

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ BEBEKLERİN
ELEKTROENSEFALOGRAFİK MONİTORİZASYONU VE UZUN
DÖNEM PROGNOSTİK GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLİ
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYŞE VURAL ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MUZAFFER POLAT

Manisa, 2008

ÖNSÖZ

Asistanlığımın 3. yılında Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında çalıştığım andan itibaren tanıma fırsatı bulduğum; her daim güler yüzü, hasta ve tıbbi etik konusunda ödün vermeyen kişiliği ile tezim konusunda en az benim kadar çalışan, her başvurduğumda yardımını esirgemeyen, gönülden teşekkür etmek istediğim Sayın Doç. Dr. Muzaffer POLAT'a; tezimin yapılması aşamasında verdiği destek ve eğitimime olan katkılarından dolayı Sayın Doç.Dr. Nermin TANSUĞ'a; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Onağ, Prof. Dr. Betül ERSOY, Prof. Dr.Erhun KASIRGA, Doç. Dr.Şenol COŞKUN, Doç.Dr. Hasan YÜKSEL, Doç.Dr. İpek AKİL, Doç.Dr. Hüseyin GÜLEN, Doç. Dr. Pelin ERTAN ve Yrd. Doç.Dr. Aykan Özgüven'e; tezimin hazırlanmasında İstatistiksel verilerin elde edilmesinde yol gösteren Sayın Doç Dr. Pınar Erbay DüNDAR'a ; EEG kayıtlarının yapılmasında emeği geçen Tuğçe Birkan'a, gelişim testleri konusunda desteğini esirgemeyen Psikolog Pınar Başpınar'a; 5 yıldır iyi ve kötü günler geçirdiğimiz, her zaman yardım ve desteklerini gördüğüm Dr. Ebru Canda ve Dr. Şebnem Kader'e; iyi ki tanıdım dediğim ve onlar ile çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Varlıkları ile bana güç veren, desteklerini esirgemeyen, ne yaparsam yapayım bilirim ki arkamda olan aileme teşekkür ediyorum.

Sevgisi ile beni ben yapan, bana benden daha çok güvenen ve her daim yoluma ışık tutacak olan eşim Cenk Şimşek'e sevgilerimle.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Asfiksi-Hipoksik İskemik Ensefalopati	2
2. 2. Patogenez ve Patoloji	3
2.3. Etyoloji	7
2.4. Klinik Bulgular	9
2.5. Tanı	18
2.6. Tedavi	23
2.7. Prognoz	25
III. GEREÇ VE YÖNTEM	27
IV. SONUÇLAR	31
V. TARTIŞMA	51
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
VII. ÖZET	61
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	63
IX. KAYNAKLAR	65

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), fetus ve yenidoğan bebekte, plasental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesi olarak tanımlanabilir (1).

Hipoksik iskemik ensefalopati; çocuklarda konvülsiyon, mental retardasyon, serebral palsi ve diğer birçok nörolojik defisite neden olabilen bir durumdur (2). Günümüzde de nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (3).

Gelişmiş ülkelerde bile doğan tüm bebeklerin yaklaşık 2-5:1000'inde perinatal hipoksi-iskemi sonucu beyin zedelenmesi gelişmekte ve bu bebeklerin %20-40'ında belirgin nörolojik sekeller ve gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır (4).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, 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 rehabilitasyon çalışmalarıyla, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olabilecektir. Bu nedenle prognozun önceden tahminine yönelik çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Asfiksiye sekonder beyin hasarının derecesinin tahmin edilmesinde klinik bulgular, kranial görüntüleme yöntemleri ve EEG'nin ortak olarak kullanımından faydalanılabilir.

Bizim çalışmamızda ki amacımız da Hipoksik İskemik Ensefalopati tanısı olarak izleme alınan bu olguların prognozlarının değerlendirilmesinde yol gösterebilecek bulguların önceden tespitidir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ASFİKSİ – HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

Arteriel oksijen konsantrasyonunun normalden düşük olması yani oksijenin parsiyel yokluğu **hipoksemi**, oksijenin tam olarak yokluğu ise **anoksi** olarak tanımlanabilir.

İskemi: sistemik hipotansiyon, kardiyak arrest veya okluziv vasküler hastalıklar nedeni ile organ ve hücrelere yeterli kan akımının sağlanamaması ile ortaya çıkan tablodur (5).

Asfiksi: pulmoner veya plasental gaz değişiminin bozulması, hipoksi-iskemi ve bunların yarattığı patofizyoloji sonucu gelişen fetus veya yenidoğanda hiperkapni, asidoz ve klinik depresyon tablosu olarak özetlenebilir.

Asfiksi perinatal bir olaydır. Asfiksiyel yaralanmaların hangi dönemde daha sık olduğuna dair çeşitli kaynaklarda farklı sayılar verilmekle beraber vakaların % 90'da doğum eyleminden önce (ante partum), doğum eylemi sırasında (intrapartum), %10 vakada ise doğum sonrasında (postpartum) nedenlere bağlı olarak geliştiği kabul edilmektedir.

Hipoksik İskemik Ensafalopati (HİE); perinatal asfiksinin en ağır sonucudur. Yenidoğanda hayatın erken dönemlerinde solunumun başlama ve sürdürülmesinde güçlük sonucunda, öncelikle beynin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvülsiyonla karakterize bir sendromdur (6).

2.2. HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ PATOGENEZ VE PATOLOJİSİ

Hipoksik iskemik beyin hasarında olaylar zinciri hipoksi ile başlar. Hipoksiye maruz kalındığında dakikalar içerisinde bradikardi, hipotansiyon gelişmektedir. Başlangıçta myokard beyne giden kan miktarını artırarak beyni korumaya çalışır bu olayı; geçici olarak akciğerler, böbrekler, karaciğer ve intestinal sisteme giden kan akımını azaltıp, beyin, adrenaller ve kalbe giden kan akımını artırarak sağlar.

Hipoksinin devam etmesi durumunda serebral otoregülasyon bozularak arteriyoler sistem azalmış perfüzyon basıncına vazodilatasyon ile yanıt veremez ve sonuçta beyin kan akımında hızlı bir azalma olur. Beyin kan akımında azalma, oksijen akımının azalması sonucunda oksidatif yol kesintiye uğrar ve anaerobik metabolizma hakimiyeti başlar. Bu durum ATP (adenzin tri fosfat) üretiminin azalmasına, laktik asit birikimine ve sonuç olarak hücresel fonksiyonların sürdürülmesinde yetersizliğe yol açar (7).

Glikoz ve oksijen beyin için iki önemli enerji kaynağıdır. Nöronlarda glikozun yıkımı ile sağlanan enerji; elektriksel uyarıların iletimi ve biyosentetik reaksiyonlar için kullanılmaktadır. Fizyolojik şartlarda glikozun pirüvata dönüşümü ile başlayan aerobik glikoliz yolu en önemli metabolik yoldur. Burada oluşan pirüvik asit mitokondri içerisinde krebs siklusuna girerek ATP üretimi sağlanmaktadır. ATP nöronlarda dahil olmak üzere tüm hücreler için en önemli enerji kaynağıdır (8).

Enerji üretim yetersizliği ATP- bağımlı iyon pompalarını(Na-K pompası) etkilemekte ve sitotoksik ödem olarak adlandırılan hücre içi Na, Cl, Ca ve su birikimine neden olmaktadır (9).

Hipoksik- iskemi sürecinde oksijenin yokluğu ile oksidatif fosforilasyon kesintiye uğramakta ve pirüvat oksidasyon aşamasında bloke olduğu için

laktata dönüşmektedir (10). Enerji üretiminin anaerobik glikoliz yoluyla sağlanması ATP üretiminin azalmasının yanı sıra hücrede laktat birikimi nedeni ile ortamın asidifiye olmasına neden olmaktadır. Enerji yetmezliği ayrıca akson terminallerinden glutamat gibi nörotoksik eksitatör aminoasitlerin salınımına neden olmaktadır.

Hücre içinde asidoz gelişimi ve glutamat salınımının artması glutamat reseptörleri aracılığı ile nörotoksitenin artmasına neden olmaktadır (11,12).

Glutamat akut dönemde sitotoksik ödeme katkıda bulunup, geç dönemde ise hücre içine Ca^{++} girişini artırmakta ve hücrede irreversible hasara neden olmaktadır.

Hipoksi- iskeminin hücre membranında yaptığı hasar sonucunda hücre sitoplazmasında serbest yağ asitleri birikmektedir, bunlar mitokondride indirgenme olayları sonucunda açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ile peroksidasyona uğrayarak prostoglandin, ürik asit, ksantin oluşumuna neden olmaktadır. Bu kaskatın etkisi ile serbest radikallerin oluşumu daha da artmaktadır. Beraberinde plazma membranından çıkışı azalan Ca^{++} 'un hücre içinde aşırı birikimi, nörotoksositeyle sonuçlanan birçok membran, sitoplazma ve nükleer olayların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Serbest radikaller içinde bulunan nitrik oksit sentezi; Ca^{++} ve nörotransmitterlerin etkisiyle uyarılmaktadır. Hücredeki enerji yetmezliği, asidoz gelişimi, glutamat ve nitrik oksit nörotoksitesi, serbest radikal oluşumu, Ca^{++} birikimi ve lipid peroksidasyonu hücre içi organellerde disfonksiyona, hücrenin yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve sonuçta hücre ölümüne neden olmaktadır (2, 13, 14).

Hücre hasarı: geri dönüşümlü ve dönüşümsüz olarak ikiye ayrılabilir.

Geri dönebilir hücre hasarında: oksidatif fosforilasyonda azalma, ATP üretiminde azalma, hücre içi Ph azalması, hücre zarı sodyum- pompa hasarı sonucu iyon konsantrasyon değişiklikleri, protein sentezinde azalma, ultrastrüktürel değişiklikler (endoplazmik retikulum, mitokondriyon, plazma zarı, myelin figürler, çekirdekçik) ve su alımı sonucu hücresel şişme meydana gelmektedir.

Geri Dönülemez hücre hasarında:

- ✓ Zar değişikliği
- ✓ Mitokondriyal bozulma
 - Hızla membran fosfolipitlerinin yıkılması (*endojen fosfolipaz*)
 - Hücre iskeleti hasarı
 - Toksik oksijen radikalleri
 - Lipit yıkım ürünleri
 - Reperfüzyon hasarı
- ✓ Hidrolitik enzimler (DNAaz, RNAaz, fosfataz, proteaz vb)
- ✓ İntrasellüler enzimlerin serumda yükselmesi (SGOT, LDH, CK-MB vb) gerçekleşerek hücre ölümü meydana gelmektedir.

Nekrozis ve Apoptozis olarak iki çeşit hücre ölümü vardır.

Nekrozis: zar hasarı, lizozomal enzimlerin açığa çıkışı ve hücre sel dağılma

Apoptozis: zar bütünlüğü bozulmadan nükleer bozulma olarak tanımlanabilir.

HİE'de hücre ölümü apoptotik (programlanmış hücre ölümü) ve nekrotik olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkar. Hipoksi ve ardından gelen iskemik olaya ilk yanıt dakikalar içerisinde gelişen nekroz olmakla birlikte apoptoz saatler ve günler içerisinde oluşur.

Yeniden kanlanma döneminde, nöronal hücre hasarına IL-6 ve IL-8 gibi artan proinflatuar sitokinler, oksijen radikalleri, NO, eksitator ve inhibitör nörotransmitter sistemler arasındaki dengesizlik katkıda bulunur. Bu olayların net etkisi ise genellikle apoptoz stimülasyonu ve hücre ölümüdür. Kronik fetal hipoksi ve akut hipoksik iskemik zedelenme gestasyonel yaşa göre değişen nöropatolojik bulgular ile sonuçlanır (15). Çünkü asfiksial nöronal hasar sonrası ortaya çıkacak nöropatolojik özellikler yenidoğanın gestasyonel yaşı ile yakından ilişkilidir.

Hipoksik iskemik beyin hasarında başlıca 6 çeşit patolojik lezyon gelişmektedir. Bunlar selektif nöron hasarı, status marmaratus, parasagittal beyin hasarı, periventriküler lökomalazi, intraventriküler veya periventriküler kanama, fokal veya multifokal iskemik beyin lezyonudur.

Nöropatolojik lezyonlar prematür infantlarda daha çok serebral hemisferlerin beyaz cevherinde görülmekteyken, term yenidoğanlarda serebral korteks, serebellar hemisferler, bazal gangliyonlar, hipokampus gibi beyin bölgelerinin gri cevherinde görülmektedir. Bunların içinde de hipokampus hipoksiye en duyarlı bölgedir.

Akut hipoksik iskemik ensefalopatisi olan bazı infantlarda görülen diğer bir patolojide beyin içi basıncının artışına bağlı olarak serebral ödem gelişmesidir. Ciddi serebral ödem gelişmesi halinde lateral ventriküllerde daralma, serebral giruslarda düzleşme, hipokampal yapılarda herniasyon görülebilir (16).

2.3. ETYOLOJİ

Perinatal asfiksi nedenleri antepartum, intrapartum ve postpartum sebepler olarak ayrılabilir. Bunların sıklığını sayısal olarak ifade etmek zordur. Bu konuda çeşitli kaynaklarda farklı sayılar verilmekle birlikte genel olarak bakıldığında asfiksiyel yaralanmaların %90'ının antepartum ve intrapartum dönemde, % 10 vakada ise doğum sonrasında postpartum nedenlere bağlı olarak geliştiği söylenebilir (17).

2.3.1. Neonatal Asfiksi İle İlişkili Faktörler

1) Antepartum Faktörler

- Maternal diyabet
- Gebeliğin tetiklediği hipertansiyon (Gebelik toksemisi)
- Servikal yetmezlik
- Kronik hipertansiyon
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Rh sensitizasyonu, anemi
- Önceki ölü doğumlar
- İkinci veya üçüncü trimesterde kanama
- Kardiyovasküler hastalık
- Konvülsif hastalık
- Çoğul gestasyon
- Yaşlı primiparite
- Maternal enfeksiyon (İdrar yolu enfeksiyonu, TORCH grubu enfeksiyonlar)
- Alkol – narkotik alışkanlığı (uterin damarlarda vazokonstriksiyon)

2) İntrapartum Faktörler

- Müdahaleli doğum (Sezaryan, forceps, vakum uygulaması)
- Anormal prezentasyon
- Prematüre doğum
- Uzamış doğum
- Hızlı doğum
- Bozuk fetal kalp paterni
- Mekonyum ile boyalı amniyotik sıvı
- Erken membran rüptürü
- Kord prolapsusu
- Ablatio plasenta
- Plasenta previa
- Maternal kanın yetersiz oksijenizasyonuna yol açan nedenler (anestezi sırasında yetersiz hipoventilasyon gibi)
- Anneye narkotik verilmesi
- Uterusun yetersiz relaksasyonu, aşırı oksitosin salınımı ve sonucunda uterin kontraksiyon nedeni ile plasental beslenmenin bozulması

3) Postpartum Faktörler

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

Doğum eylemi sırasında asfiksi oluşturacak beş temel mekanizma;

- 1) Doğum ağrıları sırasında umbilikal kordun düğümlenmesi veya kompresyonu gibi durumlarda umbilikal kan akımının kesilmesi sonucu veya kordon sarkması, kısa kordon nedeni ile fetal asfiksi.
- 2) Ablatio plasenta gibi plasentanın erken ayrılması nedeniyle plasentadan değişimin yetersizliğinden doğan fetal asfiksi.
- 3) Plasentanın anne tarafındaki perfüzyonunun yetersizliğine (örneğin maternal hipotansiyon) sekonder fetal asfiksi.
- 4) Normal doğum eyleminin geçici ve aralıklı hipoksisini tolere edemeyen etkilenmiş fetustaki asfiksi.
- 5) Akciğerlerde solunum işleminin yerine getirilememesine bağlı yenidoğan asfiksisi şeklinde sıralanabilir (18).

2.4. KLİNİK BULGULAR

Hipoksik iskemik ensefalopati tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen dünyada ve ülkemizde yenidoğan ölümlerinin ve beyin hasarlanmasının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir.

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

Kronik fetal hipoksi klinik olarak her zaman tanınamayabilir. Fetal hipoksinin ilk işareti vasküler rezistans artışı ile intrauterin gelişme geriliği olabilir. İzlemde fetal kalp hızında yavaşlama, variabilitede azalma, düzenli fetal kalp hızı izlenmesi sonucunda variabl değişkenlik veya geç deselerasyon formu görülebilir.

İntrapartum serebral hipoksi de **1)** Umblikal kord kanında Ph ≤ 7.00 olup şiddetli metabolik asidemi **2)** 5. dk apgar skoru ≤ 6 olması **3)** fetal distres belirtileri (anormal fetal kalp atımı, mekonyum aspirasyonu) **4)** doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde konvülziyon geçirilmesi şeklinde 4 kriter ile belirlenebilir. (19).

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.

1952 yılında Virginia APGAR tarafından geliştirilen Apgar skoru, yenidoğan bebeğin klinik durumunun çabuk bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (20) . (Tablo 1)

TABLO 1: Apgar Skorlaması

PARAMETRE	PUAN		
	0	1	2
Kalp ritmi	kalp sesi yok	< 100/dk	> 100/dk
Solunum	Yok	yüzeysel, düzensiz	düzenli, kuvvetli
Kas tonusu	genel hipotoni	ekstremitelerde hafif fleksiyon	hareketli, ekstremiteler fleksiyonda
Refleks iritabilite	Yok	Yüzde hafif mimik	hareket, ağlama öksürük
Deri rengi	siyanoze veya soluk	ekstremiteler siyanoze, gövde pembe	ekstremiteler ve gövde pembe

Bu skorlamada her bir parametre için verilen puanlar toplanır.

8-10 puan; bebeğin iyi durumda olduğunu,

4-7 puan; bebeğin tehlikede olduğunu,

0-4 puan; bebeğin durumunun çok ağır olduğunu gösterir.

Apgar skorlaması doğumu takiben 1, 5 ve daha nadir olarak 10 ve 20.dakikalarda değerlendirilir.

1. dakika Apgar skoru; genellikle umbilikal kanın pH'ı ile ilgili olup intrapartum asfiksini ve yardımcı solunum gereksiniminin bir göstergesidir.

5. dakika Apgar skoru; yenidoğan dönemindeki ölümlerin ve ilerdeki nörolojik gelişimin değerlendirilmesi açısından, birinciye göre daha doğru bir fikir verir. Skorlamadaki komponentlerden kas tonusu, deri rengi ve refleks iritabilite kısmen fizyolojik maturasyona bağlıdır. Maternal sedasyon veya analjezi, nöromuskuler sistemi etkileyen konjenital anomaliler yenidoğanın kas tonusu ve refleks iritabilitesini azaltabilir ve düşük Apgar skoruna neden olabilirler (20).

Hipoksik iskemik ensefalopatide klinik bulgular günlerce veya haftalarca devam edebilir. Hipoksik iskemik ensefalopatide klinik sınıflamaya göre kliniğin ağırlığı durumunda karar verilebilmektedir. Asfiktik yenidoğanlarda yaşamın ilk 72 saatinde bir takım nörolojik bulgular gelişir.

İlk defa 1976 yılında Sarnat kardeşler tarafından tanımlanan bu klinik nörolojik durum diğer araştırmacılar tarafından gözden geçirilerek, asfiktik yenidoğanların başlangıçta değerlendirilmesinde ve prognoz tahmin edilmesinde yardımcı olabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır (21,22). Bu nedenle modifiye Sarnat ve Sarnat evrelemesi kullanılmaktadır. Buna göre hipoksik iskemik ensefalopati hafif, orta ve ağır ensefalopati olarak üç evrede değerlendirilmektedir.

(Tablo 2 'de Modifiye Sarnat ve Sarnat klinik evrelemesini görmekteyiz.)

TABLO 2: Modifiye SARNAT ve SARNAT Klinik Evrelemesi

İŞARETLER	EVRE-1	EVRE-2	EVRE-3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postur	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksi	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Myoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Kuvvetli	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriazis	Miosis	Eşit olmayan, yetersiz ışık refl.
Nöbet	Yok	Yaygın	Daha nadir
EEG	Normal	Düşük voltajlı nöbet akt.	İzoelektrik burst supresyon
Devam süresi	24 saat altında	24 saat-14 gün	Günler veya haftalarca
Sonuç	İyi	Değişken	Ölüm veya şiddetli defisit

Orta ve ağır perinatal asfikside konvülziyon sık olarak görülmektedir. Yenidoğan konvülziyonları yenidoğan döneminde oluşan nörolojik hastalıkların en sık ve en spesifik bulgularından birisidir (23).

Yenidoğan döneminde görülen konvülziyonların en sık nedeni (%50-65) perinatal asfiksiye sekonder hipoksik iskemik ensefalopatidir. HİE'ye sekonder konvülziyonlar ilk 12 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır ancak başlangıcı 24 -48 saate kadar uzayabilir (24).

Yenidoğandaki nöbetlerin klinik tanımı erişkinlerden farklıdır. Serebral kortikal organizasyon, sinaptogenez ve kortikal efferent yollardaki miyelinizasyonun yenidoğanda iyi gelişmemiş olması iyi iletilemeyen fragmanter ve elektriksel aktivitesi yüzey elektrotlarına yayılamayan nöbetlerin oluşmasına yol açar. Limbik sistemdeki gelişimin daha ileri düzeyde olması, orta beyin ve beyin sapıyla olan bağlantılar; ağız hareketleri, gözlerde deviasyon ve apne gibi belirtilerin yenidoğanda erişkine göre daha sıklıkla gözlenmesini açıklayabilir.

Hemen hemen tüm yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nöbet tanısı doğrudan klinik gözlem ile konulmakta ve yenidoğandaki nöbetler ile ilgili bilgilerimiz de bu şekilde tanı konan bebeklerdeki yapılan çalışmalara dayanmaktadır.(25)

Yenidoğanda nöbetler genellikle kısa sürdüğünden ve bazen sadece anormal bir klinik davranış şeklinde ortaya çıktığından tanınması ve sınıflandırılması güç olmaktadır. Ayrıca klinisyenlerin kuşkulu belirtileri tanıma becerileri çok değişken olabilmekte bu da ya gereksiz ya da yetersiz tanı konmasına yol açmaktadır (25).

Yenidoğan da klinik nöbet; bir grup nöronun elektriksel aktivite bozukluğuna bağlı olarak ani paroksizmal depolarizasyonu sonucu ortaya çıkan geçici nörolojik işlev değişikliği olarak tanımlanır. Bu değişiklikler; motor davranışsal veya otonomik işlevlerde olabilir, bilinç değişikliği ile birlikte veya birlikte olmadan görülebilir. Bu tanım içerisinde EEG 'de nöbet aktivitesi ile eş zamanlı birlikte olan dolayısı ile kesin olarak epileptik klinik

olaylar ve ayrıca EEG' de nöbet aktivitesi ile eş zamanlı olmayan paroksizmal klinik olaylar da yer alır.

Klinik olarak yenidoğan konvülziyonları JJ. VOLPE' ye göre sınıflandırılarak subtile nöbet, klonik, tonik ve myoklonik nöbetler olarak sınıflandırılmaktadır (25).

2.4.1. Subtile nöbetler: Yenidoğanlarda en sık görülen nöbet tipidir. Göz kapaklarında titreme, gözlerde sabit bakış, gözlerde deviasyon, çiğneme, emme, dil çıkarma, pedal çevirme, boks yapma, taşikardi, kan basıncında düzensizlik, apne şeklinde belirti verebilir. Daha nadir otonom belirtiler penil ereksiyon, cilt değişiklikleri, tükürük ve gözyaşında artmadır.

Bebekte davranış değişikliğine yol açan stereotipik veya tekrarlayıcı nitelikteki herhangi bir paroksizmal olay nöbet kuşkusu uyandırmalıdır. Ancak bazı subtil klinik olayların özellikle tek başına olduğunda epileptik bir odaktan kaynaklandığını öne sürerken dikkatli olunmalı diğer yandan da yüzey EEG elektrotlarının olayın epileptik kaynağını belirleyemeyebileceği unutulmamalıdır.

Hipoksik iskemik ensefalopatiye sekonder konvülziyonlar içerisinde en sık subtile konvülziyonlar görülmektedir (24).

2.4.2. Klonik nöbetler: Kas gruplarının hızlı kasılma fazını yavaş gevşeme fazının izlediği, sıklıkla yavaş (saniyede 1-3 atım) ritmik hareketlerdir. Fokal klonik nöbetler yüzde, vücudun bir tarafındaki kol veya bacakta, boyun veya gövdenin bir tarafında hatta diyafragmatik veya faringeal kaslarda olabilir. Bilinç kaybı genellikle görülmez ve nöropatoloji sıklıkla fokal serebral yaralanmadır.

Multifokal klonik nöbetler ise vücudun birçok bölgesinde ,sıklıkla gezici tipte ve asenkron olur. Bu nöbet tipinde yaygın olarak EEG değişiklikleri eşlik eder ve temel olarak term bebeklerde görülür. (24).

2.4.3. Tonik nöbetler: Fokal tonik nöbet bir ekstremitenin sürekli bir fleksiyon veya ekstansiyon postürü alması veya gövde yada boyunda asimetric postür oluşması ile belirti verir. Jeneralize nöbetlerin tersine EEG' de nöbet aktivitesi sıktır.

Jeneralize tonik nöbette ise deserebre postüre benzer şekilde her iki alt ve üst ekstremitede de tonik ekstansiyon yada dekontike postüre benzer olarak üst ekstremitelerde tonik fleksiyonla beraber alt ekstremitelerde tonik ekstansiyon gözlenir ve bu tür nöbetlerde EEG' de nöbet aktivitesi genellikle saptanmaz. Ender olarak EEG bulgusu ile birlikte olan jeneralize tonik nöbetlere otonomik bulgular eşlik eder. Epileptik olmayan tonik nöbetlerin oluşması beyin sapı salınım mekanizması ile açıklanabilir: ciddi neokorteks hasarı veya fonksiyon bozukluğu sonucu ekstansör hareketlerin subkortikal kontrolü üzerindeki inhibisyon ortadan kalkmakta ve tonik nöbet kliniği ortaya çıkmaktadır.

Temel olarak preterm bebeklerde daha sık görülen bir nöbet tipidir (24).

2.4.4. Myoklonik nöbetler: Myoklonik hareketler jeneralize, fokal veya multifokal hızlı, izole sızramalardır. Klonik hareketlerden farkı kasılmanın daha hızlı olması, yavaş fazının olmaması ve fleksör kas gruplarını seçmesidir.

Fokal myoklonik nöbetler üst ekstremitede fleksör kas gruplarını seçer, multifokal nöbetler vücudun çeşitli bölgelerinde senkronize olmayan kasılmalar şeklinde görülür.

Jeneralize myoklonik nöbette ise üst bazen alt ekstremitede bilateral fleksiyon sızramaları saptanır. EEG 'de klinik nöbetle eş zamanlı nöbet aktivitesi daha çok jeneralize tipinde görülür.

Tekrarlayan ve uzun süreli konvülsiyonlar nörolojik hasara yol açtıklarından veya var olan hasarı artırdıklarından dolayı neonatal konvülsiyonların tedavisi geciktirilmeden düzenlenmelidir (26). Konvülsif yada şüpheli konvülsif hareketleri gözlenen bebeğin öncelikle ventilasyon ve perfüzyonu garanti altına alınmalıdır.

Bu hastaların tedavisinde kullanılan protokol şu şekilde sıralanabilir

- İlk ajan **İV Fenobarbital** (GABA inhibisyonunu artırıp glutamat eksitasyonunu azaltarak etki) 40-50 mg/kg dozda 1-2mg/dk hızda yüklenir . idame doz 3-4 mg/kg/g olarak başlanıp serum düzeyi titre edilir.
- Refraktör nöbetlerde **İV Fenitoin** (voltaj bağımlı Na kanallarını bloke ediyor) : 20 mg/kg/ doz , 1 mg/dk hızda yükleme. İdame tedavide 3-4 mg/kg/g başlanıp serum düzeyi titre edilir.
- Persistan nöbetlerde **İV Lorazepam** : 0.05 mg/kg/doz gerekli ise aynı dozda tekrarlanabilir.
- **İV Midazolam**: 0,2 mg/kg/doz yükleme yapılarak 0,1-0,4 mg/kg/saat dozda infüzyon yapılabilir.
- nöbetlerin kontrol altına alınmasında zorluk var ise **100 mg İV pyridoksin** kullanılabilir (19).

Antiepileptik ilaçların gelişmekte olan beyin üzerinde kalıcı etkileri söz konusu olduğundan tedavi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır.

Hipoksik iskemik ensefalopatide serebral bulgular ile birlikte yaygın multiorgan disfonksiyonu ortaya çıkabilmektedir. Bunlar :

Renal : Asfiksiye bağlı vazokonstrüksiyonu takiben renal kanlanmanın azalmasına sekonder akut tübüler ve/veya kortikal nekroz ve bunun sonucunda akut böbrek yetmezliği görülebilir. Hematüri, myoglobüri, bazı olgularda geçici oligüri görülürken (<24 saat) bazılarında oligüri kalıcıdır (>36 saat).

Gastrointestinal: Karaciğerde asfiksiye bağlı hepatosit kaybı, karaciğer enzimlerinde yükselme (özellikle AST, ALT LDH), koagulasyon tetkiklerinde uzama, hemorajili ülserasyon, perforasyon, nekrozis, anormal motilite, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit gelişebilmektedir.

Kardiovasküler : Myokard iskemisi, ventriküler fonksiyonda azalma, zayıf kontraktilite, papiller kas nekrozu, triküspit yetmezliği, hipotansiyon ve kardiyojenik şok gelişebilir.

Pulmoner: Vazokontrüksiyona bağlı olarak pulmoner vasküler rezistans artışı, persistan fetal dolaşım, pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem ve pulmoner hemoraji gelişebilir. Ayrıca intrapartum asfiksinin sürfaktan yapımını inhibe ettiği ve özellikle prematürelde respiratuar distres sendromunu arttırdığı bilinmektedir. Diğer yandan bu bebeklerde mekonyum aspirasyon sendrom riski de artmıştır.

Hematolojik: Yaygın intravasküler koagülopati (DIK), trombositopeni(asfiktik yenidoğanlarda rastlanan trombositopeninin, trombositlerin dolaşımdaki ömrünün kısalmasına ve kemik iliğinde yapımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir) , kord kanında çekirdekli eritrosit sayısında artış olabilmektedir.

Metabolik: Uygunsuz ADH salınımı, hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperamonyemi, metabolik asidoz, hiperpotasemi ayrıca atriyal natriüretik hormon sekresyonu, serumda ksantine türevleri, serum laktik dehidrogenaz yüksekliği izlenebilir. Ksantin türevleri ve ürik asit artışı asfiksida artan pürin yıkımı ile açıklanmaktadır.

Hipoksiye ilk metabolik cevabın anaerobik glikoliz olduğu ve bu yolla yeterli ATP elde edilemediği, asfiksinin patofizyolojisinde anlatılmıştı.

Sonuç olarak yeterli ATP yapımı olmayınca hücre içindeki enerjiden zengin

fosfatlar parçalanmaya başlar. Hücre içinde adenozin, inozin ve hipoksantin düzeyi artar. Hipoksantin, ksantin oksidaz aracılığıyla parçalanması sonucu bir yandan serbest oksijen radikalleri oluşurken öbür yandan ksantin ve ürik asit meydana gelir. Böylece asfiktik yenidoğanların kan ve idrarlarında ürik asit düzeyi artmış olarak izlenebilir (27,28) .

Adrenal: Adrenal hemoraji

Endokrin : Asfiksiye yanıt olarak katekolamin, glukokortikoid, renin, vazopresin ve eritropoetin sentezinde hızlı bir artış olur.

Deri: Subkutan yağ nekrozu

2.5. TANI

Ensefalopatili term bebeklerin yaklaşık olarak % 15-20 'de serebral palsy, gelişim geriliği, mental retardasyon ve vizüel etkilenme gibi nörolojik sekel kalmaktadır (29,30). Bu nedenle Hipoksik iskemik ensefalopati'de akut iskeminin erken tanısı kalıcı beyin hasarının en aza indirgenmesi ve bazen de hastalığın tamamen önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Zaten birçok çalışma asfiktik yenidoğanların tedavisini bulmaya ve önlemeye yönelik yapılmaktadır bu nedenle bu hastaların erken dönemde tanınması hayati olabilecek beyin hasarlanmasının önlenmesi açısından çok önemlidir (13).

Tanı temel olarak detaylı hikaye ve fizik muayeneye dayanır. Asfiksinin tanısında altın standart erken postnatal dönemde bebeğin klinik nörolojik durumunun değerlendirilmesidir. Ancak infantın değerlendirilmesi metabolik bozuklukları, hipoksik iskemik olayın diğer organlara etkisini de içermelidir. Erken ve doğru tanının elde edilmesi için birçok laboratuvar ve görüntüleme yöntemi denenmiştir (31).

Bunlar arasında elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BT), kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri, ayrıca beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi gibi biyokimyasal tetkiklerden faydalanılmaktadır.

2.5.1. Lomber ponksiyon BOS muayenesi; HİE 'yi taklit edebilecek intrakranial basınç artışı, intrakranial kanama ve erken menenjit gibi asfiksi'nin klinik özelliklerini taklit edebilecek durumların ayırıcı tanısını sağlar.

2.5.2. EEG(Elektroensefalografi) Hipoksik iskemik ensefalopatide EEG' nin hem diagnostik hem de prognostik önemi vardır.

İktal EEG nöbet şüphesi olan infantlarda teşhiste daha önemli iken, İnter- iktal EEG nöbet geçiren yenidoğan bebeklerin uzun dönemde prognozlarının değerlendirilmesinde daha önemlidir.

EEG zemin aktivitesindeki bozukluk hem term bebekler hemde pretem bebekler için yüksek risk nörolojik sekel açısından iyi bir belirteçtir. Bu zemin anormallikleri: burst supresyon paterni, düşük voltaj, elektroserebral inaktivite gibi tanımlanabilir (24).

Daha önce yapılan birçok çalışmada da nörolojik sonuçlar üzerine en güvenilir ve en erken belirleyicilerin altta yatan etyoloji, nöbet varlığı ve EEG zemin anormallikleri olduğu belirtilmektedir (32,33).

2.5.3. Serebral Ultrasonografi İnvaziv olmayan, uygulama kolaylığı ve maliyetinin düşük olması, daha kolay ulaşılabilir bir araç olması nedeni ile perinatal asfiksi değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir.

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. Parankimal anormallikler, (PVL, serebral ödem gibi) USG ile identifiye edilebilmesine rağmen nonspesifik bilgiler vermektedir (34,35). Akut dönemde etkilenen bölümde vasküler pulsasyon kaybı doppler USG ile de gösterilebilir ve BT çoğu kez bu aşamada normal olarak saptanır.

Periventriküler beyaz cevher hasarının akut ve subakut manifestasyonlarının ayırımında kranial USG, BT'den üstündür (22).

2.5.4. Kranial BT (Bilgisayarlı Tomografi) Hipoksik iskemik ensefalopati tanısında düşük sensitiviteye sahip görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir. Sebebi: yenidoğan beyinde su içeriğinin fazla olması, yüksek protein içeriğine sahip BOS nedeniyle, parankimal kontrast rezolüsyonunun düşük olmasına bağlanmaktadır. Neonatal dönemde BT'nin zamanlaması tanı için önemlidir. Akut dönemde lezyonları BT ile ayırt etmek güçtür. Ancak günler yada haftalar sonra vasküler dağılımdaki azalma belirgin ortaya çıkacağından BT'nin değeri artacaktır. Ancak kranial BT hasta bir yenidoğanda sedasyona gerek kalmadan hızlı bir şekilde hemoraji açısından kranial tarama yapması nedeni ile HİE tanısında oldukça faydalı olmaktadır. (35).

Kranial BT ağır nöronal nekrozdaki diffüz kortikal hasar, status yaratan bazal ganglion ve talamus hasarı, periventriküler lökomalazi, fokal ve multifokal iskemik beyin nekrozu hakkında önemli tanısal bilgiler verir.

2.5.5. Kranial MRI (Manyetik Rezonans) Hipoksik iskemik term bebeklerde beyin lezyonlarına sık olarak rastlanılmaktadır. Kranial MRG yenidoğanda hipoksik iskemik hasarın tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir. Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu saptanabilir.

Kranial USG ve BT ile periventriküler lökomalazi, germinal matrix kanaması, hidrosefali gösterilebilirken kranial MRG daha sensitif olarak beyin yaralanması paternlerini gösterebilmektedir (2). Ancak pahalı oluşu ve her yerde bulunmayışı nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır.

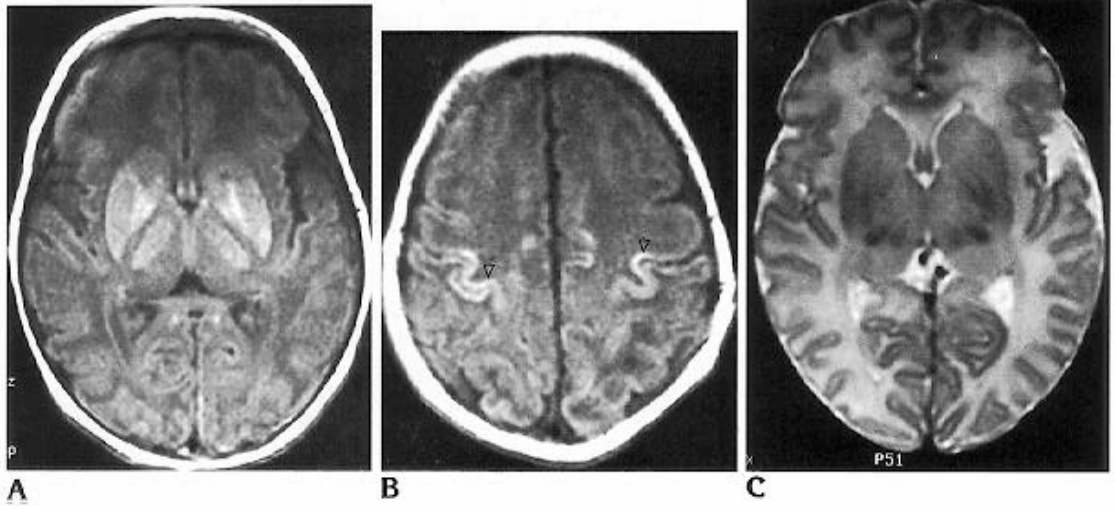
Term infantlarda ılımlı veya orta derecede asfiksiyel etkilenme serebral kortekste yaralanmaya yol açmaktadır, özellikle de intervasküler sınır zonda (beyaz ve gri cevheri ayıran zon) bu bölge anterior ve orta serebral arterin suladığı alan ile orta ve posterior serebral arterin suladığı alan arasında kalan alan aynı zamanda parasagittal alan olarak da adlandırılmaktadır. Parasagittal serebral hasar MR ile diğer herhangi bir görüntüleme yönteminden çok daha iyi görüntülenebilir. Böylece bu konuda bilgilerimiz genişlemektedir. Çünkü kranial USG ve BT bu görüntüleri vermede yetersiz kalmaktadır (36,37,38,39,40).

Hipoksik iskemik ensefalopatide MR' da görülen etkilenme alanlarına göre asfiksi derecesi ılımlı ve orta derecede etkilenme ile derin etkilenme olarak ikiye ayrılmaktadır. Derin etkilenmede temel olarak lateral talamus, posterior putamen, hipokampus ve kortikospinal traktus tutulmaktadır (41,42). Parasagittal etkilenme durumundada ılımlı veya orta dereceli hipoksik-iskemiden bahsedilmektedir. (Tablo 3)

TABLO 3: Difüz Hipoksik – İskemik yaralanmada yaralanma paternleri (Barkovich'e göre)

Yaş	İlmlı, Orta dereceli hipoksi	Ağır hipoksi
Term neonate (36hafta -56 postkonsepsiyonel hafta)	Parasagittal etkilenme	Beyin sapı, ventral serebellar vermis, talamus, bazal ganglionlar ve perirolandik korteks yaralanması

Figür-1 Difüz hipoksik- iskemik yaralanma paternlerini gösteren Kranial MRG görüntüleri



Figür A: Lateral talamus ve lentiform nükleusta difüz hiperintensite, PLIC 'de (posterior limb of the internal capsule) düşük intensite
Figür B: Derin kortikal gri cevher özellikle perirolandik bölge' de hiperintensite
Figür C: Bazal ganglionlarda hafif hiperintensite

2.6. TEDAVİ

Destekleyici tedavi ve organ sistem tutuluşlarına yönelik tedavi olarak belirlenebilir. Destek tedavide yeterli ventilasyon, perfüzyon hemodinamik durumun yeterliliği, ısı, glikoz, kalsiyum ve asit-baz dengesinin sağlanması altın standarttır.

2.6.1. Yeterli ventilasyon perfüzyon

Asfiktik yenidoğanlarda nörolojik hasarın önemli nedenlerinden biri de postnatal ventilasyon ve perfüzyonun zamanlamasıdır. Oksijensizliğin önlenmesi destekleyici tedavinin en önemli basamağıdır.

Hiperoksi durumunda: serebral kan akımında azalma ve böylece serebral hasar da artış; pontosubiküler nekroz ve prematüre retinopatisine neden olduğu bilinmektedir (17).

Hiperkarbinin ise metabolik etkileri, doku asidozu, vasküler etkileri mevcuttur. Hiperkarbi sonucunda serebrovasküler otonöregülasyon bozulur ve bunun sonucu olarak “basınç-pasif” sirkülasyon ve hemorajik komplikasyonlar gelişir.

Hipokarbi de serebral kan akımını azaltarak zedelenmeyi arttırıcı etki yapar. Bu yüzden oksijen ve karbondioksit düzeyinin monitorize edilerek normal sınırlarda tutulması son derece önemlidir (17).

Serebral perfüzyonun sağlanması için sistemik ortalama kan basıncının term yenidoğanlarda 45-50 mmHg düzeyinde tutulması önemlidir. Hipervizkozite, hipertansiyon ve hipotansiyondan dikkatle kaçınılmalıdır.

2.6.2 Yeterli glikoz seviyesinin sağlanması

Glikoz ve oksijen beyin için iki önemli enerji kaynağıdır. Bunu sağlamak için kan glikoz düzeyinin 75-100 mgr/dl arasında tutulması önerilmektedir. Daha yüksek düzeylerdeki glikoz seviyesinin; beyin laktatında yükselme, hücresel bütünlükte zedelenme, beyin ödeminde artma ve vasküler otonöregülasyonda bozulmalara yol açabileceği saptanmıştır. Daha düşük seviyeler ise eksitator aminoasitleri ve infarktların boyutlarını arttırır. Asfiktik

bebeklerde strese bağlı katekolamin salınımına sekonder glikojen azlığı ve açıklanamamış hiperinsülinemik duruma bağlı hipoglisemi sıklıkla görülür. Kan şekerinin 30 mg/dl altına düşmesi ile serebral kan akım hızı da azalmaktadır. Kimi zaman 5-8 mg/kg/dk normal glukoz infüzyon hızları normoglisemiye sağlamak için yeterli olmayabilir. Kısa süreler için 9-15 mg/kg/dk kadar yüksek hızlar gerekli olabilir. Öte yandan hiperglisemiden de kaçınmak gerektiği için kan glukoz düzeyi sık sık ölçülmeli ve gerekli ayarlamalar yapılmalıdır (17).

Tekrarlayan ve uzun süreli konvülsiyonlar nörolojik hasara yol açtıklarından veya var olan hasarı artırdıklarından dolayı neonatal konvülsiyonların tedavisi geciktirilmeden düzenlenmelidir (26). (konvülsiyonların tedavisi tedavi bölümünde sunulmuştur.)

2.6.3. Beyin Ödemini Kontrolü

Perinatal asfiksi'de beyin ödemi tedavisinin en önemli basamağı sıvı yüklenmesinin önlenmesidir. Böylece asfiktik yenidoğan, uygunsuz ADH salgılanması açısından da korunmuş olur. Bebeğin günlük sıvı miktarı; idrar miktarı ve insensiblen kayıpları karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır. Tedavide mannitol kullanımı tartışmalıdır; yapılan çalışmalarda bu ilacın beyin sıvı seviyesini azalttığı, ancak serebral hasarın ciddiyetini değiştirmediği gözlenmiştir. Bu yüzden mannitol'ün kullanımı sadece serebral perfüzyon basıncı ve intrakranial basınç artışı sırasında önerilmiştir (43).

Literatürde, anti-ödem tedavi amacıyla kortikosteroid kullanımının klinik yararının olmadığı belirtildiği gibi sebep olduğu yan etkileri nedeniyle de kullanımı önerilmemektedir.

Tüm bunlara rağmen beyin doku hasarını geri döndürebilecek mevcut bir tedavi yok. Asfiksini fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ile her geçen gün yeni tedavi stratejileri denenmektedir. Özellikle kalsiyum kanal blokörleri, serbest radikal inhibitörleri, glutamat ve aspartat reseptör blokerleri, lipid peroksidasyon inhibitörleri, magnezyum sülfat uygulaması

üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Ancak çalışmaların çoğu halen deneysel düzeydedir ve henüz klinik uygulamaya geçmemiştir (44, 45, 46).

2.7. PROGNOZ

Hipoksik iskemik ensefalopati; klinik olarak tamamen düzelme veya ölüme kadar değişen geniş bir klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. Prognoz ensefalopatinin şiddetine, gelişebilecek komplikasyonlara ve bunların tedavi edilip edilemeyeceğine (hipoksi, hipoglisemi, şok vb. gibi), gestasyonel yaşa (preterm infantlarda sonuç daha kötü olmakta) göre değişmektedir (2, 47, 48).

Şiddetli ensefalopati: hipotoni, koma, apne, okulosefalik reflekslerin yokluğu, refrakter nöbetler kötü prognoz ile ilişkilidir. Spontan solunum olmayışı, persiste eden nörolojik işaretler ölüm veya şiddetli kognitif ve motor defisiti işaret eder.

Hipoksik iskemik ensefalopatili term infantlarda erken EEG kayıtları ve kranial MRG kombine olarak kullanılmaktadır. Normal MRG ve EEG bulguları iyi gidiş ile ilişkili iken şiddetli MRG ve EEG bulguları kötü gidişe işaret eder.

Tüm hayatta kalan şiddetli veya orta derecede ensefalopatisi olan olgular çok kapsamlı ve ayrıntılı olarak medikal ve gelişimsel anlamda takip edilmelidir.

Yenidoğan döneminde konvülsiyon gelişmesi nörolojik disfonksiyona yol açması açısından önemli bir yere sahiptir çünkü; yenidoğan döneminde ölüm, yaşayan grupta nörolojik etkilenme ve geç dönemde epilepsi gelişmesine neden olabilmektedir.

Perinatal asfiksiye maruz kalan çoğu infanta anormal nörolojik belirtiler yada 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 faktörlerden birisidir. Apgar skorunun da prognoz

taininde önemli yeri vardır. Özellikle uzun süre düşük kalan Apgar skoru ile yüksek mortalite ve morbidite arasındaki ilişki bilinmektedir.

Nöropatolojinin ciddiyetine göre beyin hasarlanmasını tanımlayan EEG, MR, BT, kranial USG gibi selektif nörodiagnostik incelemelerin kanıtlanmış prognostik değerleri vardır (17).

EEG, perinatal asfiksi hikayesi ve orta-ağır asfiksi mevcudiyeti bulunan yenidoğanları değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir değerlendirilmedir. Multifokal paroksizmal odaklar gösteren EEG'ye göre tek bir odak görülen EEG'li infantların düzelmesi daha büyük bir ihtimaldir. Asfiktik infantta EEG'deki 7. gündeki normale dönüş iyi prognozu gösterirken; burst baskılanması ve izoelektrik paternde bir değişiklik kötü gidişin habercisidir (17).

Ultrasonografi, bazal ganglion hasarını veya fokal ve multifokal iskemik parankim lezyonlarının mevcudiyetini gösterebilir ki, bunlarda major nörolojik hasar gelişebileceğinin habercileridir.

Prematürelilik de önemli bir prognoz faktörüdür; hem doğumda asfiksi riskini arttırmakta hemde prematür bebek asfiksiye maruz kaldığında mortalite ve morbiditesi daha yüksek olmaktadır.

Perinatal asfiksi büyük ölçüde önlenabilir bir durumdur. Sık doğumların önlenildiği, nitelikli antenatal bakımın sağlandığı riskli gebeliklerin erken saptanıp çağdaş olanaklar kullanılarak yakın izleme alındığı doğumların uygun koşullarda yaptırıldığı ve gerektiğinde yeni doğanın hemen resüsite edilebildiği toplumlarda perinatal asfiksi sıklığı çok azalmıştır.

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

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Nisan 2006 - Mart 2008 yılları arasında aynı merkezde doğan veya dış merkezden kliniğimize refere edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan bebekler kabul edildi. Gestasyonel yaşları 36 –40 hafta arasında olan toplam 32 vaka çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

- 1--Beşinci dakikada Apgar skoru <5,
- 2- Metabolik asidoz: Ph: 7,0 veya altında olması (umbilikal kord veya ilk gün neonatal kan örneğinde) ,
- 3- Solunumun ≥ 5 dakika süre ile olmaması,
- 4- Doğumda fetal distres tespit edilmesi (anormal kalp atımı ve mekonyum ile boyanma gibi),
- 5- Doğumda ventilasyon (maske/balon veya entübasyon) ihtiyacının olması,
- 6- Ensefalopati (letarji/stupor, hipotoni, emme refleksinin olmaması veya zayıflığını içeren, anormal refleks bulguların olması) ,
- 7- İlk 24 saat içerisinde konvülziyon varlığı
8. Çoklu organ disfonksiyonu (ensefalopati ve en az bir diğer organ tutulumu) gelişmesi olarak belirlendi ve bu klinik bulgulardan en az ikisini karşılayan olgular çalışmaya dahil edildi.

Kabul edilen olguların; annede gebelikte bir hastalık varlığı, doğum şekli, bebeklerin Apgar skorları, doğum ağırlığı, cinsiyet, kan gazları, klinik bulgular, Modifiye Sarnat ve Sarnat hipoksik iskemik ensefalopati evrelemesi (Tablo 2'de görüldüğü gibi), konvülziyon varlığı ve aldığı antikonvülzif tedaviler değerlendirildi.

Gestasyonel yaş 36 hafta altında olanlar, intrauterin enfeksiyon, travma, santral sinir sistemi anomalisi, kromozomal bozukluğu olanlar ve metabolik hastalık tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmedi

3.2. Görüntüleme yöntemleri:

Çalışmaya kabul edilen vakaların yenidoğan dönemi içerisinde (2-15.günler arasında) Kranial MRG ve Kranial BT görüntülemeleri yapılarak değerlendirildi.

6 hastanın sadece kranial BT, 26 hastanın Kranial MRG, 2 hastanın kranial MRG, kranial BT birlikte olmak üzere tetkikleri yapıldı.

Kranial MRG ve BT görüntülemesi yapılan olguların değerlendirmesi **Barkovich'e** göre hafif veya ılımlı etkilenme, ağır etkilenme şeklinde sınıflandırıldı (49). (Tablo 3'de bu sınıflandırma görülmektedir.)

Normal : herhangi bir patoloji tespit edilmeyen grup

Hafif –ılımlı etkilenme: serebral korteks , parasagittal alanda(ön ve orta serebral alan ile orta ve arka serebral alan arasında kalan sulama alanına giren kesit) etkilenme varlığında

Ağır etkilenme: beyin sapı, ventral serebellar vermis, talamus, bazal ganglionlar ve perirolandik bazal ganglion etkilenmelerinin varlığında.

3.3. EEG Çalışmaları

Minimum 30 dakika bipolar ve referans elektrot montajı yerleştirilmiş 10/20 uluslar arası sistem kullanılarak EEG kayıtları yapıldı.

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan hastaların konvülsiyon varlığına bakılmaksızın yenidoğan dönemi içerisinde (48 saat-12 gün içerisinde) EEG kayıtları alındı. Toplam 30 hastaya EEG kaydı yapılarak tüm EEG' ler çocuk nörologi tarafından değerlendirildi. Çalışmaya kabul edilen olgulardan 2 hastanın EEG kayıtları yapılamadı. Çekilen EEG kayıtları zemin aktivitelere göre 4 kategoride değerlendirildi (33, 50). (Tablo 4)

EEG kayıtları değerlendirilirken hastaların klinik bulguları hakkında nöroloji uzmanına bilgi verilmedi.

TABLO 4 : EEG zemin ritmi aktivitesinin derecelendirilmesi

Normal EEG kayıtları GRADE- 0 :

- 1) Uyku evreleri geçişlerinin ve özelliklerinin korunması
- 2) Yaş ile uyumlu amplitüd (voltaj), senkroni ve simetri
- 3) Yaşa uygun gelişimsel EEG özellikleri

Hafif derecede anormal EEG kayıtları (GRADE-1)

Artmış keskin dalga aktivitesi

Orta derecede anormal olanlar (GRADE-2)

- 1) Asimetri (Voltaj/frekans)
- 2) Uzamış sessiz period
- 3) Dismatürite (> 2 hafta)
- 4) Düşük voltajlı zemin ritm aktivitesi (normal gelişimsel özellik)

Şiddetli derecede anormal EEG kayıtları (GRADE-3) :

- 1) Elektroserebral inaktivite
- 2) Burst supresyon paterni
- 3) Düşük voltajlı zemin ritm aktivitesi (normal gelişimsel özellik göstermemesi)

3.4. Gelişim testi

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile izlenen ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olan bebeklerin uzun dönemde prognozlarının değerlendirilmesi ve yapılmış olan elektroensefalografik monitorizasyon ve görüntüleme yöntemleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amacı ile 6. ayında nöromotor gelişimleri değerlendirilerek gelişim testleri uygulandı. Çeşitli yaş gruplarına ve kültüre özgü olarak düzenlenmiş 154 maddeden oluşan AGTE (Ankara Gelişim Tarama Envanteri) testi uygulandı. Bu testte hastaların genel gelişim, dil bilişsel gelişimi, ince motor gelişimi, kaba motor gelişimi, sosyal beceri ve öz bakım nitelikleri değerlendirildi. Sonuç olarak hastanın genel gelişim puanı hesaplanarak takvim yaşına göre genel gelişim puanı değerlendirildi. Takvim yaşına uygun ve takvim yaşının % 20 gerisinde puan alan olgular normal, % 20-%30 arası geri kalan olgularda gelişimde gecikme, % 30 ve altında geri kalan olgularda ise gelişim geriliği var olarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler için için SPSS 13.0 programı kullanıldı.

Sayısal değerler: ortalama \pm , standart sapma ve hasta sayısı n (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Chi- Square testi kullanıldı ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi ile NPar testleri kullanıldı.

IV. SONUÇLAR

4.1. Hasta popülasyonu

Çalışmaya toplam 32; 16(% 50) erkek, 16 (% 50) kız bebek kabul edildi. Bu hastaların gestasyonel yaşları 36-40 hafta arası (median:38 hafta) Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı: 3165 ± 734 gr (1950 -4800gr), Apgar skorları birinci dakikada ortalama 3,9 ± 2,1 (1-9), beşinci dakikada 6,8 ± 2,3 (2-10), Modifiye Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre: 11 hasta (%34,4) evre-1, 13 hasta (%40,6) evre-2, 8 hasta (%25) evre-3 olarak değerlendirildi. Çalışmaya kabul edilen 5 hasta yenidoğan döneminde ağır hipoksi nedeni ile eksitus oldu. Olguların doğum şekillerine bakıldığında 19 hasta (%59,3) normal vaginal doğum ile, 13 hasta (%40,6) sezeryan doğum ile dünyaya gelmiştir.

(Tablo 5 'te çalışmaya kabul edilen olguların genel özellikleri görülmektedir.)

TABLO 5 : Çalışmaya kabul edilen olguların genel özellikleri

<u>Cinsiyet</u>	
Kız /Erkek (n/n)	16 / 16
<u>Doğum ağırlığı (gr)</u>	
Ortalama	3165 ± 734 gr
Dağılım	(1950- 4800)
<u>Gestasyonel hafta n (%)</u>	
36 hafta	5 (15,6)
37 hafta	3 (9,4)
38 hafta	13 (40,6)
39 hafta	10 (31,3)
40 hafta	1 (3,1)
<u>Sarnat Evre n(%)</u>	
Evre-1	11 (34,4)
Evre-2	13 (40,6)
Evre-3	8 (25)
<u>Apgar 1. dk</u>	
Ortalama	3,9 ± 2,1
Dağılım	(1-9)
<u>Apgar 5. dk</u>	
Ortalama	6,8 ± 2,3
Dağılım	(2-10)
<u>Doğum şekli n(%)</u>	
Sezeryan doğum	13 (40,6)
Normal vaginal yol	19 (59,3)
<u>Konvülsiyon n(%)</u>	
Var	21 (65,6)
Yok	11 (34,4)
<u>Eksitus n (%)</u>	5 (15,6)

hasta sayısı= n (%)

4.2. Görüntüleme Yöntemleri Sonuçları

Kranial MRG ve Kranial BT sonuçları

26 vakanın Kranial MRG çalışması yapıldı. Bu hastalardan 11 hastanın (% 42,3) normal, 9 hastanın(% 34,6) hafif- orta, 6 hastanın (% 23,1) ağır etkilenme olarak değerlendirildi.

Kranial MRG ile değerlendirilemeyen olguların kranial BT 'leri yapıldı. 1 hastanın(%12,5) BT' si olağan, 2 hastanın (%25) hafif-orta, 5 hastanın (%62,5) ağır olarak değerlendirildi. (Tablo 6)

TABLO 6: Kranial MRG ve Kranial BT sonuçları

Kranial BT	hasta sayısı=n (%)
Normal	1 (12,5)
Hafif-orta	2 (25)
Ağır	5 (62,5)
Toplam	8 (100)

Kranial MRG	hasta sayısı=n (%)
Normal	11 (42,3)
Hafif-orta	9 (34,6)
Ağır	6 (23,1)
Toplam	26 (100)

4.3. EEG alışmaları

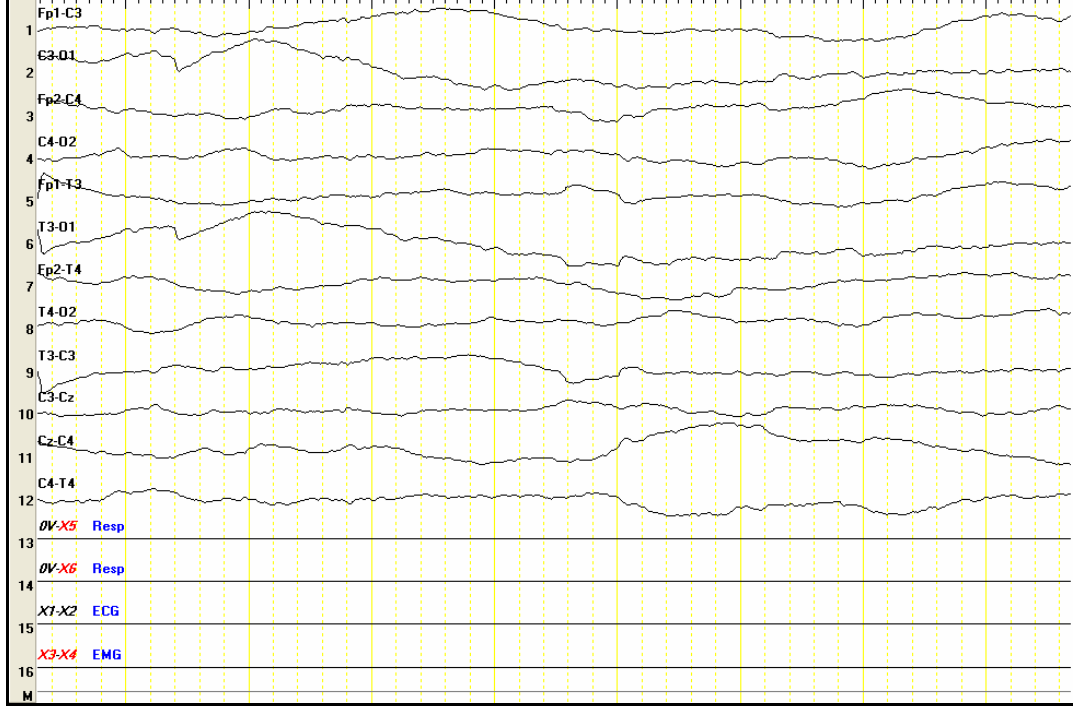
30 hastanın yenidoğan dönemi içerisinde (48 saat-12 gün arasında) EEG kayıtları yapıldı.

15 hastanın (%50) grade-0, 6 hastanın (%20) grade -1, 4 hastanın (%13,3) grade-2, 5 hastanın (%16,7) grade -3 olarak değerlendirildi.
(Tablo 7)

TABLO 7: EEG Sonuçları

	hasta sayısı = n (%)
EEG (elektroensefalografi)	
Normal	15 (50)
Grade-1	6 (20)
Grade-2	4 (13,3)
Grade-3	5 (16,7)
Toplam	30 (100)

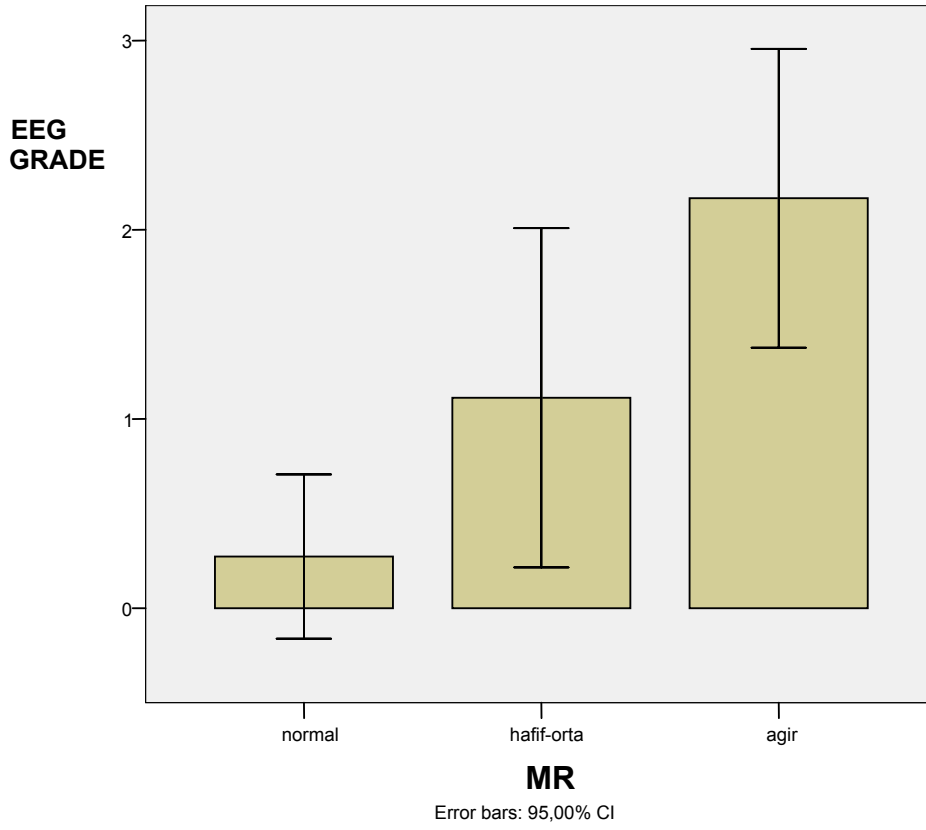
Figür-2 : Çalışmaya kabul edilen 1 hastamıza ait düşük voltajlı zemin ritm aktivitesi gösteren EEG kaydı.



Figür 3 : Çalışmaya kabul edilen 1 hastamıza ait Burst-supresyon paterni gösteren EEG kaydı.



TABLO 8: Kranial görüntülemeler ve EEG zemin ritm derecesi arasındaki ilişki



4.4. Gelişim testleri sonuçları

İzlem boyunca 25 hastaya gelişim testi uygulandı. Bu testte hastaların dil bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri ve genel gelişimleri değerlendirildi. Hastanın tüm bu testler sonucunda genel gelişim puanı hesaplanarak takvim yaşına göre genel gelişim puanı değerlendirildi. Takvim yaşının % 20 altında puan alan olgular normal, % 20-%30 arası alan gelişimde gecikme, % 30 ve altı ise gelişim geriliği olarak değerlendirildi. 19 hastanın (% 76) genel gelişiminin yaşına uygun olduğu, 6 hastada (% 24) yaşına göre gelişim geriliği tespit edildi. Gelişim geriliği tespit edilen bu 6 hastadan sadece 1 hastada dil-bilişsel ve ince motor gelişiminde; gelişimde gecikme olarak değerlendirilirken diğer basamaklardada yine gelişim geriliği tespit edildi. (Tablo 9)

TABLO 9 : Gelişim Testleri Sonuçları

hasta sayısı=n (%)	
Gelişim testleri	
Normal	19 (76)
Gerilik	6 (24)
Toplam	25 (100)

4.5. GELİŞİM TESTLERİNİ ETKİLEYEN SONUÇLAR

4.5.1. EEG VE GELİŞİM TEST SONUÇLARI

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan 30 infantın yenidoğan döneminde (48 saat -12 gün içerisinde) EEG kayıtları yapıldı. EEG kaydı olan bebeklerden 3 vaka yenidoğan döneminde eksitus oldu. Eksitus olan hastaların EEG gradelerini değerlendirdiğimizde; 1 hastanın grade-2, 2 hastanın grade-3 olarak değerlendirilmiştir.

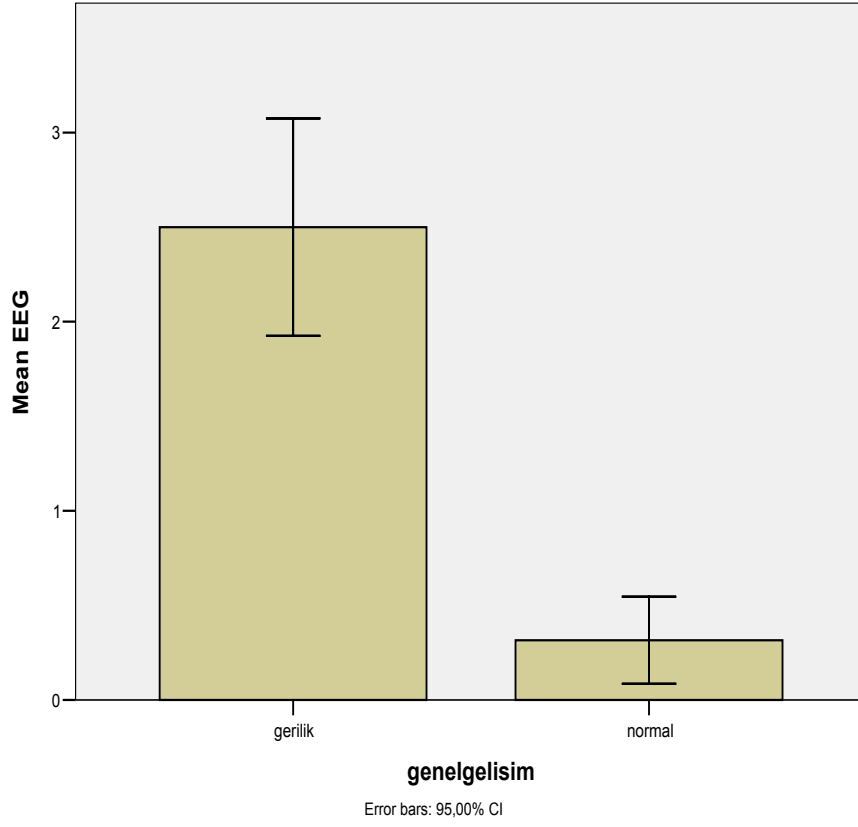
EEG kayıtları yapıp gelişim testleri uygulanan olgulardan 13 hastanın EEG'si grade 0 - gelişim basamakları olağan, 6 hastanın EEG'si grade 1 - gelişim basamakları olağan, 3 hastanın EEG'si grade 2 - gelişim basamakları geri, 3 hastanın EEG'si grade 3 - gelişim basamakları geri olarak değerlendirildi

EEG zemin aktivitesindeki bozukluk ile gelişim basamakları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p: 0,00). Hastaların interiktal EEG kayıtlarında zemin aktivitesinde patoloji derecesi arttıkça gelişim basamaklarının, nörokognitif gelişimlerinin kötü etkilendiğini görmekteyiz. (Tablo 10)

TABLO 10 : EEG Sonuçları ve Gelişim Testleri Arasındaki İlişki

GENEL GELİŞİM			
	GERİLİK n(%)	NORMALn(%)	TOPLAM
EEG			
GRADE- 0		13 (100)	13 (100)
GRADE- 1		6 (100)	6 (100)
GRADE- 2	3 (100)		3 (100)
GRADE- 3	3 (100)		3 (100)
Toplam	6 (24)	19 (76)	25 (100)

TABLO 11 : EEG Sonuçları ve Gelişim Testleri Arasındaki İlişki



TABLO 12 : Normal EEG ve Patolojik EEG'nin gelişim testleri sonuçları ile arasındaki ilişki

EEG çalışmaları (n)	Gelişim geriliği n (%)	Gelişimi normal n (%)	Toplam
Anormal EEG (Grade-1-2-3) (n=12)	6 (50)	6 (50)	12 (100)
Normal EEG (Grade 0) (n=13)	0	13(100)	13(100)
Toplam	6 (24)	19 (76)	25 (100)

Bu sonuçlar ile baktığımızda; EEG duyarlılık : % 100, seçicilik: % 68, 4 pozitif prediktif değer: % 50, negatif prediktif değer: %100 olarak tespit edilmiştir.

Negatif prediktif değerinin yüksek tespit edilmesi bize göstermektedir ki EEG de zemin aktivitesi bozuk olan bir hastanın prognozunun kötü olabileceğini söyleyebiliriz.

4.5.2. KRANIAL MRG GÖRÜNTÜLEMESİ VE GENEL GELİŞİM TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yenidoğan döneminde (2-15.günler arasında) 31 hastanın kranial görüntülemeleri yapıldı. 26 hastanın sadece kranial MRG, 5 hastanın kranial BT'si çekildi. 1 hastanın görüntülemesi yapılamadı.

Kranial MRG görüntülemesi yapılan olgulardan MRG sonuçları normal olan 12 hastadan; 11 (%91,7) hastanın gelişim basamakları normal, 1 (% 8,3) hastanın gelişim basamakları geri, MRG sonuçları hafif-orta olan hastalardan 7(% 77,8) hastanın gelişim basamakları normal, 2(% 22,2) hastanın gelişim basamaklarında gerilik tespit edildi. MRG bulguları ağır olarak değerlendirilen olgulardan sadece 1 olgunun (% 25) gelişim basamakları normal, 3 (% 75) hastanın gelişim basamakları geri olarak değerlendirildi.

Kranial MRG sonuçlarının gelişim testleri üzerine olan etkilerine baktığımızda aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

(P:0,01) (Tablo 13)

TABLO 13 : Kranial MRG sonuçlarının gelişim testleri üzerine etkileri

		GENEL GELİŞİM		
		GERİLİK n(%)	NORMALn(%)	TOPLAM
MRG	Normal	1 (8,3)	11 (91,7)	12 (100)
	Hafif-orta	2 (22,2)	7 (77,8)	9 (100)
	Ağır	3(75)	1 (25)	4 (100)
	Toplam	6 (24)	19 (76)	25 (100)

TABLO 14: Normal Kranial MRG ve Patolojik Kranial MRG arasındaki ilişki

Kranial MRG (n)	Gelişim geriliği (n)	Gelişimi normal (n)	Toplam
Anormal MRG (Hafif-orta,ağır) (n= 13)	5	8	13
Normal MRG (n= 12)	1	11	12
Toplam	6	19	25

Bu sonuçlar ile baktığımızda Kranial MRG duyarlılık:% 83,3, seçicilik: %57,9, pozitif prediktif değer: %38,5, negatif prediktif değer: % 91,6

4.5.3. SARNAT EVRELEMESİ VE GELİŞİM ÜZERİNE ETKİLERİ

Perinatal asfiksisi olan 32 hastanın Sarnat 'a göre klinik evrelemesi yapıldı. Bu hastalardan izlemde 25 hastaya gelişim testleri uygulandı. Sarnat evre-1 olan 11 hastadan 10 hastanın (%90,9) gelişim basamakları normal, Sarnat evre-2 olan 10 hastadan 7 hastanın(%70) gelişim basamakları normal, Sarnat evre-3 olan 4 hastadan 2 hastanın (% 50) gelişim basamakları normal olarak değerlendirildi.

Gelişim testleri ile ilişkisi açısından değerlendirdiğimizde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p: 0,08) .

TABLO 15 : Sarnat ve Sarnat Evrelemesinin Gelişim testleri üzerine etkileri

		GENEL GELİŞİM		
		GERİLİK n(%)	NORMALn(%)	TOPLAM
SARNAT	EVRE-1	1 (9,1)	10 (90,9)	11 (100)
	EVRE-2	3 (30,0)	7 (70)	10 (100)
	EVRE-3	2 (50)	2 (50)	4 (100)
	Toplam	6 (24)	19 (76)	25 (100)

TABLO 16 : Sarnat Evre-1 ve Evre-2- 3 olan hastaların Gelişim basamaklarına etkileri

Sarnat evre (n)	Gelişim geriliği (n)	Gelişimi normal (n)	Toplam
Evre 2-3 (n= 14)	5(35,7)	9(64,2)	14
Evre-1 (n= 11)	1(9,0)	10(90,9)	11
Toplam	6 (24)	19(76)	25

Duyarlılık :% 83, 3, Seçicilik: %52,6, negatif prediktif değeri: %90,9, pozitif prediktif değeri: %35,7 tespit edilmiştir.

Sonuç olarak baktığımızda Sarnat evrelemesine göre hastanın prognozu hakkında önceden bilgi sahibi olabiliriz.

Sarnat evresine göre mortalite oranlarına baktığımızda evre-1' de olan hastalarda mortalite yok iken, Sarnat evre-3 olan hastalardan 4 (%50) hasta eksitus olmuştur. Bu da göstermektedir ki Sarnat evresi arttıkça mortalite oranı artmaktadır. Sarnat evrelemesi ile mortalite oranları arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık tespit edilmiştir.(p:0,00) (Tablo 17 'de Sarnat evresine göre mortalite oranlarını görmekteyiz)

TABLO 17 : Modifiye Sarnat ve Sarnat Evresine göre mortalite oranları

Sarnat Evre	toplam (n)	eksitus olan n (%)	yaşayanlar
1	11	--	11
2	13	1 (7,7)	12
3	8	4 (50)	4
Toplam	32	5 (15,6)	27

4.5.4. APGAR SKORLAMASI VE GELİŞİM TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Apgar 1. dakika skorlamasının gelişim testleri ile korelasyonuna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p:0,7), Apgar 1. dakika: duyarlılık: % 33,3 , seçicilik: % 57,9, pozitif prediktif değer: % 20 , negatif prediktif değer: % 73'dür.

Apgar 5. dakika skorlamasının gelişim testlerine etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:0,07) . Apgar 5. dakika: duyarlılık: % 16, Seçicilik: % 100 olarak tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar ile görmekteyiz ki 5.dakika apgar skoru uzun dönem morbiditenin değerlendirilmesinde 1. dakika apgar skorlamasına göre daha anlamlıdır. Seçicilik oranlarına baktığımız zaman 5. dakika apgar skorunun seçicilik oranı oldukça yüksektir. (Tablo 18)

TABLO 18 : Apgar Skorlamasının Gelişim Testleri üzerine etkileri

GENEL GELİŞİM			
	GERİLİK n(%)	NORMALn(%)	TOPLAM
APGAR			
1.dk (6ve üstü)	4(26,7)	11(73,3)	15(100)
(1-5)	2(20)	8 (80)	10(100)
5.dk (6 ve üstü)	5(20,8)	19(79,2)	24 (100)
(1-5)	1(100)	-	1 (100)
Toplam	6(24)	19 (76)	25 (100)

4.5.5. KONVÜLZYONLARIN GENEL GELİŞİM ÜZERİNE ETKİLERİ

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan olguların yenidoğan yoğun bakımda izlemleri süresince konvülsiyon var olup olmadığı değerlendirildi. Hipoksik- İskemik 21(%65,6) hastada konvülsiyon varlığı, 11(%34,4) hastada ise izlemde konvülsiyon tespit edilmedi. Konvülsiyon tanısı klinik olarak koyuldu.

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan ve konvülsiyon geçiren bebeklerin uzun dönemde prognostik önemi açısından gelişim testleri ile korelasyonuna baktığımızda konvülsiyon geçirmeyen bebekler ile konvülsiyon geçiren bebeklerin gelişim testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi. (P: 0,03) (Tablo 19)

TABLO 19 : Konvülziyon varlığının gelişim testleri ile ilişkisi

GENEL GELİŞİM			
	GERİLİK n(%)	NORMALn(%)	TOPLAM
Konvülziyon			
var	6 (24)	10 (40)	16(64)
yok	0	9 (36)	9(36)
Toplam	6(24)	19 (76)	25 (100)

Konvülziyon geçiren hastaların EEG 'ye yansımaları açısından baktığımızda istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. (P: 0,02).

Konvülziyon geçiren, EEG grade-2 ve grade-3 olan toplam 6 hastanın gelişim basamakları geri olarak tespit edilmiştir.

Gelişim geriliği olan 6 bebek gestasyonel haftaları ve doğum ağırlıkları açısından değerlendirildiğinde; gelişim geriliği olan bebeklerin doğum ağırlıklarının (1950- 2730 gr arası median değer: 2375), gelişim geriliği olmayanlara göre (2170-4800 gr median: 3080 gr) anlamlı oranda düşük olarak tespit edilmiştir. Gestasyonel yaşlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (Tablo 20)

TABLO 20 : Doğum ağırlıkları ve Gestasyonel yaşlarına göre gelişim basamaklarının özellikleri

	gelişim basamakları normal	gelişim basamakları geri	
Doğum ağırlığı (gr)	3080 (2170-4800)	2375 (1950-2730)	p:0,01
Gestasyonel yaş(hafta)	37,8 (36-39)	37,6 (36-39)	p: 0,3

Cinsiyetler arasında genel gelişim testlerini etkileyen faktörlere baktığımızda arada istatistiksel açıdan herhangi bir fark bulunmamıştır. Kız bebeklerden 3 hastada (% 23,19) gelişim basamaklarında gerilik, 10 hastanın (%76,9) gelişim basamakları normal, erkek bebeklerden 3 hastada (% 25) gelişim basamakları geri, 9 hastanın (%75) gelişim basamakları normal olarak tespit edildi. İstatistiksel açıdan aralarında anlamlı bir ilişki yok (p: 0,9).

V. TARTIŞMA

Hipoksik iskemik ensefalopati tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen dünyada ve ülkemizde yenidoğan ölümlerinin ve beyin hasarlanmasının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Beyin dokusunda kalıcı hasar ve neonatal ölüme yol açabilmektedir. Ensefalopati ile doğan term bebeklerin yaklaşık olarak %15-20 'de serebral palsy, gelişim geriliği, mental retardasyon ve vizüel etkilenme gibi nörolojik sekel kalmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında, 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 rehabilitasyon çalışmalarıyla, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olacaktır.

Bu nedenle biz çalışmamız da hipoksik ensefalopati tanısı alan olguların uzun dönemde prognozuna etki edebilecek faktörleri gözden geçirmeyi ve bu olguların prognozlarının değerlendirilmesinde yol gösterebilecek bulguları önceden tespit etmeyi hedefledik.

Hipoksik iskemik ensefalopati insidansında alınan kriterler ile de ilgili olarak çok çeşitli sonuçlar verilmektedir. Hipoksik iskemik ensefalopati, Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş ülkelerde zamanında canlı doğan bebeklerde binde 2-5 oranında belirtilmektedir (51, 4).

Hipoksik iskemik olan term bebeklerin nörolojik fonksiyonlarındaki anormalliklerin ağırlığını değerlendirmek için birçok skala geliştirilmiştir. Sarnat ve Sarnat tarafından önerilen evrelendirme HİE'nin derecesini hızlı ve doğru bir şekilde göstermekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır (21). Bu klinik sınıflamaya göre kliniğin ağırlığı durumunda karar verilebilmekte ve bebeklerdeki mortalite oranları ve prognoz

konusunda yorum yapılabilir. Mortalite oranının en fazla Evre III'deki bebeklerde olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (52).

Bizim çalışmamızda Evre I'deki olgulara baktığımızda mortalite sıfır iken, Evre II'deki bebeklerden 1 hasta (%7,7), Evre III'deki bebeklerden 4 hasta (%50'si) eksitus olmuştur. Bu da göstermektedir ki doğum sonrası var olan nörolojik bulguların ağırlığı ile mortalite arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Sarnat evrelemesinin uzun dönem prognoz üzerine etkisi değerlendirildiğinde Sarnat evre-1 olan olguların % 90,9 da gelişim basamakları yaşına uygun seyrederken, Sarnat evre 2-3 olan olguların % 35,7'de gelişim basamaklarında gerilik tespit edilmiştir.

Sonuç olarak değerlendirdiğimizde Sarnat evrelemesinin duyarlılığının % 83,3, negatif prediktif değerinin % 90,9 olduğunu görmekteyiz bu da bize göstermektedir ki Sarnat klinik evrelemesine göre hafif şiddette ensefalopatisi olan olguların prognozlarının daha iyi olabileceğini söyleyebiliriz.

Clotherty JP ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Sarnat klinik evrelemesinin en iyi prognostik faktörlerden birisi olduğu savunulmuştur. Bu sınıflamaya göre Evre I'deki olguların %100'ünde; Evre II'deki olguların %80'inde nörolojik durumun normal olması beklenirken, 7 günden uzun süre Evre II belirtileri gösterenlerle Evre III olarak değerlendirilen olgularda %50 mortalite ve kalan %50'de de nörolojik sekel gelişimi beklendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir (53).

Sonuç olarak bizim olgularımızda Sarnat&Sarnat sınıflamasına göre perinatal asfiksi evresinin artması ile mortalite arasında kuvvetli bir ilişki istatistiksel açıdan da tespit edilmiştir. Ancak Sarnat klinik evrelemesinin gelişim basamakları ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır biz bunun olgu sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Sarnat evrelemesinin prediktif değerlerine baktığımızda negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeni ile prognozun önceden tahmin edilebilmesinde bize yol göstereceğini düşünüyoruz.

Apgar skorlaması doğumdan hemen sonra hızlı bir klinik değerlendirme yapılması açısından anlamlıdır. Ancak düşük APGAR skoru

asfiksi için spesifik değildir çünkü prematürite, annenin kullandığı ilaçlar, doğumda kullanılan anestezi maddeleri, travma, enfeksiyonlar, nöromusküler sistemi etkileyen konjenital anomaliler ve kardiyopulmoner bozukluklar düşük APGAR skoruna neden olabilmektedir. Bu nedenle Apgar skorunun bebeğin sadece o anki durumunu yansıttığı, intrapartum asfiksisinin çocuk üzerindeki uzun süreli ve kalıcı nörolojik disfonksiyon hakkında yeterli bilgi vermediği tek başına prognozla ilişkisinin zayıf olduğu bildirilmiştir (54,55).

Buna karşın düşük APGAR skorunun süresinin uzaması ile mortalitenin arttığı ve yaşayan bebeklerde nörolojik morbidite olasılığının arttığı da belirtilmektedir. Term infantlarda 1.dakikada 0-3 arasında olan APGAR skoru 20. dakikada düzelme göstermez ise mortalite oranının %5,6 dan %59'a yükseldiği gösterilmiştir (22,17).

Başka bir çalışmada da 1. ve 5. dakikadaki apgar skorlamasının nörolojik hasarı tespit açısından sınırlı olduğu belirtilmiş ancak 5. dakikada apgar skoru 6 ve altında olan term infantlar apgar skoru 6 ve üstünde olan infantlar ile 1 yaşında nörolojik hasar açısından karşılaştırıldığında düşük olan grupta riskin 3 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (4, 36).

Bizim olgularımızda 1.dakika ve 5. dakika Apgar skorları ile gelişim basamaklarına etki açısından istatistiksel olarak da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak 1.dakika Apgar skorunda olmasa bile 5. dakika Apgar skorunun seçiciliğini yüksek tespit ettik. Yani diyebiliriz ki 5. dakika Apgar skoru yüksek olan bir olgunun iyi klinik gidiş göstereceğini söyleyebiliriz. Bu daha önce bahsettiğimiz çalışmaları destekler nitelikte uzun dönem morbidite değerlendirmesinde 5. dakika apgar skoru daha değerlidir. 1. dakika apgar skoru daha çok bebeğin o anki durumunu bize yansıtmaktadır.

Yenidoğan konvülsiyonlarının en sık nedeni Hipoksik iskemik ensefalopatidir. Bazı çalışmalarda immatür beynin uzamış konvülsiyonlara bile dirençli olduğu belirtilmektedir (56, 57, 58). Ancak karşıt olarak nöbetin serebral enerji metabolizmasını etkileyerek serebral hasarı artırdığında belirtilmektedir (59,60). Hipoksik - iskemiye sekonder hasarın

konvülsiyonlar ile daha da artmaması için nöbetlerin kontrolü çok önemli olup acil müdahale edilmesi gereklidir.

Pearlman ve ark. 96 asfiktik yenidoğanı izledikleri çalışmalarında konvülsiyon sıklığını %5.2 olarak belirtirken, Andres ve ark. da 93 vakalık çalışmalarında bu sıklığı %5 olarak tespit etmişlerdir (61).

Hastanemiz bölgemizdeki referans hastane olması nedeni ile dış merkezlerden de kliniğimize ağır asfiktik bebekler kabul edilmektedir. Bu nedenle oranımızın yüksek olduğunu düşündüğümüz çalışmamızda asfiktik hastalardan 21 hastada (%65,6) klinik olarak konvülsiyon tespit edilmiştir.

Paul Ekert ve arkadaşları konvülsiyon varlığının ve geçirilme zamanının kötü prognoz kriterlerinden biri olduğunu belirttikleri çalışmalarında 178 asfiktik term olgudan 143 (%80)'nün konvülsiyon geçirdiğini ve bunlar arasında ilk 4 saatte konvülsiyon geçirenlerin 45 (%76)'nin izlemlerinde nörolojik defisit gözlemlendiğini bildirmişlerdir (62).

Yine aynı şekilde Hipoksik iskemik ensefalopatili ve konvülsiyon geçiren olgularda konvülsiyon geçirmeyenler ile karşılaştırıldığında eksitus oranının ve nörolojik defisit oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (19) Bizim nöbet geçiren HİE' li olgularımızda da aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Klinik nöbetin yanında elektrografik nöbet geçiren olgularda prognozun daha kötü olduğu bildirilmektedir (19). Bizde olguların nöbetleri klinik olarak değerlendirilip elektrografik değerlendirilemediği için bu konuda yorum yapılamamaktadır.

Bizim gelişim geriliği gösteren olgularımızın hepsinin yenidoğan döneminde nöbet geçirdiği görülmüş olup ve bu olguların EEG' leri grade-2, grade- 3 anormallik göstermekteydi. Bu da bize göstermektedir ki sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmaları destekler nitelikte olup hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde konvülsiyonunda varlığı uzun dönem prognoz üzerine çok etkilidir. (İstatiksel açıdan da anlamlı fark bulunmuştur.(p : 0,03)

Hipoksik iskemik ensefalopatide EEG' nin hem diagnostik hemde prognostik önemi olduğu konusunda artık birçok bildiri yayınlanmaktadır. Scher MS ve arkadaşları tarafından EEG aktivite sonuçlarının uzun dönem prognoz üzerine etkili bir prediktör olduğunu belirtilen yayınları, Divyen K. Shah ve arkadaşları tarafından ensefalopatik term infantlarda serebral hasarın tespitinde EEG sonuçları ile olan ilişkisinin gösterildiği yayınlar bunlardan birkaçıdır (63, 64).

Sarnat ve Sarnat (1976), Holmes (1982), Biagioni (2001), Sankar MJ (2008) tarafından yapılan çalışmalarda EEG zemin aktivitesindeki bozuklukların hem term bebekler hemde pretem bebekler için nörolojik sekel açısından iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Bu zemin anormallikleri: çok uzun sessiz periyod, burst supresyon paterni, düşük voltaj, elektroserebral inaktivite olarak tanımlanmış ve bu anormallikler kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir. (21, 24, 65, 36, 66).

Holmes ve arkadaşları 1982' de asfiksisi olan ve EEG' de burst supresyon paterni gösteren 10 bebeği gözlemlemişler ve bu hastalardan 9 hastada şiddetli nörolojik defisit geliştiğini ifade etmişlerdir. Bu bulgular yine 1989' da Grigg-Damberger ve arkadaşları tarafından asfiktik 15 infantın EEG' lerinin incelenmesinde de görülmüştür; burst supresyonu gösteren 15 infanttın 11 hastada şiddetli nörolojik defisit geliştiği gözlenmiştir. Yine Sinclair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da EEG aktivitesi bozuk olan olguların mortalitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (66, 67, 68).

Burada sözü edilen burst supresyon paterninin mekanizması belli değildir. Ve bu patern aşırı doz benzodiazepin, barbitürat kullanımı, genel anestezi maddelere maruz kalma, prematürite durumlarında da ortaya çıkabilmektedir (68). Bizim 2 olgumuzda burst supresyon paterni gözlenmiş olup bir hasta eksitus oldu diğer hastadada ağır nörolojik defisit gelişmiştir. Nöbet geçiren olgularımız EEG çekilirken midazolam almamaktaydı ve aldığı antiepileptik ilaçların kan düzeyleri toksik düzeyde değildi. Bu nedenle EEG 'de görülen baskılanmalar ilaçlarla ilişkilendirilmedi.

2002'de Volpe JJ. tarafından; EEG değerlendirilmesinde artmış keskin dalga aktivitesi gösteren (grade-1 li olgular) 25 olgudan 24' de iyi prognoz gözlenmesi bizim grade- 1' li olgularımızın da hepsinin gelişiminin iyi olmasını desteklemektedir. Aynı çalışmada grade -2' li olguların % 35 de prognoz kötü saptanırken bizim olgularımızda hepsinde prognoz kötü, nörogelişimsel gerilik saptandı. Bunun nedeni grade- 2' li olgularda aşırı sessiz period paterni gösteren olguların çok olması olabilir.

EEG zemin aktivitelerinde undiferansiye düşük voltajlı paternler, Burst supresyon paterni veya elektroserebral inaktivite gösteren ve grade 3 olarak değerlendirilen 5 hastadan 2 hasta eksitus olmuştur. Geri kalan olgularda ise ağır gelişimsel gerilik görülmüştür bu da göstermektedir ki çalışmamız diğer çalışmaları destekler nitelikte EEG' de bozuk aktivite kötü prognostik gidiş ile kuvvetli ilişkilidir .

2008 yılında Nicholas S ve arkadaşları tarafından yayınlanan hipoksik iskemik ensefalopatili olguların sonuçlara etkili faktörlerle ilişkili yayınladıkları bir bildiri de EEG' nin talamik ve kortikal fonksiyonları yansıtmak için iyi bir indikatör olduğu, fakat tek bir EEG kaydının yetersiz olduğu bildirilmektedir. Çünkü EEG' de burst supresyon paterninin, düşük veya yüksek voltajlı paternlerin farklı olaylarda karşımıza çıktığını görmekteyiz (metabolik ensefalopatiler ve sedatizasyon amaçlı yapılan medikasyonlar sonrasında) bu nedenle hastaların seri EEG kayıtlarının alınması gerektiğini ve ayrıca takip EEG' ler sonucunda burst supresyon paterninin gelişebileceğini bildirmişlerdir (69).

R.M.Pressler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da HİE' li olguların yaşamın ilk saatlerinde EEG kayıtları alınmış ve erken çekilen EEG' nin normal olması halinde çok kuvvetli bir prognostik faktör olduğu fakat EEG' de inaktivite, deprese EEG durumlarında prognozun iyi yönde gidebileceği için yanıltıcı olduğunu 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 halinde prognozun kötü olduğu belirtilebilir.

Şiddetli HİE'si olan olgularda 2-3 hafta içerisinde çekilen EEG'lerde zemin ritminde bozukluk yoksa prognoz açısından aşırı iyimser olunabilir (65). yani sonuç olarak ilk EEG normal ise veya seri EEG kayıtlarında bozukluk devam ediyorsa prognozun iyi veya kötü olduğunun iyi bir göstergesi olur. Bizim olgularımızın EEG çekimleri 48 saat –12 gün arasında yapılmıştır. İlk 48 saatte çekilmemiş olsa da EEG' de grade-0 yani normal, grade-1 (hafif bozukluk) olan tüm olguların nörolojik gelişimleri normal, tersine EEG' de grade arttıkça nörolojik prognoz kötü saptanmıştır. Geç dönemde çekilen EEG 'lerinde prognozu göstermede faydalı olduğu görülmüştür.

Hipoksik iskemik term bebeklerde beyin lezyonlarına sık olarak rastlanılmaktadır. Kranial MRG yenidoğanda hipoksik iskemik hasarın tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir. Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu saptanabilir. Yenidoğan beyin görüntülemelerinden T1 ve T2 ağırlıklı MRG görüntüleme en iyi modeller olarak göz önünde bulundurulmuştur (70, 71, 36, 72) .

MRG' daki patolojik görüntüleme bulguları için birçok skorlama sistemleri kullanılmış ancak kullanımlarının çok kompleks olması nedeni ile skorlama sistemleri basitleştirilmeye çalışılmıştır (73).

Çalışmamızda en çok kullanılan skorlama sistemi olan BARKOVICH sınıflandırılmasının basitleştirilmiş şeklini kullandık. Bu skorlama yönteminin kullanımı kolay olması ve prognoz açısından değerli olmuştur.

MR' da beyin hasarının görüntülenmesi için en ideal zamanın ödemin yerleştiği ve atrofinin aşırı olmaya başlamadan önceki zaman olan 1-4 hafta arasında uygun olduğu belirtilmektedir (36).

Normal MRG ve minimal bazal ganglion lezyonu daima normal EEG ritmi ile ilişkiliyken şiddetli bazal ganglion ve/ veya beyaz cevher hastalığı her zaman anormal EEG zemin ritmi göstermiştir. Bu anormallikler aşırı sessiz period ve burst supresyon paternidir (36). Olgularımızda da gördük ki EEG aktivitesindeki bozukluğun şiddeti arttıkça kranial MRG' da da yaralanma paternleri daha şiddetli olmaktadır.

Klinik prezentasyon beyin yaralanmasının şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Şiddetli yaralanması olan infantların sık sık yeni doğan

döneminde eksitus olduğunu görmekteyiz. Şiddetli beyin yaralanması olan ve yaşayan infantlarda ise daha çok koreatetozis, kuadriparezi, şiddetli konvülziyonlar, mikrosefali, mental retardasyon gelişmektedir. .

Orta veya ılımlı tipte etkilenmesi olanlarda ise daha çok spastik veya diskinetik motor etkilenme, normal gelişim, gelişim geriliği görülebilmektedir (49).

Bazal ganglionda yüksek sinyal değişikliği kötü prognozu özellikle bazal ganglionlar+ kortikal hasar varsa bu prognozu daha da kötüleştirir (74,75,76).

Bu çalışmalar ile uyumlu olarak olgularımızda bazal ganglion tutulumu ve difüz tutulum (bazal ganglion, ,korteks) olan olgular ya ex olmuş yada ağır gelişim geriliği ve mikrosefali saptanmıştır. Yalnız 1 hasta normal gelişim göstermiştir. Hafif orta tutulumu olan 9 hastadan ise 2' sinde gelişim geriliği gözlenmiş ancak bu gerilik daha hafif olup mikrosefali gözlenmemiştir.

Gire C ve arkadaşları tarafından Fransa'da 26 perinatal asfiktik bebek üzerinde yapılan bir çalışmada da MRG'da difüz kortikal yaralanma, bazal ganglionlarda lezyonların olması EEG ve klinikten bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuş (77).

Hipoksik iskemik ensefalopati gelişimi açısından neonatal risk faktörlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada hastaların 1. ve 5. dakika apgar skorları, boy ve kiloları, hemogloblin düzeyleri incelenmiş ve hipoksik iskemik ensefalopatisi olan bebeklerin doğum kiloları, 1. dakika, 5. dakika apgar skorlarının düşük olduğu tespit edilmiştir (78). Çalışmamızda hipoksik iskemik ensefalopatili gelişim basamakları geri olan olguların, gelişim basamakları normal olan olgulara göre istatistiksel açıdan da anlamlı olarak doğum kilolarının düşük olduğu tespit edilmiştir. Doğum kilosunun düşük olması fetal hipoksinin ilk işareti olarak vasküler rezistans artışı ile intrauterin gelişme geriliği olabileceğine bağlanabilir.

Perinatal asfiksiye bağlı serebral palsinin erkeklerde daha fazla olduğu yönünde yayınlar vardır (79), ancak bizim olgularımızda çalışmaya alınan erkek ve kızların sayıları eşit sayıda olup cinsiyet etkisinin gelişim

basamaklarının iyi veya kötü olmasına herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir. (erkeklerin % 25'de , kızların ise % 23' de gelişim basamaklarında gerilik bulunmuştur. Bu daha önce yapılan çalışmaları desteklememektedir.

Geçtiğimiz yıllar içerisinde neonatal yoğun bakım ünitelerinde teşhis ve tedavi alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir (19) neonatal resüsitasyonun iyileştirilmesi ve Yenidoğan Ünitelerinin teknik özelliklerinin iyileştirilmesine bağlı olarak perinatal asfiksi görülme oranında düşüş sağlanmışsa da ileri evrelerde mortalite ve uzun dönemde prognoz üzerine kötü etkileri yüksek seyretmektedir. Bu nedenle hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan bebeklere yeterli yoğun bakım tedavisinin verilmesinin yanı sıra uzun dönemdeki prognozunu değerlendirmek için klinik bulguları , görüntüleme yöntemleri ve EEG kayıtlarından faydalanarak nörolojik, motor ve bilişsel gelişimleri takip edilmelidir. Böylece erken dönemde uygun tedavi ve rehabilitasyon çalışmalarıyla, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olabilecektir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; bu çalışmada Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan bebeklerde klinik bulguları, görüntüleme yöntemleri ve EEG kayıtlarından faydalanarak hastalar değerlendirilmiş uzun dönemdeki prognozunu araştırmak için nörolojik, motor ve bilişsel gelişimleri takip edilmiştir. Sonuçlar bize göstermektedir ki bu bulgulardan faydalanarak prognoz hakkında fikir sahibi olabilmekteyiz. Böylece erken dönemde uygun tedavi ve rehabilitasyon çalışmalarıyla, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olabilecektir.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE); fetus ve yenidoğan bebekte, plasental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesidir. Bu durum çocuklarda konvülziyon, mental retardasyon, serebral palsy ve diğer birçok nörolojik defisite neden olabilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında, 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 rehabilitasyon çalışmalarıyla, ortaya çıkabilecek kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olabilecektir. Biz de çalışmamızda Hipoksik İskemik Ensefalopati tanısı alarak izleme alınan olguların prognozlarının değerlendirilmesinde yol gösterebilecek bulguları önceden tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nisan 2006 - Mart 2008 yılları arasında aynı merkezde doğan veya dış merkezden kliniğimize refere edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan Gestasyonel yaşları 36–40 hafta arasında toplam 32; 16(% 50) erkek, 16 (% 50) kız bebek çalışmaya dahil edildi. Bu bebeklerin doğum ağırlıkları, doğum şekilleri, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, Modifiye Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre klinik bulguları değerlendirildi. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların aynı zamanda Kranial MRG, EEG kayıtları yapılarak uzun dönem prognoza etki açısından değerlendirmek amacı ile gelişim testleri yapıldı.

Bulgular: EEG zemin aktivitesindeki bozukluk ile gelişim basamakları arasında istatistiksel açıdan anlamlı (p: 0,00), Kranial MRG sonuçları ile gelişim testleri arasında anlamlı (p: 0,01), Modifiye Sarnat evrelemesi ile mortalite arasında anlamlı (p:0,00), konvülsiyon varlığı ile gelişim testleri arasında anlamlı (p:0,03) ilişki bulunmuştur. Gelişim geriliği olan bebeklerin doğum ağırlıkları açısından değerlendirildiğinde, gelişim geriliği olmayanlara göre anlamlı oranda düşük olarak tespit edilmiştir (p:0,01). Sarnat evrelemesinin gelişim testleri ile ilişkisi açısından değerlendirdiğimizde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p: 0,08), Apgar 1. dakika ve Apgar 5. dakika skorlamasının gelişim testleri ile korelasyonuna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gelişim geriliği olan bebeklerin gestasyonel yaş ve cinsiyetleri arasında da herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak söyleyebiliriz ki Asfiksiye sekonder beyin hasarının derecesinin tahmin edilmesinde klinik bulgular, kranial görüntüleme yöntemleri ve EEG' nin ortak olarak kullanımından faydalanılabilir.

Sonuç ve Öneriler: Günümüzde neonatal resüsitasyonun iyileştirilmesi ve Yenidoğan ünitelerinin teknik özelliklerinin iyileştirilmesine bağlı olarak perinatal asfiksi görülme oranında düşüş sağlanmışsa da ileri evrelerde mortalite ve uzun dönemde prognoz üzerine kötü etkileri yüksek seyretmektedir. Bu nedenle hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan bebeklere yeterli yoğun bakım tedavisinin verilmesinin yanı sıra uzun dönemdeki prognozunu değerlendirmek için klinik bulguları, görüntüleme yöntemleri ve EEG kayıtlarından faydalanarak nörolojik, motor ve bilişsel gelişimleri takip edilmelidir. Böylece erken dönemde uygun tedavi ve rehabilitasyon çalışmalarıyla, ortaya çıkacak kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkün olabilecektir.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and Aim: Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is the clinical condition characterized by systemic hypoxia due to disruption of placental and pulmonary gas exchange and cerebral injury caused by decreasing cerebral blood flow. It may result in convulsion, mental retardation, cerebral palsy and many other neurologic deficits. When all of these are considered, it is really important to make early diagnosis and especially important to estimate the prognosis correctly. In this way with establishment of appropriate treatment and rehabilitation in early period, it may be possible to decrease bad outcomes to the minimum. In our study we tried to determine findings that may help us evaluating prognosis of patients with HIE.

Methods: Our study included 32 patients (16 boy (% 50); 16 girl (% 50)), with gestational ages between 36-40 weeks, who were born in or referred to our neonatal intensive care unit with diagnosis of HIE, between april 2006 and march 2008. Clinical findings were evaluated according to birth weights, 1st And 5th minute apghar scores, delivery types, and modified Sarnat and Sarnat staging. Cranial MR and EEG results were recorded and developmental tests were applied for determination of effects on long term prognosis.

Results: Statistically important relationship between abnormal EEG background activity and developmental stages; cranial MR results and developmental test results; modified Sarnat staging and mortality; presence of convulsions and developmental test results, were found. Birth weights of developmentally retarded patients were significantly lower compared to developmentally

normal ones ($p:0.01$). Relationship between sarnat staging and developmental tests was not statistically significant ($p:0.08$). Correlation between 1st minute apghar and 5th minute apghar scores and developmental tests was not found statistically significant also statistically significant relationship between gestational age and gender of the patients was not found. As a result we can say that using both cranial imaging studies and EEG may help us estimate the degree of brain damage secondary to asphyxia.

Conclusions: Although decrease in perinatal asphyxia incidence is maintained as a result of improvement in neonatal resuscitation and technical properties of neonatal intensive care facilities, it's negative effects on long term prognosis and mortality is still of concern. For that reason, in addition to providing adequate intensive care support, motor and cognitive developments of newborns with HIE should be followed using clinical findings, imaging studies, and EEG results, for evaluation of long term prognosis. So that minimalization of unfavourable results may be possible with initialization of treatment and rehabilitation studies in early period.

IX. KAYNAKLAR

- 1-** Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. In: Volpe JJ (ed). Neurology of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 331-394.
- 2-** Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy : Multimodality Imaging Findings. Radiographics. 2006 Oct;26 Suppl 1: S159-72
- 3-** Brann AW Jr. Hypoxic ischemic encephalopathy (asphyxia). Pediatr Clin North Am. 1986 Jun;33(3):451-64.
- 4--** Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. J Perinat Neonatal Nurs. 2006 Apr-Jun;20(2):163-75; quiz 176-7.
- 5-** Behrman RE, Cliegman RM, Jenson HB eds. Hypoxia-Ischemia. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 566-568
- 6-** Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child. 1991 Nov;145(11): 1325-31.
- 7-** Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D, Reynolds EO. Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic- ischaemic brain injury. Arch Dis Child 1989; 64:953-96.

8-Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res*. 1990 Apr;27(4 Pt 1):317-26.

9- Siesjö BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989 Apr;9(2):127-40.

10- Melzian D, Scheufler E, Grieshaber M et al. Tissue swelling and intracellular pH in the CA1 region of anoxic rat hippocampus. *J Neurosci Methods* 1996; 65:183-187.

11- Yao H, Haddad GG. Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia. *Cell Calcium*. 2004 Sep-Oct;36(3-4):247-55.

12- Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH et al. Real-time measurement of glutamate release from the ischemic penumbra of the rat cerebral cortex using a focal middle cerebral artery occlusion model. *Neurosci Lett* 2001; 299: 37–40.

13- Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997 Dec;100(6):1004-14.

14- Grow J, Barks JD. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: Current concepts. *Clin Perinatol* 2002; 29: 585-602.

15- Stoll BJ, Kliegman RM. Hypoxia- Ischemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. 18th. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:566-567.

- 16-** Vannucci RC. Hypoxia-ischemia: Clinical aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds 7th. Neonatal-perinatal medicine IV. Philadelphia: Mosby-Yearbook 2002:867- 879.
- 17-** Volpe JJ. Neurology of Newborn. 3th ed. WB Saunders Company, 1995; 211-360.
- 18-** Ballard RA. Resusitation in the delivery room. In Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MD. 7th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 319-333.
- 19--** Tekgul H, Gauvreau K, Soul J et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics. 2006 Apr;117(4):1270-80.
- 20-** Solakođlu D, Tuzcu M. Apgar Skorunun Doğru ve Yanlış Kullanımı. Literatür Pediyatri Eki 1997;153: 6-7.
- 21-** Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976 Oct;33(10):696-705.
- 22-** Küçükhödük ř. Hipoksik-iskemik ensefalopatide klinik, laboratuvar yaklařım ve tedavi yöntemleri. J.Neonatology. 1997; 4(2): 70-75.
- 23-** Van de Bor M.The recognition and management of neonatal seizures.Curr Pediatric. 2002;12:382-7.
- 24-**Sankar MJ, Agarwal R, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Seizures in the newborn. Indian J Pediatr. 2008 Feb;75(2):149-55.
- 25-** Volpe JJ.Neurology of the newborn, 4th ed. WB Saunders, 2001;178-214
- 26-** Scher MS.Neonatal seizures and brain damage.Pediatr Neurol 2003; 29(5):381-90

- 27-** Bader D. Neonatal urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. *Eur. J. Pediatr.* 1995; 154: 747-49.
- 28-** Akisu M, Kültürsay N. Value of the urinary uric acid to creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr Jpn.* 1998;40: 78-81.
- 29-** Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. *Neurology of the newborn*, 3rd Edition, Philadelphia: Saunders 1995; 314-369
- 30-** Mercuri E, Atkinson J, Braddick O, et al. Visual function in full term infants with hypoxic –ischemic encephalopathy. *Neuropediatrics* 1997; 28: 155-161.
- 31-** Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18 (10) :1816–1820.
- 32-** Mellits ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures. II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics.* 1982 Aug ;70(2) :177 –185
- 33-** Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10: 323 –352
- 34-** Blankenberg FG, Loh NN, Bracci , et al. Sonography CT, and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:213–218.
- 35-** Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 Nov-Dec;18(10): 1816-20.
- 36-** Enrico Biagioni, Eugenio Mercuri, Mary Rutherford et al. Combined Use Of Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging in Full-Term Neonates With Acute Encephalopathy. *Pediatrics* March 2001;Vol.107 (3); 461-468

- 37--** Rutherford MA, Pennock JM, Schwieso JE, et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early magnetic resonance imaging findings and their evolution. *Neuropediatrics* 1995; 26: 183-191
- 38-** Rutherford MA, Pennock JM, Schwieso JE et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child* 1996; 75:F145-F151
- 39-** Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998; 102: 323-328
- 40-** Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:143-149
- 41-** Barkovich AJ. MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:959-972.
- 42-** Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging* fourth edition. Lippincott Williams &Wilkins 2005: 229
- 43-** Mulsce DJ, Towfighi J, Stern D, et al. Mannitol therapy in perinatal hypoxic-ischemic brain damage in rats. *Stroke*. 1990 Aug;21(8): 1210-4
- 44-** Ichiba H, Yokoi T, Tamai H et al. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate. *Pediatr Int*. 2006 Feb;48(1): 70-5.
- 45-** Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006817

- 46-** Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. Clin Ther. 2006 Sep;28(9): 1353-65.
- 47-** Yurdakök M. Perinatal hipoksik-iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. Pediatrik Gelişmeler. Eds: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. H.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara 1999.
- 48-** Menkes JP. Perinatal central nervous system asphyxia and trauma. In Scheffer&Avery's Disease of the Newborn. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA. 6th ed. JB Saunders Co, 1991; 413-420.
- 49-** Barkovich AJ. Pediatric Neuroimaging fourth edition. Lippincott Williams &Wilkins 2005: 226-236.
- 50-** Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, et al. EEG background as predictor of electrographic seizures in high risk neonates. Epilepsia 1998; 39:545-551.
- 51-** Palsdottir K, Dagbjartsson A, Thorkelsson T, et al. Birth asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy, incidence and obstetric risk factors. Laeknabladid 2007; 93: 595- 601.
- 52-** Dağ Y, Firat AK, Karakaş HM, et al. Clinical outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy evaluated with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Diagn Interv Radiol. 2006 Sep;12(3):109-14.
- 53-** 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.
- 54-** American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. Pediatrics 2006 Apr; 117(4):1444-7.

- 55-** Gary D. V, Hankins MD and Michael Speer, MD. Defining the pathogenesis and Pathophysiology of Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Elsevier. 2003 Sept;102(3):628-36.
- 56-** Khan RL, Lahorgue Nunes M, Garcias da Silva LF et al. Predictive Value of Sequential Electroencephalogram (EEG) in Neonates With Seizures and Its Relation to Neurological Outcome. J Child Neurol.2008 Feb; 23(2):144-50.
- 57-** Albala BJ, Moshe SL, Okada R. Kainic-acid-induced seizures: a developmental study. Brain Res. 1984; 315: 139 –148
- 58-** Liu Z, Gatt A, Werner SJ, et al. Long-term behavioral deficits following pilocarpine seizures in immature rats. Epilepsy Res.1994; 19: 191 –204
- 59-** Young RS, Osbakken MD, Briggs RW, et al. ³¹P NMR study of cerebral metabolism during prolonged seizures in the neonatal dog. Ann Neurol. 1985 jul; 18(1) :14 –20
- 60-** Chapman AG, Meldrum BS, Siesjo BK. Cerebral metabolic changes during prolonged epileptic seizures in rats. J Neurochem.1977; 28:1025–1035
- 61-** Pearlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high risk markers? Pediatrics 1996; 97: 456-62.
- 62-** Paul E, Max P, Maja S. Predicting the outcome of post asphyxial hypoxic ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. J Pediatr 1997;131(4): 613-17.

- 63-** Scher MS. Neonatal seizures. In: Wylie E, ed. *The Treatment of Epilepsy*. Philadelphia,PA: Lippincott Williams &Wilkins ; 2001:577-599.
- 64-** Shah DK, Lavery S, Doyle LW, et al. Use of 2-channel bedside electroencephalogram monitoring in term-born encephalopathic infants related to cerebral injury defined by magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1): 47-55.
- 65-** Pressler RM, Boylan GB, Morton M, et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2001 Jan;112(1): 31-7.
- 66-** Holmes G, Rowe J, Hafford J. Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1982; 53:60-72.
- 67-** Grigg-Damberger M, Coker S, Halsey C. Neonatal burst suppression: its developmental significance. *Pediatr Neurology* 1989; 5:84-92.
- 68-** Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, et al. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*.1999 Apr; 110(4): 655-9.
- 69-** Abend NS, Licht DJ. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Jan; 9(1):32-9.
- 70-** Mc Ardle CB, Richardson CJ, Hayden CK, et al. Abnormalities of the neonatal brain: MR imaging. II. Hypoxic-ischemic brain injury. *Radiology* 1987;163:395–403.
- 71-** Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, et al. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics* 2000;31:128–136 .

72- Haataja L, Mercuri E, Guzzetta A, et al. Neurologic examination in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with magnetic resonance imaging findings. *J Pediatr*. 2001 Mar;138 (3): 332-7.

73- Jyoti R, O'Neil R, Hurrion E. Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. *Pediatr Radiol*. 2006 Jan;36(1): 38-42. Epub 2005 Nov 12.

74- Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, et al. MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:1909–1921.

75- Kuenzle C, Baenziger O, Martin E, et al. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. *Neuropediatrics* 1994; 25:191–200.

76- Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19: 143–149.

77- Gire C, Nicaise C, Roussel M et al. Hypoxic -ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. Apropos of 26 cases. *Neurophysiol Clin*. 2000 Apr; 30(2): 97-107.

78- Pálsdóttir K, Thórkelsson T, Hardardóttir H, et al. Birth asphyxia, neonatal risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy. *Laeknabladid*. 2007 Oct;93 (10) : 669-73.

79- Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49(1) : 74-78.