ve çıkıştaki klinik durum gibi klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi.

Gestasyon yaşı 37 hafta ve altında olan bebekler prematür, 38-42 hafta arasında olanlar matür, 42 haftanın üzerinde olanlar postmatür olarak değerlendirildi. Doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması düşük doğum ağırlığı olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen bütün olgulara yenidoğan döneminde EEG, TFUSG ve kranial MR görüntülemeleri yapılarak değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan doğum anında kord kanından veya ilk bir saatte arteriyel kandan kan gazları, kord kanından albumin, glukoz, amonyak, laktat, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve kreatin kinaz (CK) düzeyi çalışıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki vakaların kord kanından ve 6, 24, 48, 72. saatlerde rutin tetkikler için alınan kan örneklerinin artan miktarlarından İMA düzeyi çalışıldı.

Albümine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi, David Bar ve arkadaşları (85) tarafından geliştirilen, hızlı ve kolorimetrik tayin metodu olan ACB testi kullanılarak değerlendirildi. Kan örneklerinden elde edilen serumlardan (en az 1 cc) 200 µL cam tüplere konularak üzerlerine %0.1'lik 50 µL CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (Sigma) eklendi ve hafifçe karıştırıldı. Albümine yeterli düzeyde kobalt bağlanmasını sağlamak için on dakika

beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL Dithiothreitol (DTT, 1.5 mg/mL) karışıma eklendi ve iki dakika daha beklendi. Sonrasında kobalt ve albümin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla %0.9'luk NaCl'den 1 ml eklendi. Her bir numune için renk oluşumunu kıyaslamak amacıyla ayrı bir tüpte DTT'siz serum kobalt küru hazırlandı. Bunun için ikinci tüpe DTT eklenen aşamada DTT yerine 50 µL distile su konuldu. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm dalga boyunda ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu hazırlanan kör tüplerdeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi. Daha sonra Lippi ve arkadaşları (84) tarafından önerilen formüle göre dİMA hesaplandı.

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan hastalar ile kontrol grubunun İMA değerleri karşılaştırıldı. Sarnat& Sarnat evresi, biyokimyasal parametrelerden kan gazı pH değeri, AST, ALT, CK, laktat ve albumin düzeyleri ile İMA değeri arasındaki ilişki araştırıldı. Doğum şeklinin ve cinsiyetin İMA düzeyine etkisine bakıldı. HİE evrelerine göre TFUSG, Kranial MRG ve EEG bulgularındaki farklılık kaydedildi ve bu bulgular ile İMA düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

### 3.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri hesaplandı. Parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildikten sonra analizler yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerde üçlü grup karşılaştırmalarında ANOVA, ikili grup karşılaştırmalarında Student t testi, aynı grubun farklı zamanlardaki verilerinin karşılaştırmalarında ise paired-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde ikili grup karşılaştırmalarında Mann Withney-U testi, aynı grubun farklı zamanlardaki verilerinin karşılaştırmalarında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon analizlerinde normal dağılıma uyanlarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayanlarda ise Spearman korelasyon analizi yapıldı. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı (r) ve istatistiksel anlamlılık (p) olarak ifade edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışma, 10'u kız (%45.5) ve 12'si (%54.5) erkek olan 22 HİE tanılı hasta (çalışma grubu) ile 11'i kız (%50) ve 11'i erkek (%50) olan 22 sağlıklı (kontrol grubu) yenidoğan bebekte gerçekleştirildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama gebelik yaşı sırası ile  $37.7\pm 3.2$  (32-44) hafta ve  $38.5\pm 2.4$  (35-42) hafta, ortalama doğum ağırlıkları  $2708\pm 851$  (990-3760) gr ve  $3107\pm 566$  (2100-4100) gr olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunda 15 (%68.2) hasta sezeryan (C/S) ve 7 (%31.8) hasta spontan vajinal yol (SVY) ile, kontrol grubunda yer alan vakaların ise 14'ü (%63.6) C/S ve 8'i (%36.4) SVY ile doğmuştu doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Ortalama anne yaşı, çalışma grubunda  $26.3\pm 6.9$  yıl ve kontrol grubunda  $30.5\pm 5.2$  yıl olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.04$ ).

Perinatal asfiksisi olan 22 hastanın Sarnat&Sarnat'a göre HİE klinik evrelemesi yapıldı ve 2 (%9) hasta evre-I HİE, 14 (%63.7) hasta evre-II HİE, 6 (%27.3) hasta evre III-HİE olarak değerlendirildi. Hastaların HİE evrelerine göre demografik özellikleri tablo 5'te verildi.

**Tablo 4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri [Ortalama±SD (min-mak)]**

	<b>Çalışma Grubu (n=22)</b>	<b>Kontrol (n=22)</b>	<b>p</b>
<b>Gebelik yaşı (hafta)</b>	37.7±3.2 (32-44)	38.5±2.4 (35-42)	>0.05
<37 <sup>6/7</sup> hafta [n(%)]	8 (36.4)	7 (31.8)	>0.05
38-41 <sup>6/7</sup> hafta [n(%)]	12 (54.5)	14 (63.6)	>0.05
>42 hafta [n(%)]	2 (9.1)	1 (4.6)	>0.05
<b>Doğum ağırlığı (g)</b>	2708±851 (990-3760)	3107±566 (2100-4100)	>0,05
2500-4000 g [n(%)]	14 (63.6)	16 (72.7)	
>4000 g [n(%)]	1 (4.6)	2 (9.1)	
<2500 g [n(%)]	7 (31.8)	4 (18.2)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kız [n (%)]	10 (45.5)	11 (50)	>0,05
Erkek [n (%)]	12 (54.5)	11 (50)	>0,05
<b>Doğum şekli</b>			
SVY [n(%)]	7 (31.8)	8 (36.4)	>0,05
C/S [n(%)]	15(68.2)	14 (63.6)	>0,05
<b>Anne yaşı (yıl)</b>	26.3±6.9	30.5±5.2	<0.05

SVY: Spontan vajinal yol, C/S: Sezaryen

Çalışma grubunda ortalama 1. dakika Apgar skoru 2.05±1.1 (0-4), 5. dakika Apgar skoru 3.45±1.3 (0-6) ve kord kan gazı pH değeri 6.86±0.16 (6.68-7.19) iken, kontrol grubunda ortalama 1. dakika Apgar skoru 7.55±0.67(6-9), 5. dakika Apgar skoru 9.36±0.49 (9-10) ve kord kan gazı ph değeri 7.36±0.31 (7.30-7.45) olarak saptandı. Çalışma grubunda 1. ve 5. dakika Apgar skoru ve kord kan gazı pH değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (p<0.05).

**Tablo 5. HİE Evrelerine Göre Olguların Demografik Özellikleri [Ortalama±SD (min-mak)]**

	<b>Evre-I (n=2)</b>	<b>Evre-II (n=14)</b>	<b>Evre-III (n=6)</b>
<b>Gebelik yaşı (hafta)</b>	39±1.4 (38-40)	38.3±3.3 (32-44)	36±2.9 (33-39)
<b>Doğum ağırlığı (gr)</b>	3065±332 (2830-3300)	2862±771 (1460-3760)	2230±1040 (990-3750)
<b>Cinsiyet</b>			
Kız [n (%)]	1 (4.5)	6 (27.4)	3 (13.6)
Erkek [n (%)]	1 (4.5)	8 (36.4)	3 (13.6)
<b>Doğum şekli</b>			
SVY [n(%)]	-	7 (31.8)	-
C/S [n(%)]	2(9.1)	7 (31.8)	6 (27.3)
<b>Anne yaşı (yıl)</b>	28.5±12	26±7.2	26.2±6

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, SVY: Spontan vajinal yol, C/S: Sezaryen

Ortalama ALT ve AST değerleri çalışma grubunda sırası ile 22.3±13.3 U/L ve 131±93.9 U/L iken kontrol grubunda 16±6.3 U/L ve 59.7±19.7 U/L olarak belirlendi. Her iki grupta ortalama serum ALT düzeyleri normal referans değerleri arasında iken, çalışma grubunun ortalama AST düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p=0.003).

Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen ortalama kord kanı CK değeri sırası ile 1424±968 U/L ve 489±331 U/L, ortalama kord kanı laktat düzeyi 78.36±37.1 mmol/l ve 23±11.3 mmol/l idi. Çalışma grubunun ortalama kord kanı CK ve laktat düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen (p=0.001), yedinci gün yapılan kontrollerinde ALT, AST, CK ve laktat düzeylerinde anormallik saptanmamıştır

Çalışma grubunun ortalama albümin düzeyi 3.64±0.58 gr/dl iken, kontrol grubunun ortalama albümin değeri 3.73±0.36 gr/dl idi. Çalışma ve kontrol grubun albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Grubu Vakalarında Belirlenen Apgar Skoru ve Kord Kanından Ölçülen Laboratuvar Değerleri [Ortalama±SD (min-mak)]**

Parametre	Çalışma Grubu (n=22)	Kontrol Grubu (n=22)	P
<b>APGAR skoru</b>	2.05 ±1.1	7.55 ±0.67	<b>&lt;0.05</b>
1. dakika	(0-4)	(6-9)	
5. dakika	3.45±1.3	9.36±0.49	<b>&lt;0.05</b>
	(0-6)	(9-10)	
<b>Kord kan gazı Ph</b>	6.86±0.16	7.36±0.31	<b>&lt;0.05</b>
	(6.68-7.09)	(7.30-7.45)	
<b>Kord kanından ölçülen</b>			
<b>ALT (U/L)</b>	22.3±30.4	16±6.3	>0.05
<b>AST (U/L)</b>	131±93.9	59.7±19.7	<b>&lt;0.05</b>
<b>CK (U/L)</b>	1424±968	489±331	<b>&lt;0.05</b>
<b>Albümin (gr/dl)</b>	3,84±0.58	3.73±0.36	>0.05
<b>Laktat (mmol/l)</b>	78.36±37.1	23±11,3	<b>&lt;0.05</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz

Hipoksik iskemik ensefalopati evrelerine göre veriler incelendiğinde evre-I HİE vakalarında ortalama 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırası ile 3.5±0.71 (3-4) ve 5.5±0.71 (5-6), evre-II HİE vakalarında 2.29±0.91 (1-4) ve 3.71±0.73 (2-5), evre-III HİE vakalarında 1±0.89 (0-2) ve 2.17±1.5 (0-4) olarak saptandı. Yapılan korelasyon analizinde HİE evreleri ile Apgar skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (r=-0.685, p=0.001)

Hipoksik iskemik ensefalopati evrelerine göre kord kanından ölçülen pH değeri ortalaması evre-I HİE vakalarında 7.04±0.07 (6.99-7.08), evre-II HİE vakalarında 6.94±0.05 (6.86-7.02) ve evre-III HİE vakalarında 6.77±0.88 (6.68-6.92) idi. HİE şiddeti arttıkça arteriyel kan gazı pH değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (p<0.05) ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı (r: -0.891 p=0.001).

Kord kanı ortalama AST düzeyleri, HİE vakalarından evre-I olanlarda 95±52.3 (58-132), evre-II'lerde 122±55.4 (45-241), evre-III'lerde ise 153±142 (30-456) olarak ölçüldü. HİE evresi arttıkça AST değerinde artış mevcuttu ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Kord kanı CK düzeyi HİE'li vakalardan evre-I olanlarda  $877\pm149$  U/L, evre-II olanlarda  $1527\pm644$  U/L, evre-III olanlarda  $1868\pm412$  U/L olarak ölçüldü. HİE evresi arttıkça kord kanı CK düzeyinin arttığı görüldü. HİE evresi ile kord kanı CK düzeyleri arasında istatistiksel olarak zayıf-orta korelasyon saptandı ( $r:0.490$ ,  $p=0.001$ ).

Kord kanı ortalama laktat düzeyleri evre-I HİE vakalarında  $65\pm31.1$  mmol/l, evre-II'lerde  $75.9\pm47.4$  mmol/l ve evre-III'lerde  $82.2\pm32.4$  mmol/l ölçülmüş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7. HİE Evrelerine Göre Çalışma ve Kontrol Gruplarında Belirlenen Apgar Skorları ve Kord Kanından Ölçülen Laboratuvar Değerleri [Ortalama $\pm$ SD (min-mak)]**

	Evre- I (n=2)	Evre- II (n=14)	Evre- III (n=6)	Kontrol (n=22)	p	r
<b>APGAR skoru</b>						
1. dakika	$3,5 \pm 0.71$ (3-4)	$2.29 \pm 0.91$ (1-4)	$1 \pm 0.89$ (0-2)	$7.55 \pm 0.67$ (6-9)	<b>&lt;0.05</b>	<b>-0.685</b>
5. dakika	$5.5 \pm 0.71$ (5-6)	$3.71 \pm 0.73$ (2-5)	$2.17 \pm 1.5$ (0-4)	$9.36 \pm 0.49$ (9-10)	<b>&lt;0.05</b>	<b>-0.66</b>
<b>Kan gazı Ph</b>	$7.04 \pm 0.07$ (6.99-7.09)	$6.94 \pm 0.05$ (6.86-7.02)	$6.77 \pm 0.88$ (6.68-6.92)	$7.36 \pm 0.31$ (7.30-7.45)	<b>&lt;0.05</b>	<b>-0.89</b>
<b>Kord kanı</b>						
AST (U/L)	$95 \pm 52.3$	$122 \pm 55.4$	$153 \pm 142$	$59.7 \pm 19.7$	$>0.05$	
CK (U/L)	$877 \pm 149$	$1527 \pm 644$	$1868 \pm 412$	$489 \pm 331$	<b>&lt;0.05</b>	<b>-0.490</b>
Laktat (mmol/l)	$65 \pm 31.1$	$75.9 \pm 47.4$	$82.2 \pm 32.4$	$23 \pm 11,3$	$>0.05$	

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz

Böbrek fonksiyonlarından kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerlerine bakıldı. Her iki grupta yer alan vakaların BUN ve kreatinin değerleri normal sınırlar içinde idi.

Olguların %13.2'sinin amnion sıvısı mekonyumlu idi. Gestasyon yaşına göre bakıldığında posmatürlerin %50'sinin, matürlerin ise %33.3'ünün amnion sıvısının mekonyumlu olduğu saptandı.

Çalışma grubunda ölçülen kord kanı İMA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına karşın, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 8 ).



Çalışmaya alınan vakaların 21'inde belirlenen zamanların hepsinde İMA ölçümü yapılabildi. Bir hasta, 51 saatlik iken eksitus olduğu için 72. saatte İMA ölçümü yapılamadı.

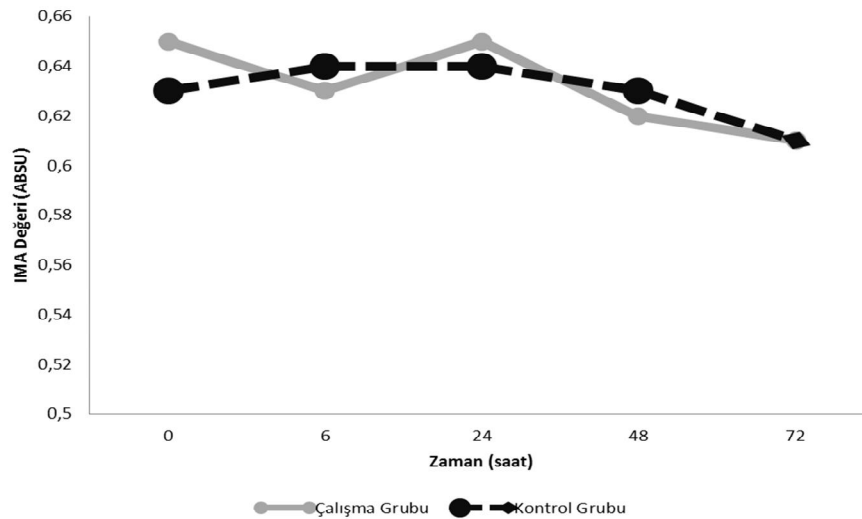
Kontrol grubu ile çalışma grubu İMA değerleri arasında tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 8. Çalışma ve Kontrol Grubu Vakalarında Farklı Zamanlarda Ölçülen İMA Düzeyleri (Ortalama±SD)**

Ölçüm Zamanı	İMA (ABSU)		P
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	
<b>Kord kanı</b>	0.65±0.12	0.63±0.11	>0.05
<b>6. saat</b>	0.63±0.14	0.64±0.27	>0.05
<b>24. saat</b>	0.65±0.11	0.64±0.31	>0.05
<b>48. saat</b>	0.62±0.09	0.63±0.81	>0.05
<b>72. saat</b>	0.61±0.11	0.61±0.18	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin

Şekil 4'te çalışma ve kontrol grubunda ölçülen İMA değerlerinin zamana göre değişimi grafiksel olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4. Çalışma ve Kontrol Grubunda Ölçülen İMA Değerlerinin Zamana Göre Değişimi**

Çalışma grubunda ilk 5 günde ölçülen İMA düzeyleri dalgalanma gösterirken, tedavinin 72. saatinde ölçülen ortalama İMA düzeyi kord kanı İMA düzeyine göre daha düşüktü, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Tüm vakalarının cinsiyete göre kord kanı İMA düzeyleri karşılaştırıldığında kız ve erkek bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Cinsiyete Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri (Ortalama±SD)**

Cinsiyet	İMA (ABSU)		P
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	
<b>Kız</b>	0.65±0.14 (0.40-0.88)	0.62±0.10 (0.58-0.85)	>0.05
<b>Erkek</b>	0.65±0.10 (0.43-0.77)	0.64±0.10 (0.5-0.81)	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin

Çalışma ve kontrol grubunda gebelik yaşı ile başlangıç İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Çalışma ve Kontrol Grubunda Gebelik Yaşına Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri [Ortalama±SD (min-mak)]**

Vaka Grupları	Gebelik Yaşı (hafta)			P
	≤37 <sup>6/7</sup>	≤38-41 <sup>6/7</sup>	≥42	
<b>Çalışma grubunda ölçülen İMA (ABSU)</b>	0.68±0.12 (0.56-0.88)	0.66±0.09 (0.43-0.77)	0.62±0.16 (0.40-0.63)	>0.05
<b>Kontrol grubunda ölçülen İMA (ABSU)</b>	0.63±0.09 (0.50-0.73)	0.68±0.11 (0.51-0.85)	0.676*	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, \* Bir vaka mevcut

Çalışma ve kontrol gruplarında doğum şekline göre kord kanı İMA düzeyleri değişim göstermedi ( $p>0.05$ ). Ayrıca, doğum şekli ile kord kanı İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Çalışma ve Kontrol Grubunda Doğum Şekline Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri (Ortalama±SD)**

Doğum Şekli	İMA (ABSU)		P
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	
SVY	0.66±0.12	0.62±0.12	>0.05
S/C	0.64±0.11	0.64±0.1	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, SVY: spontan vajinal yol, C/S: sezeryan

Çalışma ve kontrol gruplarında doğum ağırlığına göre kord kanı İMA düzeyleri değişim göstermedi ( $p>0.05$ ). Ayrıca, doğum ağırlığı ile kord kanı İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Çalışma ve Kontrol Grubunda Doğum Ağırlığına Göre Kord Kanı İMA Düzeyleri [Ortalama±SD (min-mak)]**

Vaka Grupları	Doğum Ağırlığı (gram)			P
	≤2500	2500-4000	≥4000	
Çalışma grubunda ölçülen İMA (ABSU)	0.66±0.12 (0.51-0.88)	0.63±0.11 (0.4-0.77)	0.66*	>0.05
Kontrol grubunda ölçülen İMA (ABSU)	0.62±0.1 (0.50-0.72)	0.68±0.11 (0.51-0.85)	0.67±0.01 (0.67-0.68)	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, \* Bir vaka mevcut

Çalışma grubunda 1. ve 5. dakika Apgar skoru ile kord kanı İMA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunda kord kanından ve diğer tüm zamanlarda periferik kandan ölçülen İMA düzeyleri ile arteriyel kan gazı pH değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunda kord kanı İMA düzeyleri ile ALT, AST, CK ve laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

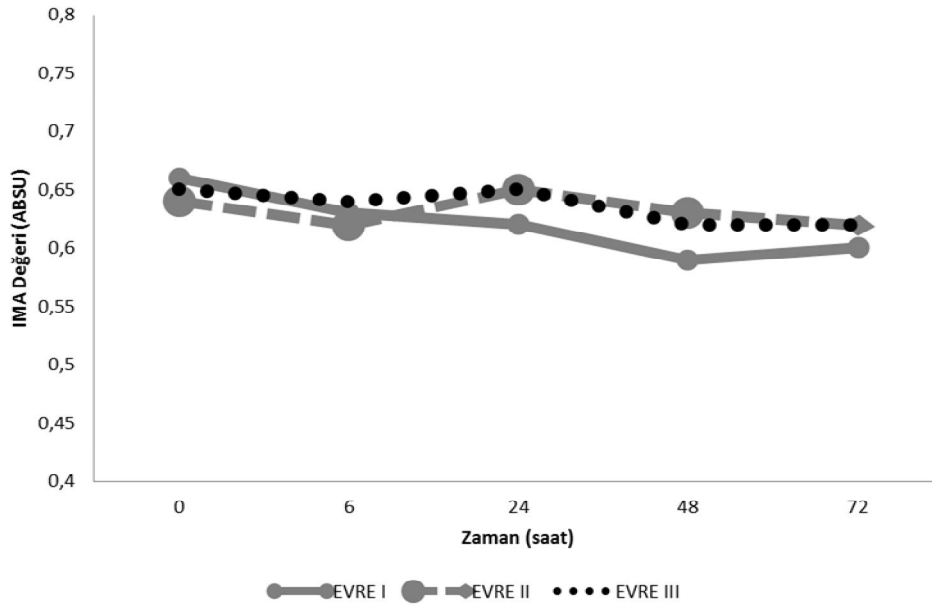
Hipoksik iskemik ensefalopati evrelerine göre kord kanı İMA düzeyleri değerlendirildiğinde; evre-I HİE vakalarında 0.66±0.01, evre-II'lerde 0.64±0.1 ve evre-III'lerde 0.65±0.23 olarak ölçüldü. Gerek kord kanı ve gerekse diğer tüm zamanlarda ölçülen İMA düzeyleri HİE evrelerine göre karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak

anlamli farklilik saptanmadı ( $p>0.05$ ) Ayrıca, HİE evresi ile kord kanından ve diğeri tüm zamanlarda periferik kandan ölçülen İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 13. İMA Düzeylerinin HİE Evrelerine Göre Dağılımı (Ortalama±SD)**

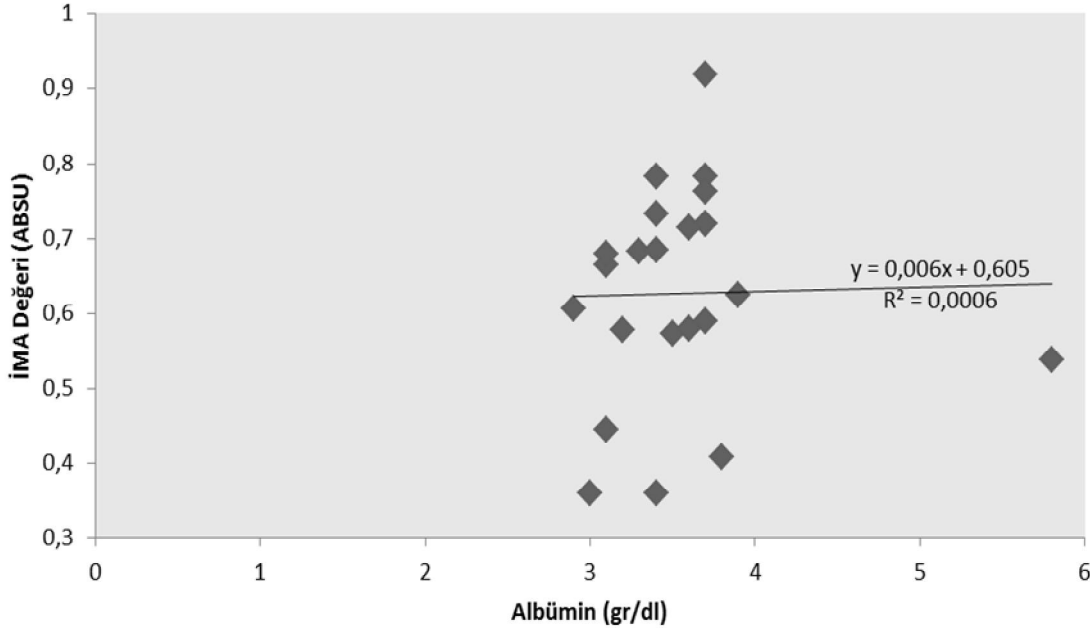
Ölçüm Zamanı	Evre-I	Evre-II	Evre-III	P
<b>Kord kanı</b>	0.66±0.01	0.64±0.1	0.65±0.23	>0.05
<b>6. saat</b>	0.63±0.13	0.62±0.12	0.64±0.21	>0.05
<b>24. saat</b>	0.62±0.01	0.65±0.10	0.65±0.17	>0.05
<b>48. saat</b>	0.59±0.15	0.63±0.07	0.62±0.11	>0.05
<b>72. saat</b>	0.60±0.07	0.62±0.14	0.62±0.02	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati



**Şekil 5. Hipoksik İskemik Ensefalopati Evrelerine Göre Ölçülen İMA Değerlerinin Zamana Göre Değişimi**

Çalışma grubunun ortalama albümin düzeyi  $3.64 \pm 0.58$  gr/dl iken, kontrol grubunun ortalama albümin değeri  $3.73 \pm 0.36$  gr/dl idi ( $p > 0.05$ ). Tüm hastaların albümin düzeyleri normal sınırlardaydı. Çalışma grubunun İMA düzeyleri ile albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ ) (Şekil 5).



**Şekil 6. Çalışma Grubunun İMA Düzeyleri ile albümin Düzeyleri Arasındaki İlişki**

Total bilirubin düzeyi çalışma grubunun ortalama  $3.13 \pm 2.23$  gr/dl ve kontrol grubunda  $3.75 \pm 2.56$  gr/dl idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda kord kanı bilirubin düzeyi ile İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 25).

Hastaların tümüne ilk bir hafta içinde TFUSG ve EEG incelemesi ön görülmüştü. Ancak, tüm hastalara TFUSG çekildiği halde, tetkik yapılana kadar exitus olan dört hastaya EEG incelemesi yapılamadı. HİE tanısı alan tüm hastaların TFUSG incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Çalışma grubunda 18 hastaya EEG çekilebildi. Mekanik ventilatör desteğine bir haftadan uzun süre ihtiyaç duyan dört hasta dışındaki hastaların çekimleri 48 saat-7 gün arasında yapılmış olup, ortalama EEG çekim süresi  $5.06 \pm 2.29$  (2-11) gün idi.

Hipoksik iskemik ensefalopati evre I tanısı alan vakaların tümünde EEG normal olarak yorumlandı ve klinik olarak konvülsiyon görülmedi. HİE evre-II tanısı alan 14 vakanın 6'sında EEG normal olarak yorumlanırken, bir vakada ağır derecede serebral disfonksiyon, üç vakada paroksizmal anomali, dört vakada ise parsiyel epileptiform anomali saptandı. Serebral disfonksiyonu olan bir vakada ve parsiyel epileptiform anomalisi olan 3 vakada klinik konvülsiyon görüldü.

Hipoksik iskemik ensefalopati evre-III tanısı alan altı hastadan ikisine EEG çekilebildi. Bu vakaların her ikisine de yenidoğan döneminde nöbetlerinin olması nedeniyle uygun antiepileptik tedavi başlandı. Bu hastalardan birinin EEG'sinde hemisferlerin temporal bölgesinden kaynaklanan yaygın epileptiform anomali izlenirken, diğerinin EEG'sinde hemisferlerin sentral bölgesinden kaynaklanan paroksizmal anomali saptandı.

Hipoksik iskemik ensefalopati vakalarından EEG bulgusu normal olanlarda klinik olarak konvülsiyon görülmedi. Çalışmamızda evre-II HİE'li olguların %16.6'sı, evre-III HİE'li olguların ise %75'inde klinik konvülsiyon gözlemlendi. Konvülsiyon geçiren olguların %62.5'i eksitus oldu.

**Tablo 14. HİE'li Hastalarda EEG Bulgularına Göre İMA Değeri (Ortalama±SD)**

EEG Bulgusu	İMA (ABSU) [n (%)]	p
Paroksizmal anomali	0.66±0.07	>0.05
Parsiyel Epileptiform Anomali	0.67±0.13	>0.05
Normal	0.66±0.12	>0.05

EEG: Elektroensefalografi, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan vakalardan exitus olan 4'ünün haricindeki 18'ine beyin MRG yapıldı. HİE evre-I tanısı alan hastaların beyin MRG'leri normal saptandı. HİE evre-II tanısı alan 14 hastanın 6'sında kranial MRG normal olarak yorumlanırken, iki hastada bilateral internal kapsül posterior bacaklarında myelinizasyon yokluğu (HİE?), prematür olan dört hastadan birinde serebral beyaz cevherde

myelinizasyonda gerilik, diğer üçünde ise periventriküler fokal iskemik lezyonlar ve iki matür hastada diffüz beyaz cevher hasarı saptandı. Evre-III HİE tanısı alan 6 hastanın 4'ü exitus olduğu için sadece 2'sine kranial MRG yapılabildi. MRG yapılabilen vakalardan birinde (prematür bebek); germinel matriks hemorajisi ve PVL, diğer hastada ise; bilateral talamus ve bazal ganglionlarda, her iki serebral beyaz cevherde difüz T2 sinyal artışı, internal kapsül posterior bacağında myelinizasyon yokluğu saptanmış ve ağır hipoksik injüri olarak yorumlanmıştır.

Beyin MRG'de HİE bulgusu olan ve olmayan hastaların İMA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15. Çalışma Grubu Vakalarında Kranial MRG ve EEG' si Normal Olan ve Olmayan Vakaların Ölçülen İMA Düzeyleri (Ortalama±SD)**

İnceleme	İMA (ABSU)		P
	Normal Bulgulu	Anormal Bulgulu	
EEG	0.64±0.22	0.65±0.07	>0.05
Kranial MRG	0.66±0.11	0.63±0.11	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, EEG: Elektroensefalografi, MRG: manyetik rezonansgörüntüleme

HİE evresine göre mortalite oranlarına bakıldığında, evre-I HİE vakalarından exitus olan yok iken, evre-II HİE vakalarından %7.1 ve evre-III HİE vakalarından %66.7'si exitus olmuştu.

**Tablo 16. HİE Evrelerine Göre Mortalite Oranları**

HİE	Toplam (n)	Eksitus olan [n (%)]	Yaşayanlar (n)
Evre-I	2	-	2
Evre-II	14	1 (7.1)	13
Evre-III	6	4 (66.7)	2
<b>Toplam</b>	<b>22</b>	<b>5 (22.7)</b>	<b>17</b>

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

Exitus olan vakalar ile yaşayan vakaların başlangıç İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 17. Çalışma Grubunda Exitus Olan ve Yaşayan Vakaların Başlangıç İMA Düzeyleri (Ortalama±SD)**

<b>Parametre</b>	<b>Exitus olanlar (n: 5)</b>	<b>Yaşayanlar (n:17)</b>	<b>p</b>
<b>İMA (ABSU)</b>	0.66±0.15	0.64±0.28	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin



## 5. TARTIŞMA

Hipoksik iskemik ensefalopati, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen ülkemizde ve dünyada yenidoğan ölümleri ve beyin hasarlanmasının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Hipoksik iskemik ensefalopatili term bebeklerin %15-20'si neonatal dönemde ölür, sağ kalanların %25-30'unda ise serebral palsi, mental retardasyon ve epilepsi gibi nörolojik sekeller gelişir (87). Perinatal asfiksi yaşadığı düşünülen vakaların erken dönemde tanısının kesinleştirilmesi ve özellikle de prognozun doğru tahmin edilebilmesi büyük önem taşımaktadır. Böylece erken dönemde uygun tedavi ve iyileştirme çalışmalarıyla, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olacaktır. Bu çalışmada, İMA'nın hipoksik iskemik ensefalopatinin erken tanısı ve prognozun erken dönemde tahmin edilmesinde rolü olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamızda olguların gestasyon yaşları incelendiğinde hastaların 12'si (%54.5) matür, 8'i (%17.6) prematür ve 2'si (% 9.1) postmatür idi. Satar ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada perinatal asfiksi-hipoksi vakalarının %25.4'ü prematür ve %74.6'sı matür iken, Acunaş ve arkadaşlarının (88) çalışmasında vakaların %29.8'inin prematür ve %70.2'sinin matür olduğu rapor edilmiştir. Venkateswaran ve arkadaşlarının (89) Amerika'da yaptığı bir çalışmada ise perinatal asfiksi-hipoksi vakalarının %39'unun prematür ve %61'inin matür olduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre perinatal asfiksi-hipoksinin matür olgularda daha fazla görüldüğü söylenebilir. Çalışmamızda postmatür bebekler de (%9.1) bulunmakta olup literatür ile uyumlu olarak matür olgular daha fazladır (%54.5).

Doğum şekilleri incelendiğinde vakalarımızın 15'i (%68.2) C/S ile 7'si ise (%31.8) SVY ile doğmuştu. Saptanan bu oranlar Allemand ve arkadaşlarının (90) İtalya'dan rapor ettikleri %62 C/S ve %38 NSVY oranları ile benzer idi. Sezaryen ile doğumların daha sık olması, fetal distres bulgusu gösteren bebeklerin çoğunlukla C/S ile doğurtulması ile ilgili

olabilir. Mbweza ve arkadaşları (91) ise Malawi’de perinatal asfiksi olgularında sezeryan ile doğum oranını %18, vakum/forceps kullanım oranını %16 olarak rapor etmişlerdir.

Tüm canlı doğumların yaklaşık %10-15’inde mekonyumlu amniyon sıvısı görülmektedir. Mekonyumlu doğan bebeklerde (özellikle koyu mekonyumlu doğan deprese bebeklerde) asfiksi riskinin arttığı bildirilmiştir (92). Bu çalışmada da olguların %27.3’ünde mekonyumlu amniyon mayi saptandı. Gestasyon yaşına göre bakıldığında postmatür vakaların %50’sinde, matürlerin %33.3’ünde amniyon mayi mekonyumlu idi.

Asfiksi nedenleri içerisinde yer alan ileri anne yaşı açısından Türkmen ve arkadaşlarının (93) Aydın İli’nde yaptığı çalışmada ortalama anne yaşının  $28.7 \pm 5.9$  yıl, Türk Neonatoloji Derneği HİE çalışma grubunun (94) Türkiye genelinde yaptığı çalışmada ise  $28.4 \pm 6.5$  yıl olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, ortalama anne yaşı  $26.3 \pm 6.9$  (16-40) yıl olarak saptanmıştır.

Moster ve arkadaşlarının (36) 1983-87 yılları arasında 235,165 bebek üzerinde yaptıkları bir çalışmada Apgar skoru 1. ve 5. dakikalarda 0-3 arası olan yenidoğanlarda, 7-10 olanlara göre ensefalopati ve ölüm riskinin sırası ile 642 ve 145 kat arttığını göstermişlerdir.

Nagdyman ve arkadaşları (95), 30 asfiktik yenidoğan bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının, kontrol grubunda yer alan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da, özellikle exitus olanlarda daha belirgin olmak üzere HİE vakalarının Apgar skoru kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi. Ayrıca Apgar skoru azaldıkça HİE evresinin ağırlaştığı gözlemlendi.

Anders ve arkadaşlarının (96) yaptıkları bir çalışmada, umbilikal arter kanı pH değerini ağır HİE’li yenidoğanlarda 6.69-6.93 arası, kardiyopulmoner yeniden canlandırma gerçekleştirilen yenidoğanlarda 6.83-6.69 arası, nöbet geçirenlerde ise 6.75-6.93 arası bulmuşlardır. Özellikle arter kan gazı pH’sı 7.00 altında olanlarda HİE ve ağır metabolik, solunumsal ve kardiyovasküler sorunların geliştiğini belirtmişlerdir.

Bizim vakalarımızda da arteryel kan gazı pH değerinin HİE evresi ağırlaştıkça azaldığı gözlemlendi. Çalışma grubunda yer alan tüm hastalarımızda arter kan gazı pH değeri 7.10 altında bulunurken, kontrol grubu vakalarının tümünde pH 7.10 üzerinde idi. Bu da

özellikle hipokside, 7.10'lik kan gazı pH değerinin bir eşik değer olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Nagdyman ve arkadaşları (95), asfiksili hastalarda CK-BB izoenzim seviyelerini değerlendirmişlerdir. Kord kanından 2, 6, 12 ve 24. saatlerde serum CK-BB düzeylerin ölçmüşler ve HİE vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, evre-I, II ve III HİE vakaları arasında kord kanı ve 24. saatte ölçülen CK-BB düzeylerinde anlamlı fark gözlenmezken, 2, 6 ve 12. saatlerde anlamlı fark gözlendiğini bildirmişlerdir.

Worley ve arkadaşları (97), immunohistokimyasal olarak yaptıkları çalışmada CK'nın astrositlerden salındığını göstermişler ve BOS CK ölçümünün beyin hasarını değerlendirmede iyi bir biyokimyasal gösterge olduğunu belirtmişlerdir.

Sweet ve arkadaşları (98), asfiksili bebekler üzerinde yaptıkları çalışmada CK-BB düzeyleri ile nörolojik sekel arasındaki ilişkiyi irdelemişler ve CK-BB düzeyi yüksek olan vakaların %72'sinde uzun dönemde nörolojik ve gelişimsel problem ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Özellikle ciddi HİE'li hastalarda CK-BB seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, ancak bunun nörolojik ve gelişimsel sonuçlarla ilişkisinin zayıf olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada, HİE vakalarında ölçülen CK düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. HİE evresi ile CK düzeyleri arasında istatistiksel olarak zayıf-orta korelasyon saptandı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda İMA'nın akut dönemdeki doku iskemisi ve oksidatif stres durumunu gösteren yeni bir belirteç olarak kullanılabilmesi rapor edilmiştir. Oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen ürünlerinin salınmasına bağlı olarak albuminin N-terminal bölgesinin hasara uğradığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, akut koroner hastalıklar başta olmak üzere doku iskemisine neden olan çeşitli hastalıklarda yüksediği gösterilmiş olan ve hızlı tanı olanağı sağladığı bildirilen İMA'nın perinatal hipoksi-asfiksi ve HİE'nin erken tanısında kullanıp kullanamayacağı araştırıldı.

Literatürde pediatrik yaş grubunda İMA ile ilgili rapor edilmiş birkaç adet çalışma bulunmasına rağmen, perinatal asfiksi-hipoksi ve HİE'li yenidoğanlarda rapor edilmiş yalnızca bir çalışmaya rastlandı. Doğumları komplike ve non-komplike olan yenidoğanların kord kanı İMA düzeyleri ile sağlıklı erişkinlerin İMA düzeylerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada; doğumu komplike olan bebeklerin İMA düzeylerinin non-komplike olanlara göre %50 oranında daha yüksek olduğu, ciddi fetal hipoksisi (Apgar 5) bulunan vakalarda ise İMA düzeylerinin %300'den daha fazla yükseldiği saptanmış ve İMA'nın hipoksik fetal distrese cevap olarak artmış olabileceği iddia edilmiştir (81). Aynı çalışmada doğumu non-komplike olan yenidoğanların kord kanı İMA düzeylerinin erişkin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu durumun kord kanı albümin konsantrasyonunun erişkin gruba göre daha düşük olması ile izah edilebileceği belirtilmiştir (81).

Literatürde, albümin konsantrasyonlarında normalden sapma durumunda düzeltilmiş İMA düzeyinin hesaplanması gerektiği bildirilmektedir (58,84). Apple ve arkadaşları (58) albümin düzeylerinin <2 g/L veya >5 g/L olması halinde İMA sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada, HİE ve kontrol grubu vakalarında albümin düzeyleri başlangıçta normal değerlerde ölçülmüş ve izlemde de değişim göstermemiştir, buna paralel olarak dİMA düzeylerinde de bir değişim görülmemiştir.

Rapor edilmiş çalışmalarda albümin ile İMA düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (82,99). Zapico-Munitz ve arkadaşları (100) tarafından yapılan bir çalışmada, albümin düzeyindeki her %1'lik değişikliğin İMA değerinde ters yönde %2'lik bir değişime neden olduğu gösterilmiştir. Bunun aksine Roy ve arkadaşları (101) İMA ve albümin düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, İMA ve albümin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.

Erişkinlerde yapılan birkaç çalışmada İMA'nın cinsiyet ve yaş ile değişmediği bildirilmiştir (71,77). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak cinsiyete göre İMA düzeyinin değişmediği saptanmıştır.

Gebelik haftası ile İMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma rapor edilmiştir. Bunlardan ilki Gafsou ve arkadaşlarının (83) yaptığı çalışma olup,

sağlıklı ve preeklampitik gebelerden oluşan iki farklı çalışma grubunda gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada, farklı gebelik haftalarındaki (<30 hafta, 30-35 hafta, >35 hafta) maternal İMA düzeylerine bakılmış ve her bir grupta İMA sonuçları kendi arasında karşılaştırılmıştır. Sonuçta, maternal İMA düzeylerinin gebelik haftası ile değişiklik göstermediği, ancak preeklampitik grupta sonuçların daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Diğer bir çalışmada ise; gebelik yaşına uygun ağırlıktaki bebekler (ortalama gebelik yaşı 39.1 hafta) ile intrauterin gelişme gerilikli (ortalama gebelik haftası 38.3 hafta) bebeklerin kord kanı İMA düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçta her iki grubun İMA düzeyleri arasında fark bulunmadığı ve kord kanı İMA düzeylerinin gebelik haftası ile değişiklik göstermediği rapor edilmiştir (102). Bizim çalışmamızda da, gebelik haftası ile İMA düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Literatürde İMA ve laktat düzeyleri arasındaki ilişki konusunda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Zapico-Muniz ve arkadaşları (100); laktat ve İMA düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunduğunu ve her 4-5 mmol/l laktat artışının İMA düzeyinde %8-9 oranında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Falkensammer ve arkadaşları (103) ise İMA ve laktat düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki vakaların laktat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen, İMA ile laktat düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

David Bar ve arkadaşları (68) tarafından yapılan bir çalışmada; anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastalara anjioplasti yapıldıktan hemen sonra ölçülen İMA düzeylerinin bazal değere göre belirgin derecede yüksek olduğu ve yaklaşık 6 saat sonra bazal seviyeye düştüğü gösterilmiştir. Bundan hareketle çalışmamızda HİE'li vakaların kord kanı ve doğum sonrası 6 saat ile ilerleyen saatlerde belirli periyodlarla periferik venöz kan örneği alınarak İMA'nın HİE vakalarındaki seyrinin belirlenmesine çalışılmıştır. Altıncı saatte ve sonrasında alınan kan örneklerinde dalgalı seyir izlenmiştir.

İskemi modifiye albümin'in doğal seyri halen tam olarak bilinmemektedir (80). Son zamanlarda rapor edilen çalışmalarda, İMA'nın sadece iskeminin etkisiyle değil, reperfüzyon hasarına bağlı olarak da oluşabileceği bildirilmektedir (74). Reperfüzyon hasarı, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda

meydana gelen hasar olarak tanımlanmaktadır. Organ iskemisi süresince Cu salınımında artış olduğu ve bunun reperfüzyonun erken fazında oluşan doku hasarında etkili olduğu iddia edilmektedir (104).

Deneysel çalışmalarda, reperfüzyonun başlangıcında koroner kan akımındaki Cu seviyesinin yükselmeye başladığı, iskemi süresi uzadıkça bu artışın devam ettiği ve Cu seviyesi ile kardiyak hasarın derecesi arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (69,105). HİE'de yenidoğanın maruz kaldığı hipoksik durumun düzeltilmesi ile beyinde normal dolaşım başladığında zedelenen hücrelerde oksijen radikallerinin etkisi ile reperfüzyon hasarı oluşması nedeni ile HİE'li bebeklerde vakalarında İMA'nın artması beklenir. Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu kord kanı İMA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hem perinatal asfiksiye bağlı vasküler kollaps, azalmış kan akımı ve yetersiz oksijenizasyona bağlı doku iskemisine, hem de beyinde HİE olarak kendini gösteren ve bütün dokuları etkileyebilen reperfüzyon hasarına bağlı olabilir. Ancak tüm bunlara rağmen HİE evreleri ile İMA arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Yoğun egzersiz sonrasında gelişen intravasküler volüm azalmasına bağlı hemokonsantrasyon veya intravenöz sıvı infüzyonuna bağlı olarak meydana gelen hemodilüsyon sonucunda serum albümin konsantrasyonunda meydana gelebilecek herhangi bir değişikliğin, Co bağlanmasını etkileyebileceği ve sonuçta da İMA düzeyinin yanlış ölçülmesine neden olabileceği bildirilmiştir (78,99). Bağlanmamış Co'nın miktarı İMA'nın konsantrasyonu ile direkt olarak ilişkilidir (99). Çalışmamızda, ardışık olarak ölçülen İMA düzeylerinde dalgalanmalar görülmüştür. Vakalarımızın albümin düzeyleri değişim göstermediği için albümin değişimine bağlı olması olası değildir. Bu nedenle uygulanan sıvı ve inotropik ajanların İMA düzeylerini etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Zira, çalışma grubunda yer alan vakalarımıza kontrol grubundan farklı olarak intravenöz sıvı ve bazı vakalara inotropik ajan verilmiştir.

İskemi modifiye albümin ile ilgili standardizasyon problemleri bulunmaktadır. Literatürde İMA hakkında çok sayıda rapor edilmiş çalışma bulunmasına rağmen bu çalışmaların çoğunda farklı referans aralıkları kullanılmıştır (65,106-108). Ayrıca İMA konsantrasyonlarının coğrafik bölge, diyet, çevresel, etnik ve bireysel faktörlere bağlı

olarak değişebileceği bildirilmiştir (71,77). Afrika kökenli sağlıklı 34 siyah çocuk ve İtalyan kökenli 34 beyaz çocukta yapılan bir çalışmada, Afrikalı siyah çocuklarda İMA'nın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (109). Bu nedenle farklı coğrafik bölgeler için referans aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir (77).

Hipoksik iskemik ensefalopatili term bebeklerin nörolojik fonksiyonlarındaki anormalliklerin derecesini değerlendirmek için birçok skala geliştirilmiştir. Sarnat ve Sarnat tarafından önerilen evrelendirme HİE'nin derecesini hızlı ve doğru bir şekilde gösterdiği için yaygın olarak kullanılmaktadır (110). Bu klinik sınıflamaya göre kliniğin ağırlığına karar verilebilmekte ve bebeklerdeki mortalite oranları ve prognoz konusunda yorum yapılabilir. Mortalite oranının Evre-III HİE'si olan bebeklerde en fazla olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (111).

Clothery JP ve arkadaşları (112) tarafından yapılan bir çalışmada Sarnat&Sarnat klinik evrelemesinin en iyi prognostik faktörlerden biri olduğu iddia edilmiştir. Bu sınıflamaya göre evre-I HİE olgularının %100'nde, evre-II HİE olgularının %80'inde nörolojik bulguların normal olması beklenirken, 7 günden uzun süre evre-II HİE belirtileri gösteren veya evre-III HİE bulgularını barındıran olguların %50'si exitus olurken, yaşayanların %50'sinde nörolojik sekel gelişimi beklendiği belirtilmiştir (112,113). Bizim alışmamızda, evre-I HİE olgularında mortalite oranı sıfır iken, evre-II HİE olan vakaların %7.1'i ve evre-III HİE olan vakaların %66.7'si eksitus olmuştur.

Gerek literatürde rapor edilmiş ve gerekse çalışmamızda elde edilen veriler, doğum sonrası yapılan Sarnat ve Sarnat değerlendirmesinde HİE evresinin yüksekliliği ile morbidite ve mortalite oranları arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Yenidoğan konvulsiyonlarının en önemli nedeni hipoksik iskemik ensefalopatidir. Tüm yenidoğan konvulsiyonlarının %50-65'inin nedeni perinatal hipoksi/asfiksidir (20). Andres ve ark. 93 vakalık çalışmalarında bu sıklığı %5 olarak tespit etmişlerdir. Bizim alışmamızda ise, asfiktik hastaların %36.4'ünde klinik olarak konvülziyon tespit edilmiş olup bu yüksek oranın HİE evrelerinin daha yüksek olması ile ilgili olabileceği dşnlmştir.

Paul Ekert ve arkadaşları (20) konvülziyon varlığının ve geçirilme zamanının kötü prognoz kriterlerinden biri olduğunu belirttikleri çalışmalarında 178 asfiktik term olgudan

143'nün (%80) konvülziyon geçirdiğini ve bunlar arasında ilk 4 saatte konvülziyon geçirenlerin 45'nin (%76) izlemlerinde nörolojik defisit gözlendiğini bildirmişlerdir. Konvülziyon geçiren HİE'li olgularda eksitus ve nörolojik defisit oranının konvülziyon geçirmeyenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20). Çalışmamızda, konvülziyon geçiren olguların %62.5'i eksitus olmuştur. Vakalarımızda konvülziyon geçiren ve geçirmeyen vakalar arasında İMA düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

İlk kullanılan yöntemlerden biri olan kranial USG'de iskemik alanların hiperekojen olarak izlendiği bulunmuştur. Bazal ganglion, talamus lezyonları, hemoraji, periventriküler lökomalazi, beyin ödemi, fokal ve multifokal iskemik beyin hasarı USG ile belirlenebilir. İnfarktlar, poreensefali, hidrosefali ve multikistik ensefalomalazi de kranial USG ile ayırt edilebilir. Ancak USG'nin yapan kişiye bağımlı olması gibi bir dezavantaj ile birlikte beyin sapı, parankimal yapıların gösterilmesinde daha az sensitiviteye sahiptir (48). Parankimal anormallikler, (PVL, serebral ödem gibi) USG ile saptanabilmesine rağmen nonspesifik bilgiler vermektedir (49).

Satar ve arkadaşlarının (26) asfiktik olgularda yaptığı çalışmada TFUSG incelemesinde %47.6 oranında beyin ödemi saptandığı rapor edilmiştir. Türkmen ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışmada ise %11 vakada anormal sonuçlar bildirilmiştir. Türk Neonatoloji Derneği'nin (94) yaptığı çalışmada %32.4 oranında anormal bulgular saptanmış, bunlardan %25.6'sında periventriküler dansite artışı bulunurken, %4.1 olguda beyin ödemi saptanmıştır.

Cabarans ve arkadaşları (114), asfiktik yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada, TFUSG değerlendirmesinde PVL (%66.6) ve ventriküler ekojenite artışı saptanan bebeklerde daha sonraki dönemlerde nörolojik sorunlara daha sık rastlandığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda da tüm hastalara yaşamın ilk üç günü içerisinde TFUSG incelemesi yapıldı ve hastalarımızın tümünde normal olarak değerlendirildi. Deneyim düzeyleri farklı kişiler tarafından TFSUG yapılmış olması lezyon saptanma oranını etkilemiş olabilir.

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



Barkovich ve arkadaşları (115), yaşamın ilk 10 gününde HİE'li hastaların MRG bulgularını retrospektif olarak değerlendirilmiş ve ilk 10 gün içinde çekilen MRG'nin beyin hasarının ciddiyetini belirlemede etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Baenziger ve arkadaşları (116), perinatal asfiksili 88 yenidoğanın MRG bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, beyin hasarı göstegesini olan toplam altı farklı bulgu tanımlamış ve en sık görülen bulguların bilateral ventriküler hiperintensite, bulanık sınır hatları ve PVL olduğunu rapor etmişlerdir.

Keeny ve arkadaşları (117), HİE tanısı alan hastalarda en sık görülen MRG bulgularının PVL ve fokal parankimal hemoraji alanları olduğunu ve bu bulguların EEG ve transfontanel USG sonuçları ile paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bazal ganglionlarda kanama ve multikistik ensefalomalazinin perinatal asfiksi, nöbet ve anormal nörolojik sonuç ile çok kuvvetli ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Matür olgularda yaygın serebral atrofi, bazal ganglionlar ve talamus hasarı sıklıkla izlenen MRG paternleridir. Bu paternlerle bağlantılı olarak matür bebeklerde spastik kuadriparezi ve koreotatetolik CP sıklıkla gelişir (1). Prematür olgularda ise en sık izlenen patern PVL'dir. Bundan dolayı prematürlerde ana motor bozukluk genellikle spastik diparezidir (1).

Vakalarımızın 18'ine beyin MRG yapılabildi ve 10 hastada beyin MRG'de anormal bulgular saptandı. MRG'de en sık görülen bulgular PVL ve diffüz beyaz cevher hasarı idi. Prematür olan vakaların tümünde beyin MRG bulgusu literatür ile uyumlu olarak PVL idi. Matür vakalarımızın birinde talamus ve bazal ganglion hasarı mevcut iken, tüm vakalarda beyaz cevher hasarı mevcuttu.

Asfiksili beyinde EEG, özellikle nöbet tanısı, hipoksi/iskemiye bağlı serebral hasarın ciddiyeti ve uzun dönem etkilerini değerlendirmek için kullanılır. Total izoelektrik hat, burst süpresyonu, düşük voltaj ve zemin aktivite bozulması kötü prognoz göstergeleridir (46).

Holmas ve arkadaşları (118) yaptıkları bir çalışmada, asfiktik yenidoğanların EEG sonuçlarının nörolojik sekel ile olan ilişkisini değerlendirmişler ve normal EEG'nin normal nörolojik sonuçlar ile ilişkili olduğunu, ancak elektroserebral aktivite azalması ve burst

supresyonu olan EEG'nin nörolojik sekeller ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, asfiktik yenidoğanların seyrinde erken dönemde yapılan tek bir EEG incelemesinin nörolojik seyir hakkında önemli bilgiler sağladığını, ancak orta ve ciddi HİE'li yenidoğanlarda seyrin değişken olabileceğini iddia etmişlerdir.

Biagioni ve arkadaşları (119) tarafından yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk haftasında yapılan sürekli EEG kaydının ileri dönem seyri belirlemede yararsız olduğunu belirtmişlerdir.

Selton ve arkadaşları (120), asfiktik yenidoğanlara 48. saatte ve 7. günde EEG incelemesi yapmışlar ve birinci yılın sonundaki nörolojik bulguları bu EEG verileri ile karşılaştırmışlardır. Özellikle 48. saatte yapılan EEG incelemesinde gözlenen aşırı kötü bulguların nörogelişimsel problemleri tahmin etmedeki duyarlılık oranının %95 olduğunu, yedinci günde gerçekleştirilen EEG kayıtlarında ise duyarlılığın %60'a düştüğünü rapor etmişlerdir. Sonuç olarak, ilk 48 saatte yapılan EEG incelemesinin uzun dönem nörolojik prognozu göstermede daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

Pressler ve arkadaşlarının (121) yaptıkları çalışmada, HİE'li olguların yaşamın ilk saatlerinde EEG kayıtları alınmış ve erken çekilen EEG'nin normal oluşunu, güvenilir olumlu prognoz kriteri olduğunu, inaktivite ve depresyon gibi anormal EEG bulgularının ise kötü prognoz için güvenilir bir gösterge olmadığını belirtmişlerdir. Çünkü akut beyin hasarına bağlı olarak başlangıç EEG'de bozukluk olabilmekte, ancak daha sonra bu bozukluk düzelebilmektedir. Bu nedenle seri EEG kayıtlarında bozukluğun devam etmesi, kötü prognozu tahmin etmede daha değerli bilgiler sağlar. Ayrıca şiddetli HİE'si olan olgularda 2-3 hafta içerisinde çekilen EEG'lerde zemin ritminde bozukluk yoksa prognoz açısından iyimser olunabileceği rapor edilmiştir (121).

Bizim olgularımızın EEG çekimleri 48 saat-7 gün arasında ( $5.06 \pm 2.29$  gün) yapılmıştır. İlk 48 saatte çekilmemiş olsa da HİE evre-1 tanısı alan tüm hastaların EEG'si normal olarak saptanmış, hiçbirinde nöbet görülmemiş ve takiplerinde nörolojik gelişimleri normal olarak değerlendirilmiştir. Evre-II HİE tanısı alan sekiz vakanın EEG'sinde ise; serebral disfonksiyon, paroksizmal anomali, parsiyel epileptiform anomali gibi anormal bulgular rapor edilmiş olup dördünde klinik olarak konvülsiyon görülmüştür. Klinik olarak konvülsiyonu gözlenen vakalara konvülsiyon anında, klinik konvülsiyonu görülmeyen

vakalara ise EEG anormalliğı saptandığında uygun antiepileptik tedavi başlanmış ve takibinde hiç bir vakada klinik olarak nöbet saptanmamıştır. Hipoksik iskemik ensefalopati evre-III tanısı alan altı hastanın ikisine EEG çekilebilmiş, bu iki hastaya da yenidoğan döneminde klinik nöbet görülmesi nedeniyle uygun antiepileptik tedavi başlanmıştır. Bu hastalardan birinin EEG'sinde parsiyel epileptiform anomali izlenirken, diğerinin EEG'sinde paroksizmal anomali saptanmıştır.

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların nörolojik gelişimine birçok faktör etki ettiğinden, prognozu kesin olarak saptamada zorluklar bulunmaktadır. Bu nedenle asıl hedef, yenidoğanların hipoksi/iskemiye maruz kalmaması için gerekli tüm çabaların gösterilmesi ve önlemlerin alınması olmalıdır. Yine de prognoz, morbidite ve mortalite göstergeleri konusunda şimdiye kadar önerilen klinik ve laboratuvar kriterleri veya incelemelerine gerksinim vardır. Bu çalışmada, incelenen İMA'nın, perinatal hipoksi-asfiksinin değerlendirilmesinde, HİE tanısı ve prognozu için iyi bir gösterge olmadığı kanısına varılmıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### Sonuçlar

1. Bu çalışma, 10'u kız (%45.5) ve 12'si (%54.5) erkek olan 22 HİE tanılı hasta (çalışma grubu) ile 11'i kız (%50) ve 11'i erkek (%50) olan 22 sağlıklı (kontrol grubu) yenidoğan bebekte gerçekleştirildi.
2. Çalışma grubunun ortalama gebelik yaşı  $37.7 \pm 3.2$  (32-44) hafta, anne yaşı  $26.3 \pm 6.9$  yıl, doğum ağırlığı  $2708 \pm 851$  (990-3760) gr olup, 15 (%68.2) hasta C/S ve 7 (%31.8) hasta SVY ile doğmuştu. Çalışma ve kontrol grubu vakaları arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).
3. Çalışma grubunda yer alan olguların %13.2'sinin amnion sıvısı mekonyumlu idi. Gestasyon yaşına göre bakıldığında posmatürlerin %50'sinin, matürlerin ise %33.3'ünün amnion sıvısının mekonyumlu olduğu saptandı.
4. Çalışma grubunda yer alan 22 vakanın Sarnat&Sarnat'a göre yapılan klinik HİE evrelemesi ile 2 hasta (%9) evre-I HİE, 14 hasta (%63.7) evre-II HİE ve 6 hasta (%27.3) evre-III HİE olarak değerlendirildi.
5. Çalışma grubunda belirlenen ortalama 1. ve 5. dakika Apgar skoru, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). HİE evreleri ile Apgar skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.685$ ,  $p = 0.001$ ).
6. HİE evresi ağırlaştıkça arteriyel kan gazı pH değerinin azaldığı gözlemlendi ( $r = -0.891$ ,  $p = 0.001$ ). Çalışma grubunda yer alan tüm hastalarımızda arter kan gazı pH değeri 7.10 altında bulunurken, kontrol grubu vakalarının tümünde 7.10 üzerinde idi.
7. Çalışma grubunda ölçülen AST, CK ve laktat düzeyleri kontrol grubunda ölçülenlere göre istatistiksel olarak yüksek idi ( $p < 0.05$ ). HİE evreleri ile AST ve

laktat düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmamasına rağmen, HİE evreleri ile CK düzeyleri arasında istatistiksel olarak zayıf-orta derecede negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.490$ ,  $p<0.05$ ).

8. Çalışma grubunda ölçülen kord kanı İMA düzeyleri, kontrol grubunda ölçülenlere göre yüksek idi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
9. Çalışma grubunda farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde İMA düzeyleri dalgalı bir seyir gösterdi. Kord kanında ölçülen ortalama İMA düzeyleri 72. saatte ölçülenlere göre yüksek bulunmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
10. Çalışma ve kontrol gruplarında yer alan vakaların kord kanı İMA düzeyleri; cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve doğum şekline göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
11. Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen başlangıç İMA düzeyleri ile doğum ağırlığı ve gebelik yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).
12. Çalışma grubunda yer alan vakaların 1. ve 5. dakika Apgar skorları ile kord kanı İMA düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
13. HİE evreleri ile tüm zamanlarda ölçülen İMA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).
14. Çalışma grubu vakalarında kord kanında ve diğer tüm zamanlarda ölçülen İMA düzeyleri ile kan gazı pH değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
15. Çalışma grubunda ölçülen kord kanı İMA düzeyleri ile ALT, AST, CK, laktat, albümin ve bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
16. Prematür vakalarda en sık görülen beyin MRG bulgusu PVL iken, matür vakalarda beyaz cevher hasarı idi.
17. HİE'nin ciddiyetini belirlemek için ilk 10 gün içerisinde beyin MRG yapılmalıdır. MRG'de bazal ganglion ve talamus hasarının saptanması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmelidir

18. Beyin MRG'de patolojik bulgu saptanan ve saptanmayan hastaların İMA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ( $p>0.05$ ).
19. Evre-II HİE'li olguların %16.6'sı ve evre-III HİE'li olguların %75'i konvulziyon geçirdi. Konvulziyon geçiren olguların %37.5'i eksitus oldu.
20. Evre-I HİE'si olan vakalardan exitus olan yoktu. Eevre-II HİE olan vakalardan biri (%7.1) ve evre-III HİE olan vakalardan 4'ü (%66.7) eksitus oldu.
21. Exitus olan vakalar ile yaşayan vakaların başlangıç İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

### Öneriler

1. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların nörolojik gelişimi birçok faktörden etkilenir
2. HİE vakalarında prognozun kesin ve yüksek doğrulukla saptanması güçtür.
3. HİE'nin ciddiyetini belirlemede Sarnat&Sarnat klinik evrelemesi yararlıdır ve mutlaka yapılmalıdır.
4. Kord kanından veya erken dönemde arteriyel kandan ölçülen pH değerinin 7.10'den düşük olması HİE tanısı için bir belirteçtir ve mutlaka bakılmalıdır.
5. İlk 10 gün içerisinde yapılan beyin MRG'de bazal ganglion ve talamus hasarının saptanması HİE'de kötü prognostik faktördür. HİE'nin ciddiyetini belirlemek için 48 saat-7 gün arasında EEG çekilmelidir. EEG'de anormal bulgu saptanmaması iyi prognoz, elektroserebral aktivite azalması ve burst supresyon nörolojik sekellerle sonuçlanan kötü prognoz işareti olarak kabul edilmelidir.
6. İskemi modifiye albümin perinatal hipoksi-asfiksi ve HİE'nin erken tanısını koymada, izlem ve prognozunu belirlemede yararlı bir belirteç değildir.
7. HİE prognozunu daha doğru ve erken belirlemeye yönelik güvenilir belirtçelerin saptanması için yeni ve geniş serili çalışmalara gereksinim vardır

8. Yenidoğan bebekle uğraşan sağlık çalışanlarının öncelikli ve asıl hedefi, yenidoğanların hipoksi-iskemiye maruz kalmasını önleyecek önlemleri almak olmalıdır.

## 7. ÖZET

### HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ YENİDOĞANLARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

**Amaç:** Hipoksik iskemik ensefalopatinin (HİE) morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, erken tanı ve tedavisi önemlidir. Değişik tanısal ve prognostik testler kullanılmasına rağmen bu testlerin özgüllük ve duyarlılıkları yeterli değildir. Bu çalışma, hipoksiye özgül bir belirteç olan iskemik modifiye albüminin (İMA) HİE'nin erken tanısını koyma ve prognozunu belirlemedeki rolünü araştırmak amacı ile gerçekleştirildi.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Ekim 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ve Trabzon Doğum ve Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde, HİE tanısı ile izlenen 22 hasta (Çalışma grubu) ve benzer demografik özelliklere sahip 22 sağlıklı yenidoğanda (Kontrol grubu) gerçekleştirildi. Rutin tetkiklerin yanında, çalışma grubundaki vakaların kord kanından ve 6, 24, 48, 72. saatlerde rutin tetkikler için alınan kan örneklerinin artan miktarlarından İMA düzeyi çalışıldı. Kontrol grubunda ise, her yenidoğanın kord kanından ve doğum sonrası diğer tetkikler için alınan kan örneklerinin artan miktarlarından İMA düzeyi çalışıldı. Vakaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri ile İMA düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama gebelik yaşı sırası ile  $37.7 \pm 3.2$  (32-44) hafta ve  $38.5 \pm 2.4$  (35-42) hafta, ortalama doğum ağırlığı ise  $2708 \pm 851$  (990-3760) gr ve  $3107 \pm 566$  (2100-4100) gr idi ( $p < 0.05$ ). Doğum ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda yer alan vakaların 2'si (%9) evre-I HİE, 14'ü (%63.7) evre-II HİE ve 6'sı (%27.3) evre-III HİE olarak değerlendirildi. Çalışma grubunun başlangıç İMA düzeyleri ( $65 \pm 0.1$  ABSU) kontrol grubuna göre ( $0.63 \pm 0.1$  ABSU) yüksek olmasına karşın, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). İlk 72 saat içinde değişik zamanlarda ölçülen İMA değerleri dalgalı seyir gösterdi. İMA düzeyleri ile gebelik yaşı, doğum şekli, cinsiyet, Apgar skoru, HİE evreleri, kan gazı pH, aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz ve laktat düzeyleri, EEG ve kranial MRG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız, İMA'nın HİE'nin erken tanı, izlem ve prognozunu belirlemede yararlı bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha doğru bir yargıya varabilmek için daha geniş vaka serileri içeren çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.



## 8. SUMMARY

### THE PROGNOSTIC VALUE OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN IN NEWBORNS WITH HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

**Aim:** The early diagnosis and treatment of hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is important because of its high morbidity and mortality. Despite the use of various diagnostic and prognostic tests, these lack sufficient specificity and sensitivity. This study was intended to investigate the role of ischemia modified albumin (IMA), a hypoxia-specific marker, in the early diagnosis of HIE and determination of prognosis.

**Materials and Methods:** The study was performed with 22 patients diagnosed with HIE (study group) and 22 healthy newborns (control group) with similar demographic characteristics at the Karadeniz Technical University Medical Faculty Farabi Hospital Neonatal Intensive Care Unit, Turkey. In addition to routine tests, IMA levels in the study group were investigated from cord blood and blood specimens in increasing quantities taken for routine tests at hours 6, 24, 48 and 72. In the control group, IMA levels were investigated in every neonate from cord blood and blood specimens in increasing quantities taken for other postnatal tests. The relation between cases' demographic characteristics and laboratory parameters and IMA levels was investigated.

**Results:** Average gestational age in the study and control groups was  $37.7\pm 3.2$  (32-44) weeks and  $38.5\pm 2.4$  (35-42) weeks, respectively. Average birth weight was  $2708\pm 851$  (990-3760) g and  $3107\pm 566$  (2100-4100) g, again respectively ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of birth weight, type of delivery or gender ( $p > 0.05$ ). Two (nine percent) of the study group cases were evaluated as stage I HIE, 14 (63.7%) as stage II HIE and 6 (27.3%) as stage III HIE. Although initial study group IMA levels ( $65\pm 0.1$  ABSU) were higher compared to those in the control group ( $0.63\pm 0.1$  ABSU), the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). IMA levels measured at various times over the first 72 h followed a fluctuating course. No statistically significant correlation was determined between IMA levels and gestational age, type of delivery, gender, Apgar score, HIE stages, blood gas pH, aspartate aminotransferase, creatine kinase and lactate levels, or EEG and MRG findings ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Our findings suggest that IMA cannot be employed as a useful marker in the early diagnosis and monitoring of HIE or in the determination of prognosis. However, we think that further studies involving wider case series are required in order to arrive at a definitive conclusion.

## 9. KAYNAKLAR

1. Volpe JJ: Hypoxic ischemic encephalopathy clinical aspects. In Volpe JJ (ed): Neurology of the Newborn, Philadelphia: WB Saunders Company, Fifth Edition 2008, Chapter 9; pp.400-480.
2. Barbara JS and Robert MK: The fetus and the neonatal infant. In Behrman RE, KliegmanR, Hal BJ (editors): Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 17<sup>th</sup> editions 2005; pp. 561-569.
3. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC: Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Multimodality Imaging Findings. Radiographics 26(1): 159-72, 2006.
4. Badr Zahr LK and Purdy I: Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. J Perinat Neonatal Nurs. 20(2):163-75; quiz 176-7, 2006.
5. Erdem G for Turkish Neonatal Society Multicentre Study Group. Perinatal mortality in Turkey. Peadiatr Perinat Epidemiol. 17: 17-21, 2003.
6. Acuncas B: Perinatal asfiksi. In Tuncer M, Özek E (ed.): Neonatolojinin temel ilkeleri ve acilleri. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara; 2007, s. 503-513.
7. Yurdakök M, Erdem G, Can G: Perinatal Asfiksi. Türk Neonatoloji Derneği, Neonatoloji, Birinci baskı, Ankara; 2004, s.719-728.
8. Low JA: Reflections on the occurrence and significance of antepartum fetal asphyxia. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 18(3): 375-382, 2004.
9. Carli G, Reiger I, Evans E: One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischemic encephalopathy. J Pediatr. 40: 217-220, 2004.
10. Dilenge ME and Shevell MI: Long-Term developmental outcome of asphyxiated term neonates. J Child Neurol. 16: 781-792, 2001.
11. Pin TW, Eldridge B, Galea MP: A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. European Journal of Pediatric Neurology 13(3): 224-234, 2008.

12. Xia YX, Sameshima H, Ikeda T, Higo T, Ikenau T: Cerebral blood flow distribution and hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *J Obstet Gynecol Res.* 28: 320-326, 2002.
13. Vannucci RC: Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 100: 1004-1009, 1997.
14. Koenigsberger RM: Acute encephalopathies of infancy. In: Rudolph AM, Hoffman İEJ, Rudolph CD (editors): *Rudolph's Pediatrics*. Connecticut. Appleton&Lange, 1996: 1882-1883.
15. 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.* 110: 655-659, 1999.
16. 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* 106: 235–243, 2000.
17. Lou HC: Hypoxic hemodynamic pathogenesis of brain lesions in the newborn. *Brain and Development* 16(6): 423-431, 1994.
18. Duffy TE, Cavazzuti M, Cruz NF, Sokoloff I: Local cerebral glucose metabolism in newborn dogs: Effects of hypoxia and halothane anesthesia. *Ann Neurol.* 11: 233-306, 1992.
19. Myers RE: Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol.* 112: 246-255, 1982.
20. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J: The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 117(4):1270-80, 2006.
21. Menezes MS, Shaw DWW: Hypoxic ischemic brain injury in the Newborn. *eMedicine* 139, 2006.
22. Dagoglu T, Ovalı F, Samancı N: *Neonatoloji*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2000; s.573-585.
23. Swaman KF and Ashwal S: *Pediatric Neurology Principles Practice* Mosby, third edition 1999; 191-201.
24. Ortibus E: Early and long-term consequences of intrapartum asphyxia. *International Congress Series* 1279: 353-357, 2005.
25. Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME: Schaffer and Avery's *Disease of the Newborn*, Sixth Edition. W.B.Saunders Company 413-420.

26. Satar M, Narlı N, Kırımı E: Hipoksik iskemik ensefalopatili 205 olgunun değerlendirilmesi. *T.Klin Pediatri* 10;36-41, 2001.
27. Laptook AR: Use of Therapeutic hypothermia for term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Clin N Am.* 56: 601-616, 2009.
28. Zanelli SA and Stanley DP: Hypoxic ischemic encephalopathy. *Medicine Specialties Pediatrics* 19, 2009.
29. Dogan M, Mese T, Dizdärer C: Perinatal asfikside kardiyak etkilenme. *Türkiye Klin. J. Pediatr.* 13: 207-212, 2004.
30. Agarwal R, Jain A, Deorari AK, Paul VK: Post-resuscitation management of asphyxiated neonates. Symposium on AIIMS Protocols in Neonatology-II, *Indian Journal of Pediatrics* 75(2): 175-180, 2008.
31. Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haateja L et al: Visual function in full term infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neuropediatrics* 28: 155-161, 1997.
32. Bharti B and Bharti S: A review of the apgar score indicated that contextualization as required within the contemporary perinatal and neonatal care framework in different settings. *Journal of Clinical Epidemiology* 121-129, 2005.
33. American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologist. *The Apgar Score*, 117(4), 1444-1447, 2006.
34. Buchmann EJ and Velaphi SC: Confidential enquiries hypoxic ischaemic encephalopathy. *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23: 357-368, 2009.
35. American Academy of Pediatrics. *Use and Abuse of the Apgar Score.* *Pediatrics*, 98: 141-142, 1996.
36. Moster D, Lie RT, Irgens LM: The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr.* 138: 798-803, 2001.
37. 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.* 28: 320-326, 2002.
38. Fernandez F, Verdu A, Quero J, Ferreiros MC, Dalmler E: Cerebral spinal fluid lactate levels in term infants with perinatal hypoxia. *Pediatr Neurol.* 2: 39-46, 1986.

39. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, Gatti MG, Massafra C: Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol.* 181: 1500-1505, 1999.
40. Srivistava D: HAND proteins: Molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* 9: 11–18, 1999.
41. Öztürk MA, Günes T, Karaküçük S, Kendirci M: Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğan bebeklerde beyin omurilik sıvısı askorbik asit düzeyleri. *Çocuk Sağ. Hast. Dergisi* 45: 222-225, 2002.
42. Gazzolo D, Frigiola A, Bashir A: Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *4(2):* 4298, 2009.
43. Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B: Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurolo.* 40: 215-226, 2009.
44. Bracci R, Perrone S, Buonocore G: The timing of neonatal brain damage. *Biol Neonate* 90: 145-155, 2006.
45. Nagdyman N, Komen W, Ko HK: Early biochemical indicators of hypoxic ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatric Res.* 49: 502-506, 2004.
46. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM: EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology* 110; 655-659,1999.
47. Holmes GL and Lombroso CT: Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol.* 10: 323 –352,1993.
48. Blankenberg FG, Loh NN, Bracci: Sonography CT and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 21: 213–218, 2000.
49. Barkovich AJ: The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 18(10): 1816-20, 1997.
50. Küçükhöyük Ş: Hipoksik-iskemik ensefalopatide klinik, laboratuvar yaklaşım ve tedavi yöntemleri. *J.Neonatology* 4(2): 70-75, 1997.
51. Can G, Neyzi O, Ertugrul T: Neonatal Asfiksi. *Pediatric I.cilt, 3. baskı. Nobel tıp kitabevi, İstanbul.* 2002; 353-356.
52. Sugama S, Ariga M, Hoashi E: Brainstem cranial-nerve lesions in an infant with hypoxic cerebral injury. *Pediatr Neurool.* 29: 256-25, 2003.

53. Belet N, Belet U, Incesu L: Hypoxic ischemic encephalopathy: Correlation of serial MRI and outcome. *Pediatr Neurol.* 31; 267-274,2004.
54. Cowan F and Azzopardi D: Hypoxic ischaemic encephalopathy. *Semposium Neonatology.* 47-57, 2007.
55. Dag Y, Fırat AK, Karakas HM: Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda klinik etkinliği. *Diagn Interv Radiol.* 12: 109-114, 2006.
56. Munkeby BH, De Lange C: A Piglet model for detection of hypoxic ischemic brain injury with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 9: 1049-1057, 2008.
57. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA: 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* 58: 1726–1738, 2002.
58. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM: Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem.* 48(7):1097-100, 2002.
59. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 19: 311–315, 2000.
60. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH: Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> binding site of serum albumins. Comparison with Co<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> and Al<sup>3+</sup>. *Eur J Biochem.* 15; 220(1): 193-200, 1994.
61. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K: Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng.* 12: 439-46, 1999.
62. Immanuel S and Sanjaya AI: Albumin cobalt binding (ACB) test: its role as a novel marker of acute coronary syndrome. *Acta Med Indones* 38(2): 92-6, 2006.
63. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M, Suyama T: Blood proteins. *Biotechnol.* 227: 293-298, 1993.
64. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E: Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem.* 268(1): 42-47, 2001.
65. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P et al: Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: A Multicenter Study. *Clinical Chemistry* 47(3): 464-70, 2001.

66. Kösem A, Haklıgör A, Yücel D: İskemi modifiye albumin üzerine kalsiyum (II), magnezyum (II), bakır (II) ve demir (II) iyonlarının etkisi. *Turk J Biochem.* 33(1): 31-34, 2008.
67. Collinson PO and Gaze DC: Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol.* 61(9): 1025-1028, 2008.
68. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW: Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 41: 985–991, 2001.
69. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C: Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol.* 29(11): 3025-3034, 1997.
70. Sharma R and David Gaze: Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 47: 493–502, 2006.
71. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V: Ischemia modified albumin changes review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 49(2): 177–184, 2011.
72. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos D, Voudris V: Ischemia modified albumin: Is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol.* 49: 260-66, 2008.
73. Sinha MK, Vazquez JM, Calvino R, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC: Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating ischemia modified albumin and transmyocardial lactate extraction. *Heart* 92: 1852-1853, 2006.
74. Hjortshoj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J: Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. *Clin Chim Acta.* 403(1-2): 114-120, 2009.
75. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW et al: Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J.* 152(2): 253-262, 2006.
76. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC: Role of ‘ischemia modified albumin’, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of ames. *Emerg Med J.* 21: 29–34, 2004.
77. Govender R, De Greef J, Delpont R, Becker PJ, Vermaak WJ: Biological variation of ischaemia-modified albumin in healthy subjects. *Cardiovasc J Afr.* 19(3): 141-144, 2008.

78. Gündüz A, Mentеше A, Türedi S, Karahan SC, Mentеше U, Eroğlu O et al: Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. *Emerg Med J.* 25(6): 351-353, 2008.
79. Türedi S, Patan T, Gündüz A, Mentеше A, Tekinbaş C, Topbaş M et al: Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *Am J Emerg Med.* 27(6): 635-640, 2009.
80. Gündüz A, Türedi S, Mentеше A, Karahan SC, Hoş G, Tatlı O et al: Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med.* 26(2): 202-5, 2008.
81. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S: Ischemia modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta.* 362(1-2): 155-60, 2005.
82. Van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, Sanders GT, Van Eck-Smit BL, de Winter RJ et al: Ischemia-modified albumin measurements in symptomlimited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia. *Clin Chem.* 51: 1744–1746, 2005.
83. Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, Houfflin Debarge V, Ducloy-Bouthors AS: Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 29(1): 101-11, 2010.
84. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC: Standardization of ischemia modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med.* 45: 261–262, 2007.
85. Maguire OC, O’Sullivan J, Ryan J, Cunningham SK: Evaluation of the albumin cobalt binding (ACB) assay for measurement of ischaemia-modified albumin (IMA) on the Beckman Coulter LX-20. *Ann Clin Biochem.* 43: 494–499, 2006.
86. Shah PS, Beyene J, To T, Perlman M: Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: outcome prediction rule within 4 hours of birth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 160: 729-736, 2006.
87. Stoll BJ and Kliegman RM: Nervous System Disorders. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 17<sup>th</sup> ed. 2005, pp. 561-569.
88. Acunas B, Çeltik C, Garipardıç M et al: Perinatal asfiksili yenidoğanların etiyolojik klinik ve prognoz açısından değerlendirilmesi. *T. Klin. Pediatri* 8: 21-26, 1999.
89. Venkateswaran S and Shevell MI: Etiologic profile of spastic quadriplegia in children. *Pediatr Neurol.* 37; 203-208, 2007.



90. Allemand F, Reale F, Sposato M, Allemand A: Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Epileptic and paretic outcome at one year of age. *Italian Journal of Pediatrics* 35: 14, 2009.
91. Mbweza E: Risk factors for perinatal asphyxia at Queen Elizabeth Central Hospital, Malawi. *Clin Excell Nurse Pract.* 4(3): 158-162, 2000.
92. Ojha RK, Sinfh SK, Batra S: Lactate: creatinine ratio in babies with thin meconium staining of amniotic fluid. *BMC Pediatrics* 6: 13, 2006.
93. Türkmen M, Tosun A, Yılmaz C: Evaluation of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy in an intensive care unit. *Early Human Development.* 84: 15, 2008.
94. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51: 123-129, 2008.
95. 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.* 54: 270-275, 2003.
96. Andres RL, Saude G, Gilstrap LC, Wilkins I, Within A, Zlatnik F et al: Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 181: 867-871, 1999.
97. 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* 76: 15-21, 1985.
98. 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.* 27: 478-483, 1999.
99. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS: Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta.* 366(1-2): 264-268, 2006.
100. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J: Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem.* 50(6): 1063-5, 2004
101. Roy D, Quiles J, Gaze DC: Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 92; 113-14, 2006.

102. Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, Liosi S, Baka S, Boutsikou T et al: Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. *Mediators Inflamm.* 2008:523081, 2008.
103. Falkensammer J, Stojakovic T, Huber K, Hammerer-Lercher A, Gruber I, Scharnagl H et al: Serum levels of ischemia-modified albumin in healthy volunteers after exercise-induced calf-muscle ischemia. *Clin Chem Lab Med.* 45(4): 535-40, 2007.
104. Bar-Or D, Thomas GW, Yukl RL, Rael LT, Shimonkevitz RP, Curtis CG et al: Copper stimulates the synthesis and release of interleukin-8 in human endothelial cells: a possible early role in systemic inflammatory responses. *Shock* 20(2): 154-8, 2003.
105. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N: Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci.* 90(3): 1102-6, 1993.
106. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC: Role of 'ischemia modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J.* 21: 29-34, 2004.
107. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, Painter PC: Analysis of the albumin cobalt binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol.* 1(2): 147-51, 2001.
108. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F et al: Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 21;172(13):1685-90, 2005.
109. Montagnana M, Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC: Reference ranges and diagnostic thresholds of laboratory markers of cardiac damage and dysfunction in a population of apparently healthy black Africans. *Clin Chem Lab Med.* 46(5): 714-6, 2008.
110. Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 33(10): 696-705, 1976.
111. Dağ Y, Firat AK, Karakaş HM: Clinical outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy evaluated with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Radiol.* 12(3): 109-14, 2006.
112. Clotherty JP, Synder EY: Perinatal Asphyxia. In manual of neonatal care. Eds: Clotherty JP and Stark AR, 3rd ed. A Little Brown, 1993; 383-411.
113. Chau V, Farnell K: Neonatal Seizures. *Current Management In Child Neurology Fourth Edition* 2009: Chapter 88; 599-602.

114. 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.* 7: 211-215, 1991.
115. Barkovich AJ, Westmark K, Partidge C, Sola A, Fernier DM: Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *J Pediatr.* 132: 345-348, 1998.
116. 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* 35: 437-444, 1993.
117. 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* 87: 431-438, 1991.
118. Holmes G, Rowe J, Hafford J, Schmidt R, Testa M: Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephal Clin Neurophysiol.* 53: 60-72, 1982.
119. Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, Pieri R, Cioni G: Constantly discontinuous EEG patterns in full term neonates with HIE. *Clin Neurophysiol.* 110: 1510-1515, 1999.
120. Selton D and Andre M: Prognosis of HIE in full term newborns value of neonatal EEG. *Neuropediatrics* 28: 276-280, 1997.
121. Pressler RM, Boylan GB, Morton M: Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 112(1): 31-7, 2001.