
86487



“Çok sevdiğim eşim, çocuğum ve anneme”

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU B
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyunca her türlü yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan, Anabilim Dalı öğretim üyelerimizden; başta tez hocam Doç. Dr. Betül Acunaş ve diğer hocalarım Prof. Dr. Özer Pala, Doç. Dr. Serap Karasalihoğlu, Doç. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu, Yrd. Doç Dr. Betül Biner'e şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda yardımcı olan Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Seralp Şener ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine; rotasyonlarımı yaptığım, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı; Biyokimya Anabilim Dalı ve Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Anabilim Dalında görev yapan tüm öğretim üyelerine ve bu bölümlerde görev yapan tüm araştırma görevlilerine; istatistik işlemlerinde yardımcı olan Dr. Galip Ekuklu'ya teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca büyük bir uyum içinde çalıştığımız, bölümümüzde görev yapan tüm araştırma görevlisi, hemşire ve diğer yardımcı personele ve bu çalışmada bana yardımcı olan fakültedeki tüm laboratuvar görevlilerine de teşekkür ederim.

Bana her zaman yardımcı olan çok sevdiğim eşim, çocuğum ve beni yetiştiren anneme de minnettarlığımı sunarım.

Dr. Coşkun Çeltik

**Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
EKÜMANTASYON MERKEZİ**

KISALTMALAR

EIA: Enzyme immunoassay

HİE: Hipoksik-İskemik Ensefalopati

MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu

NSE: Nöron spesifik enolaz

RIA: Radioimmunoassay

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
1.1-PERİNATAL ASFİKSİ	2
1.2-NÖRON SPESİFİK ENOLAZ	50
GEREÇ ve YÖNTEM	53
BULGULAR	57
OLGULARIN DÖKÜMÜ	72
TARTIŞMA	77
SONUÇ ve ÖNERİLER	83
ÖZET	85
KAYNAKLAR	87

2020 Yılında Yapılan Çalışmaların
Özetleri ve Kaynakları

GİRİŞ

Günümüzde, tüm teknik imkanların gelişmesine rağmen, perinatal asfiksi halen sorun olarak karşımıza çıkmakta ve hem yenidoğan dönemindeki ölüm oranlarını, hem de ileri dönemdeki sekel oranlarını artırmaktadır.¹⁻⁴ Bu oranların düşürülebilmesi, perinatal dönemdeki risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve bu tür bebeklerin erkenden tanınıp, tedavi edilmesi ile mümkün olacaktır. Bunun için, bu bebeklere doğum aşamasında etkili bir resüsitasyon uygulanmalı ve şu an deneme aşamasında olan potansiyel tedavi yöntemleri ile tedavi olanakları araştırılmalıdır. Dolayısıyla, uygulanacak yaklaşımın belirlenmesi için, perinatal asfiksini erken tanısı ve prognoz tayini önem kazanmaktadır. Bu konuda gerek antenatal, natal gerekse postnatal dönemi kapsayan bir çok araştırma yapılmışsa da tek bir yöntem tanı ve prognoz tayininde yeterli bulunmamış ve birden çok yöntemin bir arada kullanılması önerilmiştir.^{5,6}

Nöron spesifik enolaz (NSE), beyinde nöronlara spesifik bir enzimdir. Bir çok serebrovasküler olaya bağlı hücre hasarında, bu enzim düzeylerinde yükseklik olduğu saptanmış ve bu yüksekliğin hasar derecesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yüksek NSE seviyelerinde klinik durumun daha kötü seyrettiği ve ileri dönemde sekellerin gözlemlendiği saptanmıştır. Buradan yola çıkarak NSE'in tanı ve prognozda kullanılabilecek bir parametre olduğu vurgulanmıştır.⁷⁻¹¹ Ancak, bu konuda yapılmış çalışmaların çoğu erişkin dönemi ilgilendirmekte olup, yenidoğan bebekler ve perinatal asfiksi konularında az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada, perinatal asfiksi tanı ve prognoz tayininde, NSE enziminin etkinliği araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.1- PERİNATAL ASFİKSİ

TANIM:

Anoksi, oksijenin tam yokluğu, hipoksi ise arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalden az olması anlamına gelir. Organ veya hücrelerin normal fonksiyonunu sürdürebilmesi için gerekli olan kan akımının azalması durumuna ise iskemi denir. Bütün bu terimlerle ilişkili olan perinatal asfiksi ise fetal veya neonatal gaz alışverişinin bozulmasına yol açan sebeplerle oluşan, hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği patolojik bir durumdur. Bu durum sonucunda, oksijenizasyon ve perfüzyonun bozulmasıyla dokularda hipoksik-iskemik hasar meydana gelir.^{1, 2, 12-15}

İNSİDANS:

Perinatal asfiksi insidansı, ülkenin gelişmişlik düzeyi, gebe takibi, doğum ve yenidoğan ünitelerinin durumu, çalışan ekip ve resüsitasyon imkanları ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda, yukarıda sayılan tüm imkanların gelişmesine rağmen perinatal asfiksi insidansı halen % 2-10 arasında değişmektedir. Bu oran sosyoekonomik düzey düştükçe artmakta, ayrıca gestasyon yaşından da etkilenmektedir. Prematüre doğan bebeklerde bu oran % 9-15 arasında değişirken, miadında doğan bebeklerde % 0,5'e kadar düşmektedir.¹⁻⁴

ETYOLOJİ:

Perinatal asfiksi etyolojisinde fetal veya neonatal gaz alışverişini bozan durumlar mevcuttur. Asfiksiye yol açan 5 temel mekanizma söz konusudur.^{1, 14-16}

1. Umbilikal kan dolaşımının kesintiye uğraması (Kordon patolojileri)
2. Plasentada gaz değişiminin bozulması (Ablasyo plasenta, plasenta previa)
3. Plasenta maternal yüzünün yetersiz perfüzyonu (Annenin hipotansiyonu veya hipertansiyonu, anormal uterus kasılmaları)
4. Annede oksijenizasyonun bozulması (Kardiovasküler, pulmoner hastalıklar, derin anemi)
5. Doğumda akciğer ekspansiyonunun olmaması ve fetal dolaşımın devam etmesi (Bebekteki ağır kardiak ve pulmoner hastalıklar)

Etyolojide tüm bu mekanizmaların rol oynadığı antepartum, intrapartum ve postpartum risk faktörleri sorumlu tutulmuştur. **Antepartum risk faktörleri** arasında, fetal sebepler olarak; düşük doğum ağırlığı ve prematürite, fetal enfeksiyonlar, fetal anemi, fetal kalp ritm bozuklukları, maternal sebepler olarak; annenin kötü beslenmesi, multiparite, annenin derin anemisi, preeklampsi/eklampsi (gebelik toksikozu), annede hipoksiye sebep olabilecek nörolojik, pulmoner ve kardiovasküler hastalıklar, maternal diabetes mellitus, maternal enfeksiyonlar gibi durumlar söz konusu iken, **intrapartum sebepler** arasında uzamış travay, kordon patolojileri (sarkması, dolanması, düğümlenmesi veya dıştan bası) ablasyo plasenta, plasenta previa, plasenta infarktüsleri, maternal kanama, **postpartum sebepler** arasında ise yenidoğan bebekteki ağır pulmoner hastalıklar, tekrarlayan apneler, konjenital kalp hastalıkları, kardiovasküler kollapsla seyreden sepsis gibi durumlar karşımıza çıkmaktadır^{1-4, 12, 13, 16-19} (Tablo I). Burada, antepartum dönemde ortaya çıkan bir çok risk faktörünün önlenebilir olması dikkat çekicidir. Perinatal asfikside rol oynayan bu risk faktörlerinin % 51'i antepartum, % 40'ı intrapartum, % 9'u ise postpartum dönemi ilgilendirmektedir.^{1, 20}

TABLO I: Perinatal asfiksi etyolojisinde rol oynayan risk faktörleri

	MATERNAL RISK FAKTORLERİ	FETAL RISK FAKTORLERİ
A	Endokrin Hastalıklar (Diabetes Mellitus vb.)	Çoğul gebelik
N	Hipertansiyon	Postmatürite
T	Kardiovasküler Hastalıklar	Prematürite
E	Epilepsi	İntrauterin gelişme geriliği
P	Gebelik Toksemisi	Konjenital anomaliler
A	Madde bağımlılığı (alkol, sigara, ilaç)	Fetal enfeksiyonlar
R	İlaç kullanımı (Lityum, Mg, Rezerpin vs.)	Fetal anemi
T	Son trimesterde kanama	Fetal kalp ritm bozuklukları
U	Derin anemi	
M	Anne yaşının ileri olması (>35 yaş) Multiparite (>5 gebelik) Annenin ağır enfeksiyonları	

	PLASENTA VE KORDONA AIT RISK FAKTORLERİ	DİĞER RISK FAKTORLERİ
İ	Ablasyo plasenta	Prezentasyon bozuklukları
N	Plasenta previa	Sezeryan
T	Küçük Plasenta	Vakum, Forseps
R	Kordon prolapsusu	Erken membran rüptürü
A	Kordon düğümlenmesi	Mekonyumlu amnios mayi
P	Kordon dolanması	Hızlı travay (<30 dak.)
A	Kordon basısı	Uzamış travay (> 2 saat)
R	Umbilikal damar anomalileri	İndüksiyonlu doğum
T		Anneye aşırı sedatif verilmesi
U		
M		

	RISK FAKTORLERİ
P	Ağır Pulmoner Hastalık (MAS, Aspirasyon ve enfeksiyöz pnömoniler, İRDS vs.)
O	Doğumsal kalp hastalıkları
S	Sepsis ve şok
T	Ağır tekrarlayan apne atakları
P	Ağır konjenital anomaliler (Diafragma hernisi, çift taraflı koanal atrezi, konjenital solunum yolları anomalileri)
A	
R	Nöromuskuler hastalıklar
T	Prematürite
U	
M	

PATOGENEZ ve PATOLOJİ

Patogenez:

Asfiksi, akut veya kronik, total veya parsiyel olarak meydana gelebilmektedir. Akut asfiksi, ilk 10 dakika süreyle asfiksiye maruz kalma sonucunda, kronik asfiksi ise saatler, hatta günler veya haftalarca asfiksiye maruz kalma sonucunda oluşur. Akut asfiksi daha nadir görülen bir durumdur ve asfiktik durum devam ettiği takdirde primer apneyi terminal apne izler ve ölüm gerçekleşir.^{1, 19, 21, 22} Primer apne ile terminal apne özellikleri **Tablo II**'de gösterilmiştir.

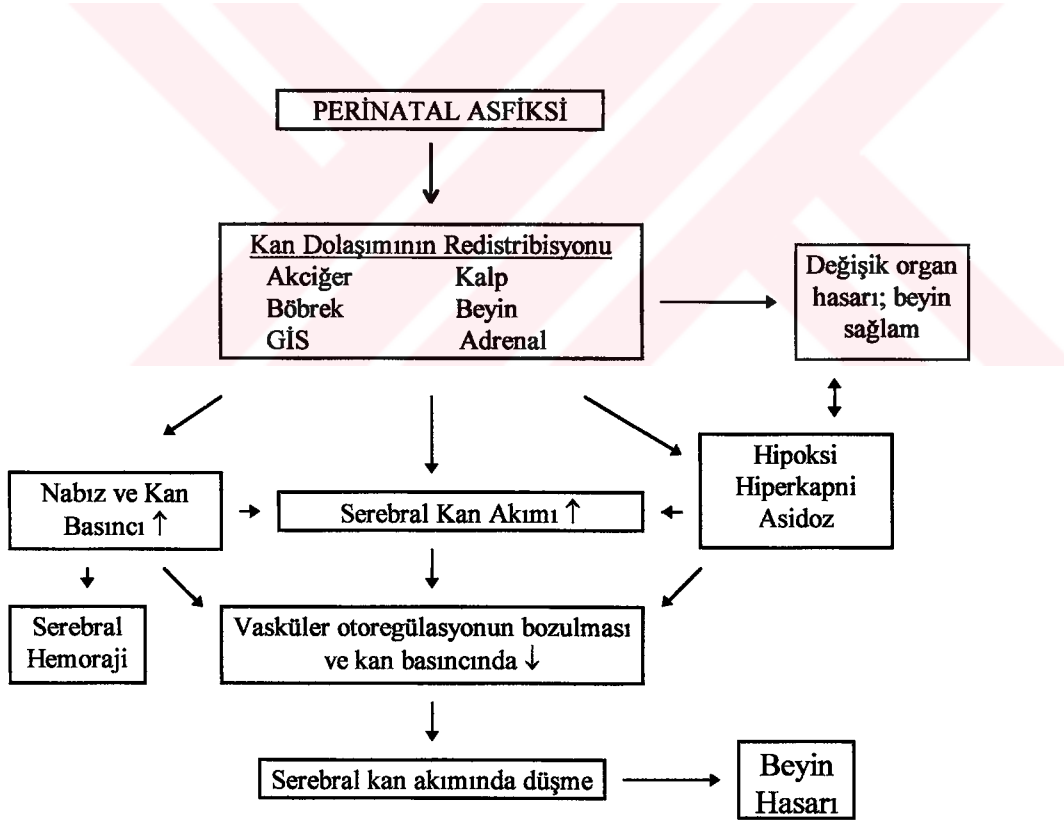
Kronik asfikside, tekrarlayan asfiksi dönemleri mevcuttur. Burada plasentanın maternal hipoperfüzyonu, uterin hipertonsite, plasental ayrılma, umbilikal kord basısı gibi olaylar sonucunda plasentanın görevini tam yerine getirememesi veya fetal anemi, fetal enfeksiyon, intrauterin gelişme geriliği, postmatürite gibi faktörler sonucunda fetüsün yetersiz perfüzyon ve oksijenizasyonu söz konusudur ve olay erken farkedilmeyip, uzun sürerse ölüm veya ağır sekellerle sonuçlanır.^{1, 21}

Organizmanın hipoksiye yanıtı hormonal yanıt, metabolik yanıt ve organ yanıt olmak üzere 3'e ayrılabilir. Asfiksiye yol açan uyarı karşısında, organizmada hormonal yanıt olarak; katekolamin, vazopressin, adrenokortikotropik hormon, kortizol, endorfin, eritropoetin, prostaglandin gibi bazı hormon seviyelerinde artış gözlenirken, metabolik yanıt olarak; ATP gereksiniminin ve kullanımının arttığı, anaerobik glikolizin geliştiği saptanır. Bunun sonucunda, bir taraftan ATP'den adenozin ve hipoksantin gibi metabolitler oluşurken, diğer taraftan laktik asidoz meydana gelir.

Organ yanıtı olarak, erken dönemde otoregülasyon mekanizmalarının etkisiyle serebral kan akımı artışı, vazodilatasyon ve kan dolaşımının hayati organlara gönderilmesi (redistribüsyon) gibi olaylar gerçekleşirken, geç dönemde ise otoregülasyonun bozulması ile kardiak output ve kan basıncının düşmesi sonucunda, başta santral sinir sisteminde olmak üzere, bir çok organda iskemi gelişir.^{1, 3, 14, 18-20, 23, 24} (**Şekil 1**).

TABLO II: “Primer Apne” ve “Terminal Apne”nin özellikleri

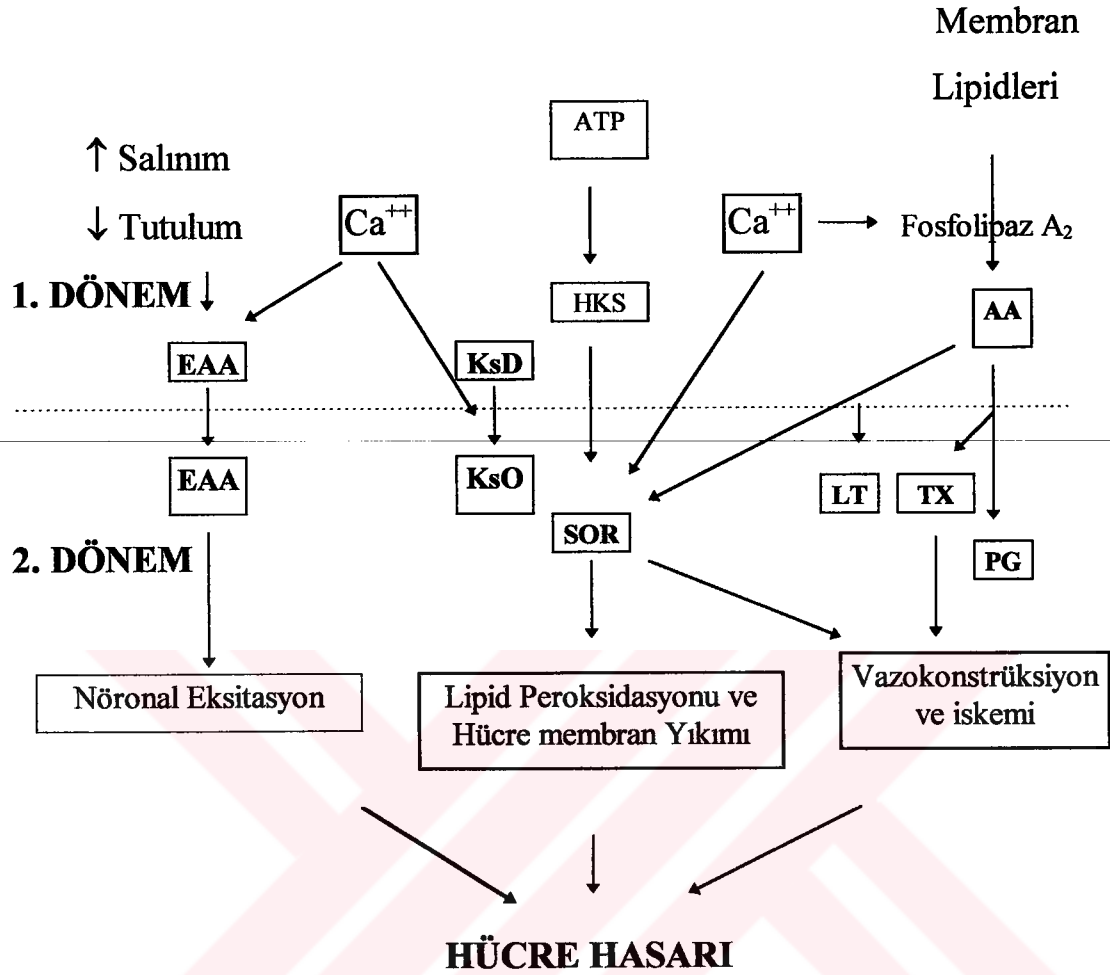
PRİMER APNE (Asfiksi Livida)	TERMİNAL APNE (Asfiksi Pallida)
<ul style="list-style-type: none"> • Gaspıng şeklinde solunum eforu mevcuttur • Cilt rengi siyanotiktir • Kalp hızı > 100 /dak. • Periferik uyarı ve aspirasyon ile apne süresi kısaltılabilir • Zamanında müdahale ile düzenli solunum sağlanır, aksi takdirde terminal apne dönemi başlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiç solunum yoktur • Cilt rengi soluk veya kül rengindedir • Kalp hızı < 100 /dak. • Entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon yapılmazsa düzeltilemez • Çoğu kez sonuç, yüz güldürücü değildir. Bu dönem uzarsa ölüm veya ağır sekellerle sonuçlanır

**Şekil 1: Asfiksiye karşı oluşan sistemik ve serebral yanıt**

Hücresel düzeydeki değişikliklerde, ilk önce, ekstrasellüler oksijen seviyesinin düşmesi sonucunda anaerobik bir metabolizma oluşur. Buna bağlı, hücredeki ATP ve fosfokreatinin miktarında hızla azalma olur. Buna karşın interstisyel alanda adenozin miktarı artar. ATP ve ADP'nin hidrolizi sonucu meydana gelen adenozin, intrasellüler bir G-proteininin aktive olmasıyla, indirekt olarak nöronal potasyum kanallarının açılmasına neden olur. Diğer yandan ATP'ye bağımlı Na-K pompası yetersiz kalır ve sonuçta potasyum iyonu hücre dışına çıkarken, sodyum, klor, kalsiyum iyonları ve su hücre içine girer. Böylece nöronların uyarılması ve hücre şişmesi olayları meydana gelir (sitotoksik ödem). İkincil olarak, intrasellüler kalsiyum artışı ile bir takım seri olaylar gelişir. Kalsiyum, bir kısım potasyum kanallarını da aktive etme özelliğine sahiptir. Böylece nöronların hiperpolarize olup, uyarılmasına katkıda bulunur. Kalsiyuma bağlı etkilerin ortaya çıkmasına kadar gelişen olaylar, bir bakıma vücudun hipoksiye adaptasyonunu ortaya koyan **erken hipoksi-iskemi dönemini** yansıtmaktadır ve geriye döndürülebilir. Ancak asfiktik durumun devam etmesi halinde, aktif resüsitasyonun da bir sonucu olarak, reperfüzyon ve reoksijenizasyonun başlaması ile serbest oksijen radikallerinin de etkisiyle **geç hipoksi-iskemi dönemi** başlar.^{1, 19, 23, 25}

İntrasellüler kalsiyumun artması sonucunda hücrede gelişen reaksiyonlar hipoksik-iskemik hasarın gelişiminde önemli rol oynar. Kalsiyumun hücre içinde artması sonucunda aşağıdaki reaksiyonlar gelişir^{1, 14, 20, 23-27} (**Şekil 2**).

1. Fosfolipaz A2'nin aktivasyonu: Oluşan araşidonik asidin lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri ile yıkılması sonucunda prostaglandinler, tromboksan ve lökotrienler açığa çıkar ve bu maddelerin etkisi ile oluşan vazokontrüksiyon sayesinde iskemi ağırlaşır. Ayrıca araşidonik asidin oksidatif yolla parçalanması ile serbest oksijen radikalleri (SOR) de ortaya çıkar. Araşidonik asitin diğer bir etkisi de fosfolipaz C'nin aktivasyonu ile İnositol 1,4,5 trifosfat (IP3) oluşumu ve bunun sonucunda, endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımının artmasıdır.²³⁻²⁷



Şekil 2: Perinatal asfikside 1. Dönem (Erken Dönem) ve 2. Dönemde (Geç; reperfüzyon dönemi) meydana gelen hücresel değişiklikler ve kalsiyumun etkisi (AA: Araşidonik Asit, ATP: Adenin trifosfat, EAA: Eksitatör Aminoasit, HKS: Hipoksantin, KsD: Ksantin Dehidrogenaz, KsO: Ksantin Oksidaz, LT: Lökotrien, PG: Prostaglandin, SOR: Serbest Oksijen Radikalleri, TX: Tromboksan) ²⁵

2. Kalsiyuma bağılı bir proteaz yardımı ile ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşür ve bu enzim sayesinde hipoksantinden SOR (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, single oksijen) meydana gelir. SOR, hücre membranlarındaki lipid peroksidasyonu ile membranların parçalanmasına yol açar.²³⁻²⁸

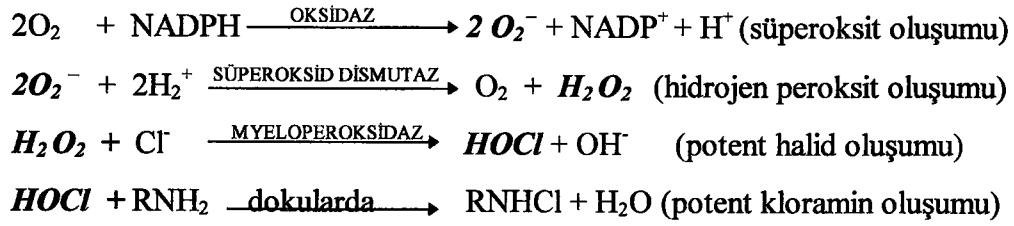
Asfiksi sonucunda ATP'den hipoksantin oluşmaktadır. SOR, reoksijenizasyon döneminde hipoksantin ksantine ve oradan da ürik asite dönüşümü sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu reaksiyon sırasında ilk oluşan serbest oksijen radikalleri süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'dir. Bu olayı ksantin oksidaz enzimi indüklemektedir.²³⁻²⁸

Ayrıca hipoksik olaylarda, artmış ksantin oksidaz, süperoksit, nitrik oksit ve metabolik asidoz gibi kolaylaştırıcı faktörlerin yardımıyla, ortamda bulunan demir, ferroz duruma redüklenir ve daha toksik etkiye sahip hidroksil radikali (OH^0) ve demir-oksijen kompleksleri oluşur.²³⁻²⁸ SOR'nin oluşumu ve zararlaştırılması ile ilgili reaksiyonlar Şekil 3'de gösterilmiştir.

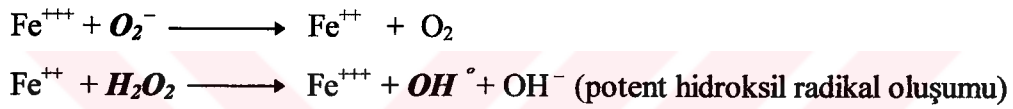
3. Aspartat ve glutamat gibi eksitator aminoasitlerin salınımının uyarılması ile nöron membranlarının aşırı depolarizasyonu meydana gelir.²³⁻²⁷

4. Beyin endotel hücreleri ve nöronlardaki nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin aktivasyonu ile nitrik oksit (NO) oluşur. Nitrik oksit, serbest gaz radikali olup, NOS etkisiyle, L-argininin sitriline dönüşmesi sırasında ortaya çıkar ve siklik-guanozin monofosfat (cGMP) yolu ile etki gösterir.²⁹⁻³¹ Nitrik Oksit, endotel kaynaklı gevşetici bir faktör (endothelium derived relaxing factor-EDRF) yoluyla vazodilatasyona yol açan bir maddedir, ayrıca trombosit agregasyonunu önleme, makrofajların sitotoksik etkisine yardımcı olma, periferik ve santral nörotransmitter olarak görev yapma gibi faydalı etkilerinin de bulunduğu saptanmıştır.²⁹⁻³¹ Bazı yazarlar tarafından NO ile EDRF'ün aynı maddeler olduğu belirtilmektedir.^{29, 30}

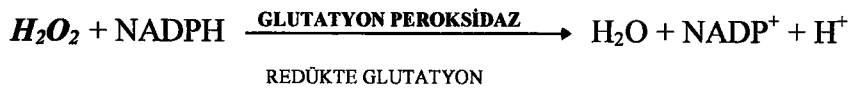
Hipoksik koşullarda, nitrik oksit, organizmanın yararına değil, zararına çalışmaktadır. Bu durumda NO, ortamda bulunan süperoksit ile reaksiyona girerek toksik etki gösteren peroksinitrite ve demir gibi metallerin etkisiyle de nitronyum iyonuna dönüşür ve doku hasarını artırır.^{23-27, 32}



Fenton reaksiyonu:



SOR zararsızlaştırma reaksiyonları:



Şekil 3: SOR oluşumu ve zararsızlaştırma reaksiyonları²⁸

Hipoksik-iskemik hasarın oluşmasında kalsiyumla birlikte etki gösteren eksitatör aminoasitlerin de önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^{14, 20, 23, 25} Glutamat salınımı veya ATP etkisindeki “glutamat re-uptake”inin bozulması sonucunda ekstrasellüler kompartmanda artan glutamatın beyindeki olayları başlattığı sanılmaktadır. Nöron ve glia hücrelerinde bulunan glutamata bağlanan dört tip reseptör tanımlanmıştır. Bunlardan üçü iyonotropik reseptörler olup; “kainiate (KA) reseptör”, “N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör” ve “ α -amino-3-hidroksi-5-metil-isoksazolepropionat (AMPA) reseptör” olarak adlandırılır. AMPA/KA reseptörleri glutamat ile uyarıldığı zaman nöronların sodyum ve potasyuma geçirgenliği artar. NMDA reseptörlerinin uyarılmasıyla kalsiyum iyonuna yüksek geçirgenlik sağlanır ve sonuçta iyon değişimleri başlar. Ekstrasellüler potasyum seviyesi artarken, ekstrasellüler sodyum ve kalsiyum seviyesi azalır.^{23, 25}

Metabotropik reseptör olarak adlandırılan dördüncü reseptör, ikincil haberci metabolizma ile ilgili olup, hücre içindeki bir G-proteini yardımıyla ikincil uyarıları kontrol eder. Glutamat tüm bu reseptörlere bağlanınca, ortamdan Mg^{++} iyonunun uzaklaşmasıyla birlikte kalsiyumun hücre içine girişi artar. Hücrede kalsiyum birikimi gerçekleşir. Glutamat aynı zamanda hücrelerin gelişimi için gerekli olan sistin alınımını bloke ederek de etki gösterir. Sonuçta, hücrenin ölümüne kadar giden seri reaksiyonlar oluşur.^{23, 25}

Patogenezde, normalde hücre sağ kalımını ve gelişmesini sağlayan “Transforming Growth Factor Beta (TGF β)”, “Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)” gibi faktörlerin azalmasının da rol oynadığı belirtilmektedir.¹⁹

Ayrıca, gen aktivasyonunun da patogenezde rol oynadığı saptanmıştır. Postiskemik beyinde, iskemi ve reperfüzyonun gen ekspresyonunda değişikliklere yol açtığı ve proto-onkojen c-fos ve c-jun genlerinin transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir. Bütün bunların sonucunda patogenezde önemli yeri bulunan apoptozis gelişmektedir.³³

İskemik beyin hasarının patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığına dair çalışmalar da gün geçtikçe artmaktadır. Beyin hasarı sonucunda proinflamatuvar ve immunoregülatör sitokinlerde, özellikle reperfüzyon döneminde bir artış söz konusudur. BOS’da İnterlökinlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10, Granülosit-

Monosit Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF), Platelet-Aktivatör Faktör (PAF) ve Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve bunlarla ilişkili olarak prostaglandinlerin, İntersellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), P- ve E- selektin, lökosit integrin seviyelerinde de artış olduğu, tromboksan/prostasiklin oranının bozulduğu; prostasiklin miktarında düşüş, tromboksan miktarında artış olduğu gösterilmiştir.³³⁻³⁷

Hipoksik İskemik Ensefalopatide, özellikle IL-6, IL-8, PAF seviyelerinin belirgin olarak arttığı ve bu artışın HİE derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{35, 37, 38}

Patoloji:

Perinatal asfikside birinci sırada etkilenen sistem, santral sinir sistemidir. Kardiak debinin düşmesi ve gelişen hipotansiyon sonucunda beyinde ortaya çıkan tabloya Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE) adı verilir.^{1, 2, 12-14} Erken dönemde oluşan değişiklikler sonucunda **primer nöronal nekroz** gelişmekte, daha sonraki dönemde, biyokimyasal olarak; intrasellüler kalsiyum birikimi, eksitatör aminoasitler, serbest oksijen radikalleri gibi etkenlerin rolü, hücrel olarak; büyüme faktörlerinin eksikliğine bağlı apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ve inflamatuvar hücrelerin etkisi sonucunda, prognozdan asıl sorumlu olan **sekonder nöronal nekroz** oluşmaktadır.^{19, 39}

Perinatal asfikside oluşan hasarın derecesini, gestasyon yaşı (beynin maturasyonu) ile asfiksiye yol açan uyarının süresi ve şiddeti belirlemektedir.^{1, 2, 40} Hayvan deneylerinde, aktif resüsitasyon sonrasında, başlangıç döneminde beyinde bir hiperemi dönemi gözlenmiş, daha sonraki dönemde, özellikle ağır olgularda hipoperfüzyonun olduğu ("no reflow phenomenon") gösterilmiştir. Bu olayla birlikte sekonder nöron nekrozu oluşmakta ve beyin ödemi şiddetlenmektedir.^{25, 33}

Yapılan deneysel çalışmalarda, değişik hayvanlar (maymun, koyun, kobay gibi) üzerinde total veya kısmi asfiksi oluşturulmuş, 8-10 dakikalık bir total asfiksi sonucunda, insanlardaki spastik quadriplejiye benzer bir durumun geliştiği gözlenmiştir. Bu hayvanlarda nöropatolojik bulgular özellikle beyin sapında, thalamus ve bazal ganglionlarda bulunan nükleuslarda saptanmış, serebral korteksin etkilenmediği gözlenmiştir. Kısmi asfikside ise her iki hemisferde lezyonların (bilateral

nöronal nekroz, bazal ganglionlarda lezyon gibi) ortaya çıktığı belirlenmiş, ileri dönemde bu hayvanlarda fokal kortikal atrofi, bazal ganglionlarda beneklenme şeklinde (status marmoratus) lezyonlar tesbit edilmiştir.^{21,27}

Hayvan deneylerinin sonuçlarını insanlara uyarlamak her zaman zordur. Ancak gerek otopsi bulguları, gerekse görüntüleme teknikleri burada yol gösterici olmuştur. İnsanlarda, hipoksi ve iskemi, gri cevherde nöronal nekrotik lezyonlara yol açarken, beyaz cevherde periventriküler lökomalaziye ve germinatif matriks lezyonlarına neden olur.²⁷

Gri cevher lezyonları, genellikle term bebeklerde meydana gelir. Burada mikroglia ve hipotrofik astrositlerin eşlik ettiği karyoreksis, pinozis ve vakuolizasyonla karakterize olan bir nekroz gelişimi söz konusudur. Makrofajların nekrotik alana gelmesi ile haftalar sonra glial tabaka oluşur. Lezyonlar serebral ve serebellar korteksi, bazal ganglionları, diensefalonu ve beyin sapını (orta beyin, pons ve medulla) tutar.²⁷

Beyaz cevheri ilgilendiren lökomalazi, özellikle pretermelerde ortaya çıkan bir lezyondur. Önce nekroz sonra astrosit dejenerasyonu ve glial proliferasyon oluşur. Makrofajların olaya katılımı ile psödokistik kaviteler gelişir (poranşefali, multipl kistik ensefalomalazi). Gelişen fokal ve multifokal beyin lezyonları, sıklıkla periventriküler bölgede, nadiren subkortikal bölgede gözlenir. Germinatif matriksi ilgilendiren lezyonlar konjestif venöz basınç artışına bağlı olarak ortaya çıkan hemorajik lezyonlar şeklinde kendini gösterir.²⁷

Preterm ve term bebeklerde, genel olarak 5 tip nöropatolojik lezyon gelişmektedir. Term yenidoğanlarda selektif nöronal nekroz, status marmoratus, parasagittal serebral hasar gelişirken, preterm yenidoğanlarda fokal ve multifokal serebral hasar ve periventriküler lökomalazi gelişmektedir.^{1, 2, 14, 18, 27, 41} Pretermelerde gelişen lezyonlar çoğu kez kanamalarla birlikte dir. Pretermelerde subependimal germinal matriksin damarlanması fazla ve damarların bazal membranları incedir, yani immatür damarlanma mevcuttur. Bu nedenle preterm bebeklerde periventriküler ve intraventriküler kanamalar daha sık görülür.^{1, 2, 14, 20, 27} Ayrıca asfiktik bebeklerde kan akımı otoregülasyonunun bozulması ve ilk dönemde arteriyel kan basıncının artması ile kanama riski fazlaşır. Pozitif basınçlı ventilasyon, miyokard iskemisine bağlı venöz basınç artışı, ağır solunum güçlüğü, hipotermi ve intravenöz bikarbonat verilmesi,

gereksiz kan transfüzyonları gibi olaylar bu olasılığı artırmaktadır.^{1, 2, 41} İntraserebral hematomların rezolüsyonu ile kistik kaviteler, intraventriküler hemoraji sonrasında ise ilerleyici hidrosefali oluşmaktadır. Oluşan kanamalar pretermelerde germinal matriks kapillerlerinde gözlendiği halde, term bebeklerde koroid pleksus kapillerlerinde görülmektedir.^{1, 2, 27}

Term asfiktik yenidoğanlarda, hipotansiyon ve iskemi sonucunda gelişen beyin harabiyeti, en sık, korteksi sulayan üç ana damarın periferik uç noktalarında; arka parieto-okspital bölgede gelişmektedir. Bu lezyona “ulegria” veya “lober-nodüler kortikal skleroz” adı verilmektedir. Bu tür lezyonlar yaygın ise kistik harabiyet ve ventrikül dilatasyonu gelişebilir. Spastik quadriparezi ve doğumsal spastik hemiparezili olguların bir çoğu bu tip lezyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yine term bebeklerde sık gözlenen diğer bir lezyon da “status marmoratustur”. Bazal ganglionları tutan, korpus striatum ve özellikle globus pallidusta meydana gelen miyelinizasyon bozukluğu ile karakterize olan bu lezyon, adını bu bölgedeki astrosit orijinli liflerin düzensiz miyelinleşmesi sonucunda, mermer kesitindeki damarlanmayı veya beneklenmeyi andırır bir görünümünden dolayı almıştır.

Bazı olgularda serebellum, beyin sapı ve pons da etkilenebilir. Bu durumda spastik paraliziler, bulber disfonksiyona bağlı yutma, solunum fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir.^{1, 2, 20, 27, 40} Perinatal asfiksi sonucunda gelişen patolojik serebral lezyonlar ve bunlara bağlı ortaya çıkan olaylar **Tablo III**'de verilmiştir.

Ayrıca retiküler sistem tutulumunda yenidoğan döneminde stupor, koma, uzun dönemde hiperaktivite ve dikkat eksikliği gözlenirken, serebral korteks tutulumunda yenidoğan döneminde nöbetler, ileri dönemde epilepsi gelişebilir. Ayrıca serebellar sistemin tutulumunda yenidoğan döneminde hipotoni, ileri dönemde ataksi gözlenebilir. Medulla spinalisin tutulduğu durumlarda da hipotoni ön plandadır.²⁷

Perinatal asfiksidede beyin dışı organların da etkilenmesi beklenir. Bazı araştırmacılar tarafından asfiksinin multisistem hastalığı olduğu ve santral sinir sistemi ile birlikte diğer organları ilgilendiren patolojiler olmadığı takdirde perinatal asfiksi tanısına şüpheyle yaklaşmak gerektiği vurgulanmaktadır.^{1, 14, 16}

Tablo III:Hipoksik iskemik ensefalopatide gelişen lezyonlar ve oluşan fonksiyon kayıpları

	Patolojik bulgular	Fonksiyonel kusur
Kistik ensefalomalasi	Beyaz cevherde kistlerle karakterize; korteks incelmış	Ağır spastik kuadripleji
Periventriküler lökomalasi	Prematürelerde sık ventrikül ve nucleus caudatus çevresinde nekroz sonucunda kistik yapılar gelişir.	Spastik dipleji
Lober, nodüler kortikal skleroz (Ulegria)	Term bebeklerde sıktır. Özellikle parietookspital giruslarda skleroz ve distorsiyon mevcuttur	Serebral palsy, mental- motor retardasyon, epilepsi
Status marmaratus	Bazal ganglionlarda özellikle globus pallidus ve korpus striatumda miyelinizasyon bozukluğu mevcuttur.	Koreatetoz
Parasagittal serebral lezyon	Motor korteks harabiyeti	Spastik dipleji
Serebellum, beyin sapı ve pons lezyonları	Serebellar korteks, nucleus dentatusda ve pons alanlarında nekroz	Spastik paralizi, bulber disfonksiyon

KLİNİK BULGULAR

Hipoksi belirtileri fetal dönemden itibaren ortaya çıkmaktadır. Doğum öncesinde fetal distres bulgularının varlığı uyarıcıdır. Doğum anında, Apgar skorlarının düşüklüğü asfiksi sonucunda ortaya çıkmış bir bulgu olabilir. Apgar skoru bebeğin solunumu, kalp tepe atımı, postürü, cilt rengi ve nazal katater uyarısına verdiği refleks cevaba göre belirlenir. Apgar skorlaması perinatal asfiksiyi ideal ölçüde yansıtmadığı halde kolay uygulanabilir, standartize bir yöntem olduğu için halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak, ilk değerlendirmede, 1. dakika Apgar skorunun 4-7 arasında olması hafif-orta dereceli bir asfiksiyi (mavi asfiktik bebek), 0-3 arasında olması ağır dereceli bir asfiksiyi (soluk, beyaz asfiktik bebek) gösterebilir. Ancak, Apgar skorlama sisteminin yardımı muhtaç bir bebeği gösterdiği ve tek başına asfiksi tanısı için yeterli olmadığı konusu unutulmamalıdır^{1,13}

Doğum sonrasında ortaya çıkan klinik bulgular, gestasyon yaşı, etkilenme süresi ve tutulan sistem veya organa göre değişiklik göstermektedir. Asfikside, santral sinir sistemi en fazla tutulduğu için bu sisteme ait belirtiler ön planda olmaktadır. Bununla birlikte diğer tutulan sistemlere ait bulgular da eşlik edebilir. Yapılan bir araştırmada, asfiktik bebeklerin % 82'sinde bir veya daha çok organ tutulumu saptanmış; santral sinir sisteminin (SSS) % 72, renal sistemin % 42, kardiovasküler sistemin % 29, gastrointestinal sistemin % 29, solunum sisteminin % 26 oranında tutulduğu gösterilmiştir.⁴² Yapılan başka bir çalışmada, asfiktik bebeklerin % 34'ünde hiçbir organ hasarı delili saptanmazken, olguların % 23'ünde tek organ tutulumu, % 34'ünde iki organ tutulumu, % 9'unda üç organ tutulumuna ait bulgular tesbit edilmiştir. Bu araştırmacıların yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu birinci sırada, SSS tutulumu ikinci sırada yer almıştır.^{14,43}

Tutulan organa göre belirtiler değişiklik göstermektedir^{1, 14, 15} (Tablo IV). Etkilenmiş bir çok bebekte respiratuar yetmezliğe kadar gidebilen solunum problemleri gelişebilir (Yapılan bir çalışmada bebekler pnömokardiogram ile takip edilmişler ve asfiktik bebeklerin %69'unda anormal sonuçlar alınmıştır).⁴⁴

Tablo IV: Perinatal asfikside gelişen sistem/organ tutulumları ve ortaya çıkan durumlar ⁴⁰

Santral Sinir Sistemi	Hipoksik iskemik ensefalopati bulguları
Solunum sistemi	Primer/terminal apne, ARDS, pulmoner ödem, MAS
Kardiovasküler sistem	Miyokardiyal iskemi, taşikardi, taşipne, gallop ritmi, disritmi, üfürüm (triküspid ve mitral regürjitasyon), hipotansiyon, kalp yetmezliği
Gastrointestinal sistem	NEK, gastrointestinal hemoraji, nekroz, Perforasyon, kusma, vs.
Böbrekler	Akut böbrek yetmezliği (oligüri, kreatinin artışı), glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, hiperürisemi, üratüri
Adrenal	Adrenal hemoraji
Metabolik	Uygunsuz ADH salınımı, hipotermi, hipoglisemi, hiponatremi, hiperpotasemi, hipokalsemi, karaciğer yetmezliği
Karaciğer	Şok karaciğeri, transaminazlarda yükselme, pıhtılaşma faktörleri ve albumin seviyelerinde düşme, bilirubin metabolizmasında bozukluk, hiperamonyemi, hipoglisemi vs.
Deri	Subkutan yağ dokusu nekrozu
Hematolojik	DİK, trombositopeni, polisitemi, anemi

(ARDS: adult tip respiratuvar distres sendromu; MAS: mekonyum aspirasyon sendromu; NEK: nekrotizan enterokolit; ADH: antidiüretik hormon; DİK: dissemine intravasküler koagülasyon)

Asfiktik bebeklerde özellikle doğumdan sonraki ilk hafta içinde uzamış apne ve periyodik solunum gibi sorunlar daha fazla görülmekte, bu da ani bebek ölümü (SIDS) riskini artırmaktadır.⁴⁴

Asfiktik bebeklerde, minimal tubuler hasardan akut kortikal nekroza kadar giden böbrek hasarı gelişebilir. Yenidoğan bebeklerde ortaya çıkan böbrek yetmezliğinin en sık sebebi olarak perinatal asfiksi gösterilmektedir. Genel olarak, yenidoğanlardaki böbrek olaylarının çoğunlukla ilk 24-72 saat içinde geliştiği ve daha çok ağır asfiktik bebeklerde görüldüğü bildirilmektedir. Böbrek hasarının tanı ve takibinde başlıca kullanılacak parametreler, fraksiyone sodyum ekstresyonu (FENa), renal yetmezlik indeksi (RFI), glomerüler filtrasyon hızı (GFH), ve/veya kan kreatinin ve üre düzeyleri olup, bunların periyodik kontrolleri yapılmalıdır. Ayrıca, tubuler hasarın erken dönemde belirlenmesi için β_2 -mikroglobulin düzeyi de ölçülebilir.^{1, 45}

Asfiktik bebeklerde, normal bebeklerden daha çok komplikasyon gözlenir. Apgar skorunun düşüklüğü ve metabolik asidoz gibi faktörlerin varlığı komplikasyon riskini artırmaktadır. Prematüre bebeklerde bu risk daha da fazladır. Yapılan bir çalışmada asfiktik < 32 haftalık prematüre bebeklerde, 32-36 haftalık prematüre bebeklere göre komplikasyonların daha fazla olduğu belirlenmiştir. Asfiktik prematüre bebeklerde hyalen membran hastalığı ve diğer solunumsal problemler daha sık görülmektedir.⁴⁶

Term bebeklerde beyindeki hasarın derecesine göre ilk kez Sarnat & Sarnat tarafından bir evreleme sistemi oluşturulmuş, daha sonra bu sistem modifiye edilerek geliştirilmiştir^{1, 12, 15} (Tablo V). HİE bulguları arasında, 5-10. dakika (hatta 15-20. dk) Apgar skorunun ≤ 3 olması, bradikardi, uzamış (1 saat) antenatal asidoz, ilk 24-48 saatte ortaya çıkan konvülsiyon, 1 dakikadan uzun, pozitif basınçlı resüsitasyon gereksinimi veya ilk ağlamanın 5 dakikadan uzun sürede olması gibi bulgular tanımlanmıştır.¹⁴

Etkilenen term bebeklerde klinik olarak 3 grup dikkati çekmektedir. Bunlar; normal tonuslu bebekler, hiperalert (çoğu kez hipertonic) bebekler ve hipotonik bebeklerdir.^{1, 47}

Tablo V: Hipoksik İskemik Ensefalopati Evreleme sistemi
(Sarnat & Sarnat'dan modifiye edilmiş şekli ile Nelson's Textbook of Pediatrics' den alınmıştır.)

Belirtiler	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç durumu	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon Refleksleri/klonus	Hiperaktif	Hipoaktif	Cevapsız
Myoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Kuvvetli	Zayıf	Cevapsız
Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Anizokori, ışık refleksi zayıf
Konvülsif nöbet	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG	Normal	Nöbete göre değişiklik gösteren düşük voltaj	İzoelektrik hatta burst supresyon
Devam süresi	Eğer ilerlemezse 24 saatten önce iyileşir	1-14 gün	Günlerce, haftalarca
Sonuç	İyi	Değişken	Ölüm veya şiddetli defisit

Hiperalert grupta, kas tonusu normal veya hafif artmış bulunabilir. Bu tür bebekler, genelde ekstansör postüre eğilimlidirler. Zayıf emme refleksine rağmen, diğer yenidoğan refleksleri ve derin tendon refleksleri abartılı biçimde artmıştır. Hafif midriazis ve taşikardi eşlik edebilir. Bu olguların çoğu normal olarak gelişirler. Bu grup Sarnat & Sarnat HİE Evreleme Sistemine göre 1. Evreye karşılık gelir. Bu olguların bir kısmı ileri evreye geçiş gösterebilir ve konvülfif nöbetler, letarji gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir.^{1,47}

Hipotonik gruptaki bebeklerin çoğu depresedir. Bu grup, Sarnat & Sarnat HİE Evreleme sistemine göre 2. ve 3. Evreye uyar. Bu bebeklerde yenidoğan refleksleri zayıf alınır ve spontan hareketler minimaldir, ileri dönemde deserebre postür ve flask paralizi gözlenir.^{1, 47} Ağır olgularda klinik gidiş saatler içinde değişiklik gösterir. Bu bebeklerde, 0-12 saat arasında stupor-koma, periyodik solunum, apne, solunum yetersizliği gibi solunum bozuklukları, spontan hareketlerin azlığı, hipotoni ve tekrarlayan konvülsiyonlar gözlenirken, ışık refleksine pupilla yanıtı ve okülomotor refleks henüz bozulmamıştır. 12-24 saatte, başlangıçta klinik durumda hafif bir düzelme olur, fakat saatler ilerledikçe tekrarlayan apne ve konvülsiyonların gelişmesiyle, klinik durum giderek ağırlaşır. Bu dönemde term bebeklerde üst ekstremitelerde, preterm bebeklerde alt ekstremitelerde gözlenen hipotoni belirginleşir. 24-72 saatte, bilinç durumu tamamen kapanır ve apne sıklığı artar. Bu sürede, beyin sapı okülomotor ve pupilla reflekslerinde de bozulma gözlenir ve fizik muayenede belirgin fontanel kabarıklığı saptanır. Olguların çoğu bu dönemde kaybedilir. Yaşayanlarda koma dönemi uzun sürer ve yaygın hipotoni gelişir. Bu bebeklerde ileri dönemde ağır mental-motor sekel gözlenir.^{48,49}

HİE'ye bağlı konvülsiyonlar, orta ve ağır olgularda ortaya çıkmakta ve genellikle doğumdan sonra 1-2. gün içinde saptanmaktadır.^{1, 13, 49, 50} Volpe, asfiktik yenidoğan bebeklerin % 60'ında, konvülsiyonların yaşamlarının ilk 12 saatinde ortaya çıktığını ortaya koymuştur.⁵⁰ HİE'ye bağlı konvülsiyonlar yenidoğan dönemindeki konvülsiyon sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Tipik olarak fokal veya multifokal klonik konvülsiyonlara rastlanmakta olup, amorf, tonik veya apneik konvülsiyonlar da görülebilmektedir. Generalize nöbetler, yenidoğan bebeklerde miyelinizasyon ve sinaptogenezis gelişmemiş olduğu için gözlenmez. HİE'de ortaya

çıkan konvülsiyonların hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemiye bağlı olarak da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.^{1, 2, 50}

Pretermler için asfiksi belirtileri daha farklıdır. Gestasyonel yaşı 34 haftadan daha küçük olan bebeklerde klinik belirtiler belirgin olmayıp, hiç bir klinik belirti görülmeyebilir. Preterm bebeklerde, genelde sık görülen belirtiler; uyarılara zayıf yanıt, apne ve bradikardidir. Bu bebeklerde ileride serebral palsi, görme ve işitme problemleri gelişebilir.^{2, 47}

Asfiktik yenidoğan bebeklerde, kan viskozitesinin artması, bazı koagulasyon faktörlerinde artış (Faktör VIII gibi), antikoagulan özelliğe sahip antitrombin III seviyesinde düşme gibi faktörlere sekonder olarak ortaya çıkan hiperkoagulasyona bağlı santral venöz sinus trombozları (SVST) gelişebilir ve tabloyu ağırlaştırabilir. Bu patolojik durum daha ziyade ağır asfiktik bebeklerde ortaya çıkmakta ve klinikte koma, flaksisite, tekrarlayan konvülsiyonlar ile seyretmektedir. Bu tür olgulara BBT ve MRI ile tanı koymak mümkündür.^{51, 52}

Asfiktik yenidoğan bebeklerde hipoksiye bağlı oluşan beyin hasarında, kanlanmanın arttığı reperfüzyon döneminde kanamalar gelişebilir ve buna bağlı olarak klinik durum kötüleşir.²⁷

Hipoksiye maruz bırakılmış olan sıçanlarda yapılmış bir deneysel çalışmada, immunizasyona antikor oluşturma yanıtının ve fagositik aktivitenin baskılanmış olduğu gösterilmiş, bunun sonucu olarak asfiktik olgularda enfeksiyon hastalıklarının daha fazla görülebileceği vurgulanmıştır.⁵³

TANI:

Tanı koymada, kısaca; perinatal dönem ve doğum öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar yöntemler kullanılır. Tanı, antepartum, intrapartum ve/veya postpartum dönemde konulabilir (**Tablo VI**).

Antepartum Tanı Yöntemleri:

Antepartum dönemde, fetus hareketleri ve fetal kalp hızının tesbiti, nonstres test, kontraksiyon stres test, biofizik profil, amniotik sıvı indeks tayini gibi yöntemler

tanı ve takip için kullanılmaktadır. Ayrıca Ultrasonografi (US) ile uterusun ve fetusun gözlenmesi, Doppler Ultrasonografi yardımıyla uterus kan akımı ve umbilikal kan akımının ölçülmesi de tanıda yardımcı tetkikler olarak kullanılmaktadır.^{1, 13, 54, 55}

Tablo VI: Perinatal asfiksidede kullanılan perinatal ve postnatal tanı yöntemleri

ANTEPARTUM ve İNTRAPARTUM TANI	POSTPARTUM TANI
1) Fetal hareketler	1) Perinatal öykü
2) Fetal kalp hızı patternleri	2) Amnios mayinin tetkiki
3) Nonstres test (NST)	3) Apgar skorlama sistemi
4) Kontraksiyon stres test (CST)	4) Umbilikal kordon kan gazları
5) Biyofizik profil (BPP)	5) HİE bulgularının tesbiti
6) Klasik ve Doppler Ultrasonografi	6) Multiorgan (> 3) tutulumu
7) Fetal saçlı deri, kapiller kan pH'ı	7) Görüntüleme yöntemleri
8) Umbilikal kordon kan pH'ı	8) Diğer laboratuvar testleri ve göstergeleri

Fetal hareketler, anne veya hekim tarafından elle veya nonstres test (NST) yardımıyla saptanabilir. Fetus hareketleri annenin ruhi durumuna, maternal abdomenin palpasyonuna, annenin bulunduğu ortama bağlı olarak artış gösterebilir. Tetkik sırasında fetusun uyku dönemlerine denk gelinebilir, ancak 20 dakikalık bir sürede üç kez fetus hareketinin saptanması fetusun iyi olduğunun bir delilidir.^{54, 55}

Fetal kalp hızı, basit olarak çocuk kalp sesi (ÇKS) dinleme aleti ile takip edilebilirken, daha kapsamlı ölçüm için, tokodinamometre ile eksternal-noninvazif veya intrauterin-invazif olarak da monitorize edilebilir. Bunların sonuçlarına göre, bazal kalp hızı değişiklikleri ve periyodik değişiklikler olarak sınıflandırılan karakteristik fetal kalp hızı patternleri gözlenir. *Bazal fetal kalp hızı*, uterus kasılması olsun veya olmasın bütün dönemlerde akselerasyon (ritmin artması) veya deselerasyon (ritmin azalması) olmaksızın kaydedilen sabit kalp hızıdır ve 120-160 vuru/dakika

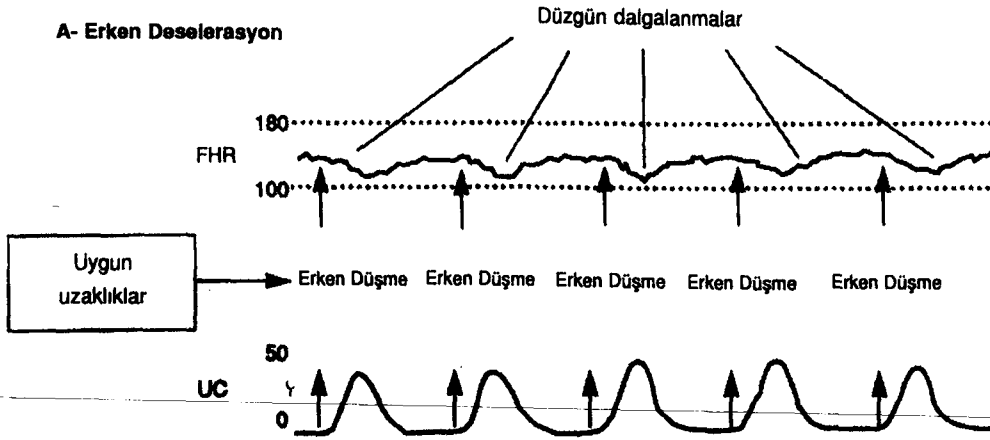
arasında bir değerdedir. Kalp hızının 120 vuru/dak. altında olması *bradikardi*, 160 vuru/dak. üstünde olması *taşikardi* olarak değerlendirilir. Bradikardinin 2 dakika veya daha uzun sürmesi anlamlıdır ve akut asfiksi ile ilişkili olabileceği gibi (vagal aktivite sonucu), bradiaritmilere, bazı ilaçlara (beta adrenerjik blokerler, lokal anestetik maddeler gibi), veya hipotermiye bağlı olabilir. Bradikardinin uzaması halinde fetal oksijenizasyon azalır ve asfiksi gelişir. Taşikardi de asfiksi sonucunda ortaya çıkabildiği gibi (sempatik aktivite sonucu), maternal veya fetal enfeksiyonlar (özellikle korioamnionit), bazı ilaçlar (beta adrenerjikler, atropin gibi parasempatik blokerler vs) ve taşiaritmilere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Normalde uterusun kasılması ile fetal kalp hızında 6-25 vuru/dak bir *değişkenlik (variabilite)* gözlenir. Bu değişkenliğin < 6 vuru/dak olması variabilitenin azalmış olduğunu, < 2 vuru/dak olması veya hiç olmaması variabilitenin yokluğunu, >25 vuru/dak olması variabilitenin artmış olduğunu (sıçrayıcı pattern) gösterir. Variabilitenin azalmış veya artmış olması yukarıdaki benzer sebeplere bağlı olduğu halde, yokluğu ağır asfiksiye ilaveten, anensefali, santral etkili narkotik ilaçlar, vagal blokaj yapan ilaçlar (atropin, skopolamin gibi) ve komplet dal bloğu ile ilişkili olabilir.^{54,55}

Fetal kalp hızında meydana gelen periyodik değişiklikler ise üç kısımda incelenebilir. Bunlar; erken deselerasyon, geç deselerasyon ve variabl deselerasyondur (Şekil 4).

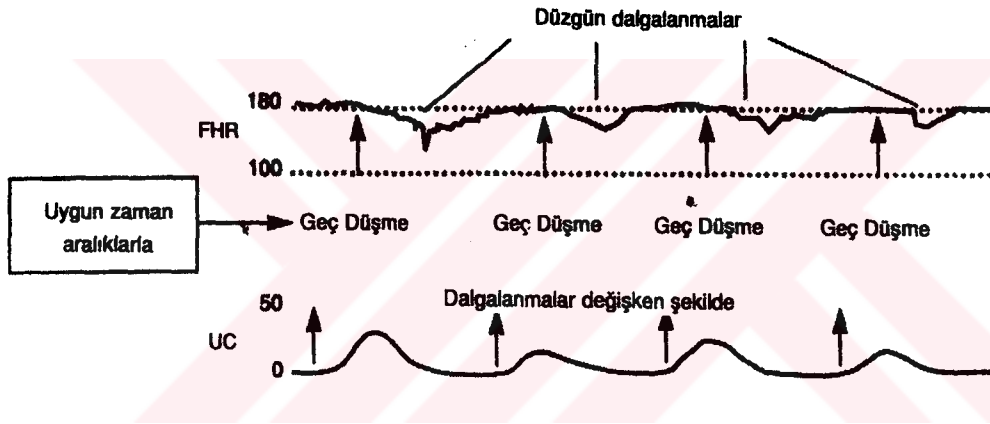
Erken deselerasyonlar uterus kan akımının herhangi bir sebeple azalması (maternal hipotansiyon, fetal başın kompresyonu gibi) sonucunda gelişmekte olup, uterus kontraksiyonları ile başlar, kontraksiyonların pik yaptığı dönemde düşer ve kontraksiyon bitiminde bazal seviyeye döner. Bu atım değişikliği, genel olarak refleks olarak ortaya çıkar ve fetal hipoksi veya fetal kötülük durumunun göstergesi olarak kabul edilmez.^{54,55}

Geç deselerasyonlar genellikle fetoplasental dolaşım yetmezliğinin habercisi olup, uterus kontraksiyonları pik yaptıktan sonra oluşurlar ve kontraksiyon bittikten sonra da devam ederler. Bazal kalp hızı seviyesine dönmeleri yavaş olur. Bu durum, asfiksiyle ve kronik plasental yetmezlik durumlarıyla ilişkilidir ve hem serebral hem de miyokardial oksijenizasyonun yeterli olmaması ile ortaya çıkar. Erken deselerasyonda asidoz pek olmadığı halde geç deselerasyona asidoz da eşlik eder.^{54,55}

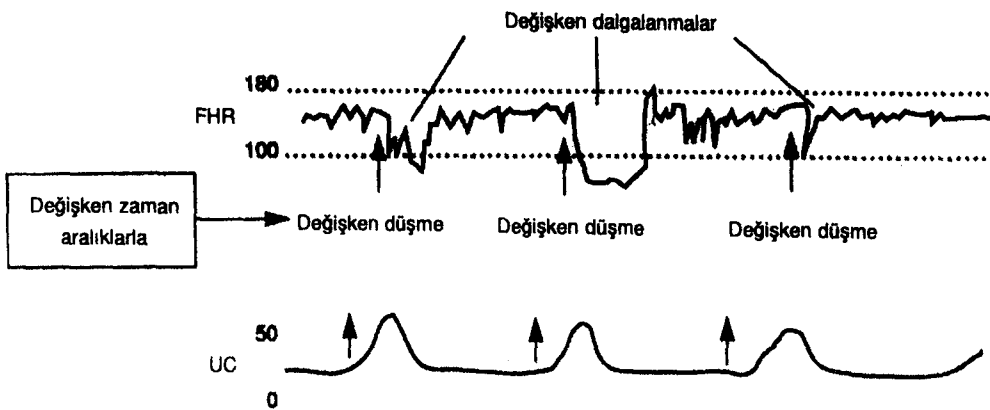
A- Erken Deselerasyon



B- Geç Deselerasyon



C- Değişken Deselerasyon



Şekil 4: Fetal kalp ritmindeki değişiklikler ve uterus kontraksiyonuyla ilişkisi

(Şekil, "54" numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

Variabl deselerasyon ise birbirine benzemeyen patternlerden oluşan ve uterus kasılmalarıyla ilişkili olmayan bir durumdur. Genellikle göbek kordonunun sıkışmasına bağlı olabildiği gibi, oligohidroamnios ile de ilişkili olabilir. Bu durumun uzun ve tekrar edici periyotlarla sürmesi halinde asfiksi ve asidoz gelişir.^{54, 55}

Nonstres test (NST), anne abdomeninden eksternal olarak özel bir prop yardımıyla uygulanır. Fetal kalp hızı, fetal hareketler ve uterin aktiviteyi ortaya koyan ve fetal hareketler ile paralel olarak kalp hızındaki akselerasyonu (ritm artması) veya deselerasyonu (ritm azalması) kaydeden bir yöntemdir. Bu sayede fetusun durumu ve geleceği tahmin edilebilir. Reaktif test sonucu, 20 dakikalık bir sürede fetal kalp hızının üç-dört kez akselerasyon göstermiş olduğu anlamına gelir. Reaktif test sonucu alınan fetusların çoğunun en az bir hafta süreyle yaşamını sürdürdüğü gözlenmiştir. Nonreaktif bir test sonucu ise fetus geleceğinin kötü olacağını (perinatal ölüm, asfiksi gibi) gösterir. Bu test sonuçlarında büyük oranda yanlış-pozitif sonuçlar saptanabilir, bu nedenle şüpheli durumda herhangi bir kontrendikasyon yoksa kontraksiyon stres test veya biofizik profil yapılması gereklidir.^{54, 55}

Kontraksiyon stres test (CST), solunum stimülasyonu veya oksitosin ile yapılan, uterin kontraksiyonlara karşı fetal kalp hızı yanıtını kaydeden bir testtir. Negatif CST sonucu, normal bazal kalp hızının saptanması ve geç deselerasyonun hiç olmaması durumudur. Pozitif CST sonucu ise her 10 dakikalık bir sürede üçten az sayıda gelen kontraksiyona fetal kalp hızının geç deselerasyon ile cevap vermesidir ve fetal kalp hızının kontraksiyonlara cevabının, variabilitesinin kaybolmuş olabileceği anlamına gelir ve fetusun geleceğinin iyi olmadığını göstergesidir. Ancak bu testte de yanlış-pozitiflik oranı yüksek olduğu için şüpheli olgular takip edilmeli doğuma yakın zamanda fetal kalp hızı monitorizasyonu uygulanmalıdır.^{54, 55}

Biyofizik profil, fetustaki 5 biyofizik değişkeni değerlendirmeye yarayan bir yöntemdir. Bu değişkenler; fetal hareket, tonus, reaktivite, solunum ve amniotik sıvı

volümüdür. Fetal reaktivite (fetus hareketleriyle birlikte, 20 dakikalık test süresinde fetal kalp hızının 15 saniye süreyle, en az iki kez ≥ 15 vuru/dak'lık bir artış göstermesi) NST ile belirlenir. Diğer değişkenlere ultrasonografi ile bakılır. Fetal vücut veya ekstremitte hareketlerin 20-30 dakikalık bir dönemde ikiden fazla olması, fetal tonusun fleksiyon postüründe olması, yani ekstansiyon hareketinden sonra tekrar fleksiyona geçmesi, fetal reaktivitenin gözlenmesi, fetal solunum hareketlerinin bu sürede en az bir kez 30 sn. süreyle gözlenmesi ve amnios sıvı volümünün kalitatif olarak yeterli olması (iki dik düzlemde de en az 1 cm'lik amnios sıvı kesesinin saptanması) biyofizik profilin normal olduğunu gösterir. Bazı otörler son değişken yerine amniotik sıvı indeksini (AFI) kullanmaktadırlar.^{54, 55}

Biyofizik Profil yönteminin yanlış-pozitifliği veya negatifliği diğer yöntemlere göre daha düşük orandadır. Her bir değişkenin değerlendirilmesinde, 0 (anormal) veya 2 (normal) puan verilir ve toplam 8-10 puan alan olguların her kontrol zamanı geldiğinde, 6 puan alan olguların her gün veya daha sık takip edilmesi uygun görüldüğü halde, 0-4 puan alanlarda sürekli takip ve gecikmeden doğumun yaptırılması gereklidir.^{54, 55}

Amniotik sıvı indeksi (AFI), amniotik sıvı volümünün değerlendirilmesinde semikantitatif bir yöntemdir. Burada ultrasonografi ile uterus dört kadrana bölünür ve her kadrandaki amniotik sıvı genişliği cm olarak ölçülür. Sonuçlar ≤ 5 cm ise oligohidroamnios, 5,1-24 cm ise normal, ≥ 24 cm ise polihidroamnios olarak değerlendirilir.^{13, 54, 55}

İntrapartum Tanı Yöntemleri:

İntrapartum dönemde, tanı için yapılabilecek tetkikler, fetal kalp hızının monitorizasyonu, fetus skalp (saçlı deri) pH'nın ölçülmesi, kordosentez ile umbilikal kan örneğinde asit-baz durumuna bakılması, aktif doğum eylemi sırasında membran rüptürü sonrasında amnios mayinin mekonyumlu olup olmadığının gözlenmesi gibi yöntemleri içermektedir.^{1, 13}

Fetus saçlı deri kapiller kan pH'ı normalde 7,25-7,35 arasındadır. $pH < 7,20$ olarak saptanan değerler asfiksi ile ilişkili olabilir. 7,20-7,25 arasındaki değerlerde testi tekrarlamak uygundur. Bu test sonuçlarına göre, Apgar skorlarının doğru tahmini % 80 olasılıkla gerçekleşmekte ise de yanlış olarak normal veya patolojik pH değerleri de saptanabilmektedir.⁵⁵

Amniotik sıvının değerlendirilmesinde, mekonyumun saptanması çoğu otör tarafından asfiksi için bir risk faktörü ve fetal distresin bir bulgusu olarak kabul edilmektedir.^{1, 2, 13, 18, 56, 57}

Richey ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada amniotik sıvıda mekonyum olan ve olmayan iki grupta asfiksi için marker kabul edilen umbilikal kordon kan pH'ı, laktat, hipoksantin ve eritropoetin seviyelerine bakmışlar, amniotik sıvıda mekonyum bulunan olgularda, özellikle eritropoetin seviyelerinin, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmaya göre, amniotik sıvıda mekonyum saptanması durumu kronik asfiksinin bir göstergesidir.⁵⁷

Bazı araştırmacılar tarafından amniotik sıvıda mekonyum bulunması durumunun intrauterin enfeksiyon, korioamnionit gibi faktörler sonucunda ortaya çıktığı ve özellikle pretermelerde bu ihtimalin yüksek olduğu üzerinde durulmaktadır.⁵⁸ Mekonyumlu amniotik sıvı tüm doğan bebekler arasında yaklaşık olarak % 12,5 oranında saptanmakta olup, bunların % 20-30'u deprese doğmaktadır. Bu olguların yaklaşık % 5'inde mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) gelişmekte ve % 4'ünde ölüm gözlenmektedir.⁵⁸

Her ne kadar doğum öncesi dönemde tanı yöntemleri olsa da olguların çoğu geç başvurmaktadır. Doğum sonrasında perinatal asfiksi tanısını, tüm teknik gelişmelere rağmen tek bir parametre ile koymak doğru olmaz. Bu nedenle perinatal asfiksi tanısı konulurken birden fazla kritere ihtiyaç duyulmaktadır.^{5, 6, 16}

Postpartum Tanı Yöntemleri:

Apgar skortlama sistemi ilk kez 1952'de Virginia Apgar tarafından ortaya konmuş ve bebeğin klinik durumunu, ortama adaptasyonunu gösteren hızlı bir yöntem olagelmıştır. Apgar skortlaması; doğumdan sonra bebeğin rengi, solunumu, kalp tepe

atımı, kas tonusu ve refleks yanıtına bakılarak yapılmaktadır ve 0-3 puan bebeğin klinik durumunun kötü olduğunu, 4-7 puan orta olduğunu, 8-10 puan iyi olduğunu gösterir (Tablo VII). Eskiden Apgar skorunun birinci dakikada < 3 ; beşinci dakikada < 6 olması kesin asfiksi kriteri olarak kabul edilirken, günümüzde bu görüş hakim değildir. Zaten, Apgar skorlaması prematürite, düşük doğum ağırlığı, ağır metabolik ve enfeksiyon hastalıkları, nöromuskuler bozukluklar, ağır konjenital malformasyonlar, derin anemi gibi durumlardan etkilenmektedir. Apgar skorlaması etyolojiyi değil, ancak yardıma muhtaç bir yenidoğan bebeğin varlığını ortaya koymaktadır. Son yıllarda, Apgar skorunun 10. ve hatta 20. dakikada düşük seyretmesinin daha anlamlı olduğu kabul edilmektedir.^{1, 2, 5} Ayrıca Apgar skorlama sistemi ile bebeğin değerlendirilmesinde, farklı uygulayıcılar arasında, farklı sonuçlar ortaya çıkabildiği için resüsitasyona karar vermede kalp tepe atımı daha yol göstericidir.¹

Tablo VII: Apgar skorlama sistemi (0-3: kötü; 4-7: orta; 8-10: iyi)

Bulgular	Skorlar		
	0	1	2
Solunum	yok	düzensiz, yüzeysel	iyi ağılıyor
Kalp Hızı	yok	↓ 100 vuru/dk	↑ 100 vuru/dk
Kas Tonusu	gevşek	ektremite fleksiyonu	aktif hareketler
Refleks Cevap (Katatere cevap)	yok	yüzünü buruşturma	öksürük, aksırık
Cilt rengi	mor/soluk	vücut pembe, ekstremiteler mor	tüm vücut pembe

Kordon kanı pH değeri asfiksi tanısında önemli bir parametredir. Ancak pH değerinin kaç olması gerektiği konusunda tartışmalar mevcuttur. 1992 yılında “Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji” tarafından akut asfiksini tanımlamada kordon pH $\leq 7,0$ olarak kabul edilmiştir. Ancak King ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada term ve terme yakın klinik olarak stabil olan ve hipoksi-iskemi belirtileri

göstermeyen bebeklerde, doğumda alınan umbilikal arter kanı örneklerinde $\text{pH} \leq 7.0$ olarak saptanmış, bazı yazarlar tarafından da stabil yenidoğan bebeklerde asideminin doğum indüksiyonu, epidural veya spinal anesteziye bağlı olabileceği belirtilmiştir.⁶

Baz fazlasını ("Base excess" (BE)), değerlendiren çalışmalarda tartışmalı veriler olmakla beraber bu değer < -20 mEq/L olmasının ağır metabolik asidozu gösterdiği ve büyük ölçüde nörolojik sekelle ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur.^{1,16}

1992 yılında "Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji" tarafından akut asfiksini tanı için 4 kriter belirlenmiştir:^{5,6}

- 1) Umbilikal kordon arteriyel pH'ının $\leq 7,0$ olması,
- 2) Birinci dak. Apgar skorunun 5 dakikadan uzun sürede ≤ 3 olarak seyretmesi
- 3) Neonatal dönemde nörolojik belirtilerin bulunması (HİE bulguları)
- 4) Multiorgan disfonksiyonu

Hernekadar yukarıdaki kriterler belirlenmişse de bu 4 kriterin hepsini bulunduran olgular az sayıdadır. Bu kriterlerden en az ikisinin bulunması tanı için yeterli kabul edilir. Korst ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, yukarıdaki kriterlerin tümünü kapsayan sadece 10 (%21), üç kriteri bulunduran 24 (%51), iki kriteri bulunduran 38 (%81) bebek tanımlamışlardır.⁶

Asfiktik bebeklerde bazı laboratuvar parametrelerinin varlığı da tanıyı koymada yardımcı olur.^{1,13,14,16,20} (Tablo VIII).

Arteriyel kan gazlarında asidoz, hipoksi, hiperkapni bulgularının bulunması tipiktir. Ayrıca, uygunsuz ADH salınımına bağlı olarak kan sodyumunda ve osmolaritesinde düşme, idrar dansitesi, osmolaritesi, sodyum atılımında artma, kan biyokimyasında; hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi, renal tutulumla bağlı idrar bulguları, üre, kreatinin, β_2 -mikroglobulin seviyelerinin artışı, karaciğer hasarına bağlı transaminazların, γ -glutamil transferaz enzimlerinin yükselmesi, karaciğerden üretilen pıhtılaşma faktörlerinde, albuminde, fibronektin seviyelerinde azalma, hiperamonyemi, hiperbilirubinemi (indirekt ve total bilirubin artışı) saptanabilir.^{1,13,14,16}

Tablo VIII: Perinatal asfiksidede kullanılan laboratuvar parametreleri

Perinatal asfiksidede kullanılan laboratuvar parametreleri
1. Umblikal kordon kan gazları: pH \leq 7,0; BE: $<$ -20 mEq/ L
2. Kan Na deęerinde dūşüklük, kan osmolaritesinde artış
3. İdrar dansitesi, osmolaritesi ve sodyumunda artış
4. Kanda üre, kreatinin artışı, GFH'da azalma, RFI'de bozulma ($<$ 2,5)
5. Renal tübuler hasarın erken göstergesi olan β_2 -mikroglobulin \uparrow
6. Karaciğer transaminaz, GGT enzimlerinde artış
7. Karaciğer kaynaklı pıhtılaşma faktörlerinde, albumin, fibronektinde \downarrow
8. Amonyak seviyelerinde artış, hiperbilirubinemi
9. Kordon kanında, BOS ve serumda hipoksantin, urat, laktat, hidroksibütirat \uparrow
10. LDH, eritropoetin, kortisol, katekolamin, vazopressin, endorfin seviyelerinde artış
11. Kanda çekirdekli eritrositlerde artış, anemi veya polisitemi, trombositopeni
12. Kanda İnterlökin 1, 6, 8, 10; TNF, TGF, IGF, GM-CSF, PAF \uparrow
13. Prostaglandinlerde (TX, 6-keto-PGF _{1α}) \uparrow
14. BOS proteininde artış
15. CPK-BB, MBP, S-100, NSE, GFAP gibi beyine spesifik proteinlerde artış

Umbilikal kordon ve hasta kanında ve/veya BOS'ta hipoksantin, ürik asit, vasopressin, eritropoetin, laktat, laktik dehidrogenaz, hidroksibütirat seviyelerinde artış, BOS proteininde artış, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişimine bağlı fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinde artış, trombositopeni, anemi veya polisitemi saptanabilen diğer laboratuvar bulguları arasındadır.^{1, 13, 14, 16, 20}

Bazı araştırmacılar, kordon kanında sayılan ve her 100 beyaz kan hücresine denk gelen çekirdekli kırmızı kan hücresinin 10'dan fazla olması durumunun asfiksi için bir markır olabileceğini savunmuştur. Çekirdekli kırmızı kan hücreleri aynı zamanda prematürite, ikiz gebelik, Rh sensitizasyonu, ABO uygunsuzluğu, fetal anemi, maternal diabetes mellitus, intrauterin gelişme geriliği durumlarında da artmaktadır.⁵⁹

HİE bulguları gösteren olgularda spesifik kabul edilen kreatin fosfokinaz beyin izoenzimi (CPK-BB), nöron spesifik enolaz (NSE), S-100 proteini, myelin bazal protein (MBP), glial fibriller asidik protein (GFAP), eksitatör aminoasitlerden glutamat ve aspartat seviyelerinde artışın saptanması da diğer laboratuvar bulguları arasındadır.^{1, 4, 7-9, 20, 60-62} Ayrıca, bazı sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF, TGF, IGF, GM-CSF, PAF gibi) ve araşidonik asit metabolitlerinde (TX-B₂, 6-keto-PG-F_{1α} gibi) artış saptanabilir.³³⁻³⁷

CPK enzimi, iskelet kası, beyin ve kalp kasında yüksek oranda, akciğer, tiroid, böbrekte düşük oranda bulunan, karaciğer ve eritrositlerde ise hiç bulunmayan bir enzimdir. Bu enzimin CPK-BB (beyin), CPK-MB (Kalp) ve CPK-MM (kalp ve iskelet kası) olmak üzere 3 tip izoenzimi saptanmıştır. HİE'de beyin için spesifik olarak kabul edilen CPK-BB artmakla birlikte, perinatal asfikside multiorgan hasarı söz konusu olduğu için, ilgili organa ait iskemi olduğu taktirde bu enzime ait diğer izoenzimlerin kan seviyelerinde de yükseklik saptanabilir.¹³ HİE'de serum CPK-BB'nin >5 IU olması tipiktir ve bu yüksek değerlerin kötü prognozla ilişkisi vardır.^{14, 60}

S-100 proteini, beyinde glial ve Schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunan, kalsiyum-bağlayıcı asidik bir proteindir. Beyin dışında

adipoz doku, melanositler ve T lenfositlerde de saptanmıştır. Nöronal hasarda ve bulunduğu organları ilgilendiren tümörlerde arttığı belirtilmektedir.⁷

Nöron spesifik enolaz (NSE), enolaz isimli bir proteazın izoenzimi olup, $\gamma\gamma$ -subüniti içermesi nedeniyle enolaz enziminin diğer izoenzimlerinden ayrılan bir enzimdir. Başlıca nöronlar, nöroendokrin hücreler ve nöroendokrin tümörlerde bulunur. Bununla birlikte diğer non-nöroendokrin hücrelerde de düşük miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir.⁶²⁻⁶⁴ Asfiktik yenidoğan bebekler üzerinde yapılmış çalışmalarda da ensefalopatiyle ilişkili olarak yüksek değerler saptanmıştır^{8,9}

Asfiktik olgularda aynı zamanda bazı hormon düzeylerinde de değişiklikler saptanır. HİE'li olgularda serum katekolamin, vazopressin, adrenokortikotrop hormon, kortizol, endorfin, eritropoetin, prolaktin, growth hormon, insülin seviyelerinde yükseklik olduğu belirlenmiştir.^{24, 65, 66}

Güçüyener ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hipoksik iskemik ensefalopati olguların serumlarında serbest oksijen radikallerine bağlı lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan thiobarbitürik asid (TBA)'in reaktif substantı malondialdehide (MDA), prostaglandin E₂, vitamin E seviyelerine bakılmış ve bunların HİE derecesiyle ilişkili olarak arttıkları bulunmuştur.⁶⁷

Carbonell ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada atrial natriüretik faktör (ANF) seviyelerinin akut fetal distres ve HİE saptanan olguların kord kanında belirgin olarak arttığı saptanmıştır. ANF normalde de yenidoğan bebeklerde daha fazladır, ancak bu çalışmada asfiksinin ANF düzeylerini normal gruba göre anlamlı bir biçimde arttırdığı üzerinde durulmaktadır. Bu olgularda ANF yaşamın ilk 6 gününde artış göstermektedir. ANF salınımı, hipoksi sonucunda gelişen erken renal disfonksiyona ve hemodinamik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan atrial basınç değişikliklerine bağlı olabilir.⁶⁸

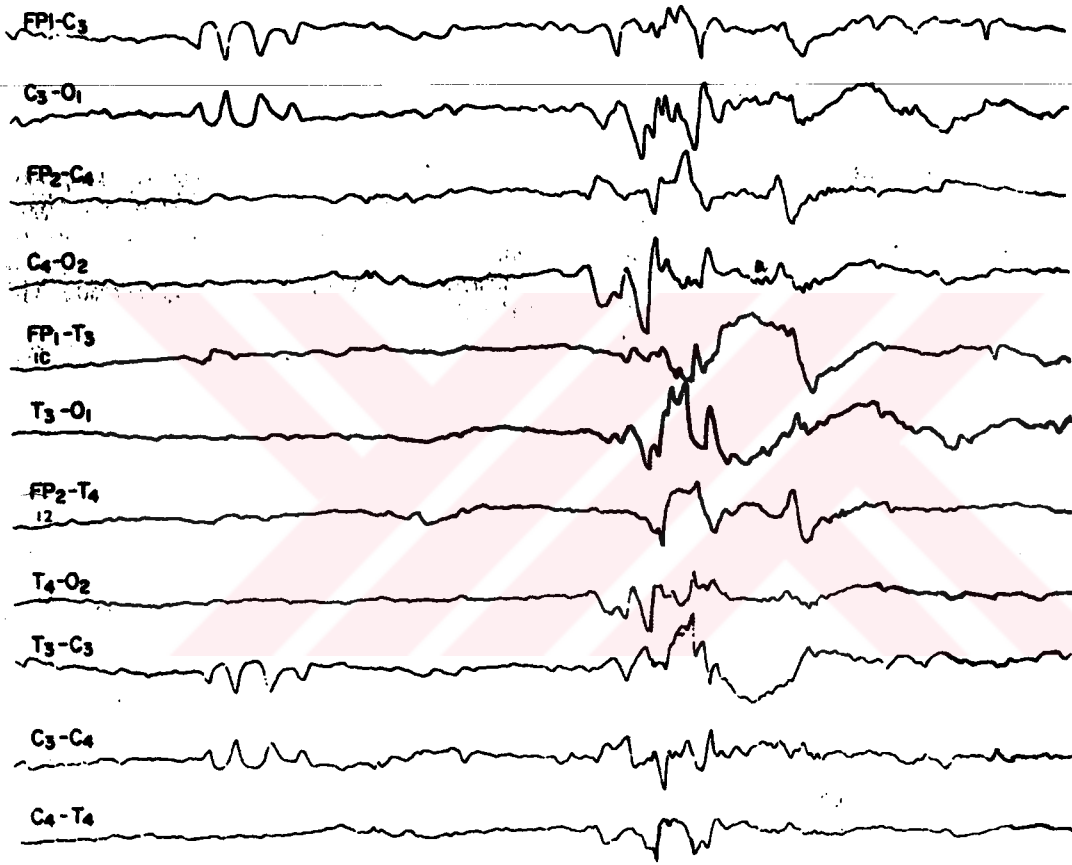
Ayrıca, serum ürik asit yüksekliği ve idrar ürik asit/kreatinin oranının da hem tanı, hem de prognozda kullanılabilecek bir parametre olduğu ifade edilmektedir.^{69, 70} Akısu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, spot idrarda ürik asit/kreatinin oranı normal bebeklerde $0,72 \pm 0,39$, asfiktik bebeklerde $2,11 \pm 0,8$ bulunmuş ve bu yüksekliğin prognozla da ilişkisinin olduğu vurgulanmıştır.⁷⁰

Tanıda, uyarılmış elektriksel potansiyel ölçümleri, intrakranial basınç ölçümü, EEG, kranial US, Doppler US, BBT, MRI, SPECT gibi tetkikler de kullanılmaktadır.^{1, 13-15}

Uyarılmış (evok) elektriksel potansiyel ölçümleri (auditor, kortikal auditor, orta latent cevaplar, visual, somatosensorial), etkilenmiş olan beyin bölgesinin seviyesini tesbit etmek için yardımcı bir yöntemdir. Bu testlerde gönderilmiş olan impulsa; normal dalga formu, anormal dalga formu veya kortikal cevabın yokluğu şeklinde üç tip yanıt alınır. Patolojik yanıtların kötü prognoz ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.^{1, 13, 71}

İntrakranial basınç ölçümü, ağır asfiktik bebeklerin hepsine uygulanması ve izlemde kullanılması gereken bir tetkiktir. Ancak, bu tetkik prematüre bebekte hidrosefali yoksa, tanımlayıcı özelliği yetersiz kalır. İntrakranial basınç başlangıçta normal iken ilk 24-72 saatte giderek artar; bu dönemde serebral perfüzyon basıncı normal kalır.^{1, 13, 72} İntrakranial basıncın > 10 mm Hg'nın üzerinde seyretmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.^{22, 72}

Elektroensefalografi (EEG), Hipoksik iskemik ensefalopati derecesini ve prognozu belirlemede erken tanı yöntemlerinden birisidir. EEG bulguları, HİE derecesine göre değişmekte; birinci evredeki olgularda genellikle normal veya variabilitede azalma şeklinde bulgular gözlenirken, daha ileri evredeki olgularda zemin amplitüdünde supresyon dikkati çeker. Daha ağır olgularda düz EEG veya burst-supresyon paterni gözlenebilir (Şekil 5). Bu olguların prognozları kötüdür.^{15, 22, 49}



Şekil 5: Ağır asfiktik bebeklerde EEG'de gözlenen burst-supresyon patterni. ⁴⁹

Bu tür olguların takibinde EEG monitorizasyonu kullanılabilir. Konvansiyonel EEG kullanımı pratik açıdan uygulanması zor olduğundan, beyin elektriksel zemin aktivitesinin takibinde kullanılan integre-EEG yönteminin daha faydalı olduğu belirtilmektedir.⁷³

Kranial Ultrasonografi (US), daha ziyade prematüre bebekler için sensitif olan ve rutin olarak kullanılan bir tekniktir. İntraventriküler kanamaların gösterilmesinde daha iyi olması ve hasta başında uygulanabilir bir teknik olmasına rağmen, iskemik zedelenmeyi tam olarak ortaya koymakta yetersiz kalmaktadır. HİE'li term bebeklerde yaşamın ilk günlerinde beyin ödeminin tanımlanması için kullanılabilir. Tekrarlanan US'lerde sonraki günlerdeki parankimal diffüz ekojenite artışı nöronal nekrozu yansıtabilir. Ayrıca infarkt, hematoma, kistik kaviteler, ventrikül dilatasyonu, kortikal atrofi gibi değişiklikler geç dönemde (birkaç hafta sonra) belirlenebilir. Her şeye rağmen kranial US'un erken dönemde sensitif olmaması, parankimal kanama alanı ile iskemik alan ayrımının tam yapılamaması, subaraknoid aralığı ve posterior fossayı gösterememesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır.^{1, 14, 74} Kranial US'nin prognozda da yerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Term bebeklerde orta veya şiddetli ventriküler dilatasyon, posthemorajik parankimal kistler, poreensefali ve multipl veya büyük (≥ 3 mm) periventriküler kistlerin saptanması kötü prognozu göstermektedir.⁷⁴

Doppler-Ultrasonografi (US), gerek intrauterin dönemde gerekse postnatal dönemde kullanılabilen bir yöntemdir. İntrauterin dönemde uterus ve umbilikal kordon damarlarındaki akımın, postnatal dönemde ise bebeğin serebral kan akım hızının belirlenmesinde önemli bir teknik olup, kan akım patterninin düşüşünün gösterilmesi anlamlıdır ve prognozla ilişkisi de saptanmıştır. Ancak, HİE'li bebeklerde genelde serebral kan akımında 4. günden sonra bir azalma başladığı için bu tetkik doğum sonrasındaki erken tanı için kullanılamaz.^{1, 14, 73}

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), kranial US'nin aksine term bebekler için tanısal değeri daha fazla olan bir tetkiktir. Preterm bebeklerin BBT'sinde beyin

dokularındaki yüksek sıvı içeriği ve beyin omurilik sıvısının yüksek protein konsantrasyonuna sahip olması nedeniyle hatalı olarak hipodens alanlar gözlenebilir. Kontrastlı yöntemlerle yapılan çekimler bu tetkikin duyarlılığını artırmıştır. Term bebeklerde, erken dönemde beyin ödemeine ait bulgular gözlenmekte, doğumdan sonraki 2. günden sonra diğer değişiklikler gözlenmeye başlamaktadır. Gözlenen bu değişiklikler; hipodens alanların varlığı, beyaz-gri cevher ayrımının kaybolması, serebral atrofi, multikistik ensefalomalezi şeklindedir. Ancak, belirgin BBT bulgularının ortaya çıkması bir haftayı bulmaktadır. Bu nedenle bir hafta sonrasındaki bulguların prognoz açısından daha anlamlı olduğu ifade edilmiştir.^{1, 14, 74, 75} Yaygın hipodens alanların, hemorajik alanların gözlendiği olgularda prognozun kötü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.⁷⁴

Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri; Magnetik Rezonans Görüntülemesi (MRI) ve Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) şeklinde uygulanabilmektedir.

MRI, anatomik detayları ve myelinizasyonu daha iyi gösterdiği için ve radyasyona maruz kalınmadığı için BBT'ye göre daha üstünlük kazanmaktadır. Ancak ekonomik ve uygulama açısından dezavantajları mevcuttur. Çekim zamanının uzun olması, çekim odasında gerektiğinde metal ilk yardım aletlerinin kullanılamaması bazı güçlükler yaratmaktadır. Ayrıca, kemik gibi sert dokuların değerlendirilmesinde, gri-ak cevher ayrımının yapılmasında BBT kadar iyi değildir. MRI'de HİE ile ilişkili olarak periventriküler lökomalazi, multikistik ensefalomalazi (diffuz beyin zedelenmesi), infarkt alanları, intraparenkimal ve intraventriküler hemoraji, ve gecikmiş miyelinizasyon gibi patolojiler daha sensitif olarak saptanabilir. Bu tür lezyonlarla kötü prognoz arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar da vardır.^{1, 14, 76-78}

MRS, beyindeki biyokimyasal değişiklikleri belirlemeye yarayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Fosfor-31 (³¹P) veya Proton (¹H) Manyetik Rezonans Spektroskopisi ile yapılan çalışmalar bu yöntemin erken tanı ve prognozda kullanılabileceğini göstermiştir. Bu yöntemle beyin laktat, kreatin-fosfokreatin, kolin ve N-asetil aspartat gibi metabolitler ölçülüp, beyindeki oksidatif fosforilasyon hızı tesbit edilebilmektedir.^{14, 76, 79}

Ayrıca, bozulmuş olan beyin-kan bariyeri bölgesini gösteren “Teknesyumlu beyin sintigrafisi”; bölgesel serebral kan akımını gösteren “Single-photon emisyon computer tomography (SPECT)”; azalmış serebral sagittal kan akımını gösteren “pozitron emisyon tomografisi (PET)” beyindeki oksijenizasyon ve hemodinamik değişiklikleri gösteren “Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)” gibi yöntemler de tanı ve prognoz amacıyla kullanılmaktadır.^{14, 74, 80}

PET ile yapılmış deneysel bir çalışmada, hipoksik iskemik beyin hasarında, dopamin D₁ ve D₂ reseptörlerine bakılmış; etkilenen bölgede D₁ reseptörlerinde değişiklik gözlenmezken, D₂ reseptörlerinde azalma saptanmıştır. Bu çalışmaya göre HİE’ de D₂ reseptörlerinin araştırılması hem tanı hem de takip açısından kullanılabilir bir yöntemdir.⁸¹

Near-infrared spectroscopy ile yapılmış bir çalışmada ise serebral kan volümü (SKV), oksijenize hemoglobin (HbO₂), deoksijenize hemoglobin (HbR) ve sitokrom oksidaz (Cytaa₃) seviyelerine bakılmış, değerler ilk 12 saatte, hafif ve orta HİE’ li grupta stabil bulunduğu halde, ağır HİE’li olgularda düşük olarak saptanmıştır. Bu araştırmacılar erken postasfiksiyel reperfüzyon hasarının, ağır HİE’li olgularda erken dönemde gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir.⁸²

TEDAVİ

Perinatal asfiksini önlemek, tedaviden daha önemlidir. Çünkü olay gerçekleştikten sonra yapılacaklar sınırlı olup, etkinlikleri de tartışmalıdır. Perinatal tanı yöntemleri ile risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, risk altındaki bebeğin doğumu anında tam teşekküllü bir canlandırma ekibinin bulunması ve iyi bir yoğun bakım sayesinde perinatal asfiksi ve sonuçlarını önlemek mümkün olabilir. Ancak, çoğu kez bu tür bebekler pediatristlerin karşısına olay geliştikten sonra geldiği için bundan sonra yapılması gerekenler de önem kazanmaktadır. Her ne kadar kesin Hipoksik İskemik Ensefalopati tanısı konmuş bir hastada iyileştirici bir tedavi yöntemi

olmasa da, destek tedavisi ve kısmen gelişen olayları önleyici tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.^{1, 2, 4, 13-15}

Asfikside gelişen olaylar; özetle, hipoksi, hipotansiyon ve perfüzyon azlığı, substrat ve enerji eksikliği, asidoz, sitotoksik ve vazojenik ödem ve apopitozis olduğuna göre bunları önleyici tedaviler uygulanmalıdır.^{1, 4, 13, 14, 80}

Tedavide en önemli nokta, organizmayı sistemik hipotansiyondan korumaktır. Acilen yeterli solunum ve dolaşımın sağlanması; hipotansiyonun önlenmesi, daha sonra destek ve semptomlara yönelik tedaviler yapılması söz konusudur. Tedavideki aşamalar aşağıdaki gibidir: ^{1, 2, 4, 13-15}

1) Yeterli ventilasyon ve perfüzyonun sağlanması ve idame ettirilmesi:

Bunun için yeterli oksijen verilmesi; hipoksi (prematüre bebeklerde $\text{PaO}_2 < 40$ mm Hg, term bebeklerde $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg) ve hiperoksiden kaçınılması (yüksek O_2 konsantrasyonunun serebral kan akımında azalma ve serbest oksijen radikal hasarının artmasına yol açtığı gösterilmiştir); PaCO_2 'nin normal düzeyde (35-45 mmHg) tutulması gerekir. Hiperkapninin iskemiye artırdığı ve infarkt sahasında genişlemeye yol açtığı belirtilmektedir. Aşırı hipokapni de beyindeki kan akımını etkilediği için, aşırı hiperventilasyondan kaçınılmalıdır.^{1, 2, 13-15}

Ayrıca ağır olgularda asit-baz dengesinin düzeltilmesi de gerekir. Bunun için hiperventilasyon, sodyum bikarbonat veya tromethamin (THAM) kullanılarak, pH 7,35 üzerinde tutulmaya çalışılır. Ancak asidozun düzeltilmesi için acele etmemek gerekir. BE değeri $< (-10)$ ise müdahale etmek uygundur.^{1, 2, 4, 13-15}

Perfüzyonun sağlanması için uygun miktarda ve uygun hızda sıvı vermek gerekir. Santral venöz kateter ile basınç ölçümü (term bebeklerde 5-8 mm Hg; preterm bebeklerde 3-5 mm Hg) ve periferik kapiller dolun zamanı (2-4 sn) yol göstericidir. Bu tür hastalarda uygunsuz ADH salınımı ve beyin ödemi söz konusu olduğundan özellikle ilk günlerde sıvı kısıtlanması yapılır.^{1, 2, 4, 13-15}

2) Hipotansiyon ve dolaşımın düzenlenmesi: Bunun için pozitif inotropik ajanlar (Dopamin 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, Doputamin 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) kullanılabilir.^{1, 2, 4, 13-15}

3) Serebral ödeme yönelik tedavi: Sıvı alımının kısıtlanması (insensibl kayıp + idrar ve çıkartığı sıvı), volüm genişleticilerden ve bolus tarzında sodyum bikarbonat uygulamalarından kaçınılması, hiperventilasyon ve mannitol uygulaması ile beyin ödemi azaltılabilir.^{1, 2, 4, 13-15} Ancak kortikosteroidlerin ve mannitolün kullanımı tartışmalı olup, bazı kaynaklar tarafından etkilerinin geçici olduğu ve yetersiz olduğu belirtilmektedir.^{1, 4, 13, 14} Oksijenizasyonun sağlanması ve karbondioksitin normal seviyelerde tutulması beyin ödeminin azalmasını kolaylaştırır. Hiperventilasyonla PaCO₂'nin 20-30 mm Hg'ya düşürülmesi serebral ödemin azaltma yollarından biridir. Ancak karbondioksit miktarının bu seviyenin altına düşürülmesi beyin kan akımını azalttığı için tehlikelidir. Aminofillin gibi ilaçlar da beyin kan akımını azalttığı, dolayısıyla anoksiyi şiddetlendirdiği için kontrendikedir.^{1, 2, 13-15}

4) Konvülsiyonlara yönelik tedavi: HİE'de konvülsiyonlar genellikle ilk gün içinde ortaya çıkmaktadır. İlk kullanılacak ilaç "fenobarbital" olup, 20 mg/kg yükleme dozu sonrasında 3-5 mg/kg/gün olarak kullanılır. Bazı merkezlerde bu ilaç konvülsiyon gözlenmeden önce başlanmaktadır. Fenobarbitalin, antikonvülsif etki dışında beynin metabolik hız ve enerji gereksinimi azalttığı, sinirsel implusları düzenleyip, hücre içi kalsiyum artışını inhibe ettiği, beyin ödeminin azalttığı, SOR'ı nötralize ettiği yönünde deneysel çalışmalar mevcuttur. Fenobarbital, uzun süreli tedavi için de EEG ve fizik muayene sonuçlarına göre en az 1-2 ay süreyle de kullanılabilir.^{1, 2, 4, 13-15}

Fenobarbitale yanıt alınamayan durumlarda, Fenitoin (20 mg/kg/doz yükleme sonrasında 5 mg/kg/gün idame), Klonazepam (0,01 mg/kg/doz) ve Lidokain (2 mg/kg yükleme; 3-4 mg/kg/gün idame) kullanılabilir. Ancak hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi nedenlere bağlı da konvülsiyon gelişebileceği için kan glikozu ve elektrolitleri takip edilmeli ve gerekirse bunlara yönelik tedavi yapılmalıdır.^{1, 2, 4, 13-15}

Potansiyel Tedavi Yaklaşımları:

Asfiksi patogenezinde yer alan olaylara karşı bir çok tedavi yöntemleri geliştirilmiş; bunların bazılarında olumlu sonuçlar alınmasına rağmen, deneme aşamasında olduklarından halen rutin tedavi programına sokulmamıştır (**Tablo IX**):

Tablo IX: Hipoksik iskemik ensefalopatide potansiyel tedavi yöntemleri

1) SOR inhibitörleri (Antienflamatuar ilaçlar, Desferoksamin, Allopurinol vb.)	7) Glukokortikoidler
2) Nitrik oksit sentaz inhibitörleri	8) Fenobarbital
3) PAF antagonistleri	9) Monosialogangliositler
4) Eksitator aminoasit (EAA) reseptör blokerleri	10) Nörotrofik faktörler
5) Kalsiyum kanal blokerleri	11) Apoptozisi önleyici ilaçlar
6) Nalokson	12) L-Karnitin
	13) Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri

Serbest Oksijen Radikal (SOR) İnhibitörleri:

Hipoksik- iskemik durumda SOR; mitokondri içindeki sitokrom oksidazın yetersiz oksijenizasyonu ya da ATP'nin hipoksantine dönüşmesi ve reoksijenizasyon döneminde hipoksantinden ksantin ve ürik asit oluşumu sırasında ortaya çıkar. Bu reaksiyon zinciri ksantin oksidaz enzimi ile indüklenmektedir. Ayrıca hipokside araşidonik asitten prostoglandin sentezi sırasında da SOR oluşmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda normalde bile doğumda beyindeki demir miktarının yüksek olduğu saptanmıştır. HİE'de reperfüzyon döneminde ferritin içindeki ferrik demir (Fe^{+++}), süperoksitle redüklenerek serbest ferroz demir (Fe^{++}) oluşur; ferroz demirin H_2O_2 ile reaksiyona girmesiyle oldukça toksik olan hidroksil radikalleri açığa çıkar.

Ayrıca demir-oksijen kompleksleri (ferryl ve perferryl gibi) meydana gelir. Bu mekanizmalar göz önünde tutularak fosfolipaz ve siklooksijenaz inhibitörleri (**indometazin: 5 mg/kg İV**), ksantin oksidaz inhibitörleri (**allopurinol: 100 mg/kg, oksipurinol: 40 mg/kg İV**), demir şelatörü (**desferoksamin: 100 mg/kg SC**), lipid peroksidasyonunu inhibe eden ve membran stabilizasyonunu sağlayan antioksidan ajanlar (**21-Amino Steroid Tirilazad Mesylate (U-74006F)**); **Dimethylthiourea (DMTU)**; **Alpha-tocopherol (vitamin E)**; **Askorbik asit (vitamin C)**) gibi tedavi yöntemleri denenmiş ve hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar alınmıştır.^{29, 32, 83-86} Ayrıca, Rosenberg ve arkadaşlarının kuzular üzerinde yaptıkları bir çalışmada SOR'ı parçalayıcı enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz) verilmiş ve postasfiksiyel hipoperfüzyonun önlendiği gösterilmiştir.⁸³

Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri:

Hipoksik hadiselerde nitrik oksit salınımı artmakta ve zararlı etkilere yol açmaktadır. Nitrik oksit HİE'de beyindeki vasküler endotel hücreleri ve nöronlardan NOS yardımıyla üretilmektedir. NO üretimi hücre yüzeyindeki glutamat reseptörleri, özellikle NMDA reseptörünün aktivasyonuna bağlıdır. Burada kalsiyum iyonunun rolü büyüktür. NO hem diğer serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek toksik ürünlerin oluşmasına, hem de mitokondrial elektron transportunun ve enerji üretiminin inhibisyonuna neden olarak nörotoksik etki gösterir. Bu nedenle NO üretiminin azaltılması için NOS inhibitörleri (**N^o-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)**) geliştirilmiştir.^{32, 87}

Platelet aktivatör faktör (PAF) antagonistleri:

PAF beyinde sentezlenen fosfolipid yapıda, güçlü bir inflamatuvar mediatördür. HİE'de PAF düzeylerinde artış saptanmış ve patogeneizde rolü olduğu düşünülmüştür. Liu ve arkadaşları sıçanlarda PAF antagonisti olarak, BN 52021 adındaki bir madde kullanmışlar ve bu ajanın hipoksi-iskemiden sonraki 2 saat içinde verildiği takdirde faydalı olduğunu belirtmişlerdir.³²

Eksitatör Aminoasit antagonistleri:

Eksitatör aminoasitlerin (EAA) HİE patogenezindeki yeri çok iyi bilinmektedir. Magnezyum (Mg^{++}) iyonunun varlığı, kalsiyum iyon kanalları ve diğer glutamat reseptörlerini bloke ederek etki göstermekte, kalsiyumun hücre içinde birikmesini önlemektedir. Bu nedenle $MgSO_4$ tedavide kullanılmış ve deneysel çalışmalarda hücre ölümünün engellendiği gösterilmiştir. Ayrıca tedavide phencyclidine, dextromethorphan, ketamine, MK-801, NBQX gibi spesifik glutamat reseptör antagonistleri de denenmiş ve metabolik olayların başlamasından sonra 24 saat içinde verilirse etkili oldukları saptanmıştır.³²

Kalsiyum kanal blokerleri:

HİE patogenezinde kalsiyumun nöronlarda birikimi önemli rol oynamakta ve bir çok zararlı reaksiyonu başlatmaktadır. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri olarak flunarizine, nicardipine, lidoflazine, nimodipine gibi ilaçlar denenmiş; deneysel çalışmalarda erken dönemde verilirse infarkt alanının küçüldüğü gözlenmiştir.^{32, 83, 88} Yenidoğan HİE'li bebeklerde yapılan klinik bir çalışmada da başlangıçta olumlu sonuçlar alınmasına rağmen, olgularda ani hipotansiyon gözlenmiş ve bu ilaçların kullanımında dikkatli olmak gerektiği, aksi takdirde hasarı artırabileceği vurgulanmıştır.^{32, 82} $MgSO_4$ da kalsiyum birikimini önlediği için bu amaçla kullanılabilir.^{25, 32}

Nalokson:

HİE'li bebeklerde opiat türü maddelerin arttığı ve bunlara bağlı SSS depresyonunun gerçekleştiği öne sürülmüş ve saf opiat antagonisti olan Naloksan kullanılmış, ancak çok başarılı sonuçlar alınamamıştır. Nalokson dozu 0,1 mg/kg (Neonatal Narcan olarak, 5-10 mg/kg) olup, İV puşe veya İM verilebilir. İlacın etkisi 2-5 dakikada ortaya çıkmakta, etkisi 45 dk - 4 saat arasında sürmektedir. İstenen etki solunum depresyonu ve SSS depresyonunun ortadan kalkmasıdır.^{4, 89}

Glukokortikoidler:

Daha önceleri glukokortikosteroidlerin HİE'ye bağlı beyin ödemi azaltıcı etkisinin olduğu görüşü hakimdi. Ancak, düşük ve yüksek doz steroidlerle yapılan kontrollü çalışmalarda bu etkinin geçici ve yetersiz olduğu; daha sonraki dönemde rebound etkiyle intrakranial basınçta artışa yol açtığı ve mortalite/morbiditeyi artırabileceği gösterildikten sonra bu görüş değer kaybetti. Günümüzde kortikosteroidler tavsiye edilmemektedir.^{4, 32}

Fenobarbital:

Fenobarbitalin, erken dönemde kullanıldığında hipoksi-iskemi sonucunda gelişen beyin hasarını azalttığını gösteren bir çok kontrolsüz çalışma olmasına rağmen bu konu halen tartışılmaktadır. Bu çalışmalara göre Barbitüratlar, beyinin oksijen gereksinimini ve enerji tüketimini azaltarak, oksidatif fosforilizasyonun hızını yavaşlatır. Bu yolla oksidatif fosforilizasyon sonucunda ortaya çıkacak zararlı ürünlerin etkileri de inhibe olur. Ayrıca eksitatör aminoasitlerin (glutamat, aspartat) etkilerini bloke ederek konvülsiyonları önler. Bunların sonucu olarak hücre hasarı ve beyin ödemi önlenebilir. Son yıllarda ağır HİE gelişmiş term bebekler üzerinde yapılmış bir çalışmada yüksek doz fenobarbital (40 mg/kg/en az 1 saatlik İV infüzyon) kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır.^{1, 32, 90}

Monosialogangliositler:

Monosialogangliositler veya glikosfingolipidler beyin dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunur ve hücre membranlarının önemli bir içeriğini oluştururlar. Deneysel çalışmalarda terme yakın koyunlara reperfüzyon sonrasında GM₁ verilmiş ve bunun nöronal hasarı ve beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber verilen maddenin hücre membran yapısına katılarak membran stabilizasyonunu sağladığı düşünülmektedir.^{32, 91}

Nörotrofik faktörler:

HİE'de TGF β , IGF-1, Nöron Büyüme Faktörü (NGF), Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi faktörlerin koruyucu oldukları ve hipoksik iskemik hasarın şiddetini azalttığı öne sürülmüş ve deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir.³²

Apoptozisi önleyici ilaçlar:

HİE patogeneğinde apoptozisin rolü büyüktür. Bunun için protein sentezini inhibe eden cycloheximide veya endonükleazı inhibe eden actinomycin gibi ajanların kullanımı gündeme gelmiş ve deneysel çalışmalarda etkili oldukları gösterilmiştir. Ayrıca AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini bağlayarak gen aktivasyonunu önleyici ilaçlar da bulunmuştur.³²

L-Karnitin:

Hipoksi-iskemi durumunda yağ asit oksidasyonu azalmakta, karnitin seviyesi düşmekte ve serbest yağ asitleri hücre sitoplazmasında birikerek zararlı olabilmektedir. Bu nedenle, karnitin tedavisinin hücre hasarını azaltacağı düşünülmüştür. Ancak Yurdakök ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada etkili olmadığı saptanmıştır.⁹²

Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri:

Bu grupta hiperglisemi, hiperkapni ve hipotermi oluşturacak tedavi yöntemleri üzerinde durulmaktadır. 600 mg/dl kan düzeyi sağlayacak şekildeki hiperglisemi durumunun immatür sıçanlarda hipoksik iskemik beyin hasarını azalttığı gösterilmesine rağmen; yenidoğan domuzlarda bu durumun ters etki yaptığı saptanmıştır. Buradaki olumlu etkinin insüline bağımlı olarak, hipoglisemi sonrasında oluşan keton cisimlerinin immatür beyne glukoza göre daha kolay girmesine bağlı olduğu sanılmaktadır.^{32, 83}

Mekanik ventilasyon gerektiren prematür bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda normokapninin (PCO₂ = 39 mm Hg) hipokapniye (PCO₂ = 26 mm Hg); hafif dereceli hiperkapninin (PCO₂ = 54 mm Hg) de normokapniye kıyasla hipoksik iskemik hasarı azaltmada daha faydalı olduğu saptanmıştır.³²

Hipotermi üzerine yapılan çalışmalar, beyinin sistemik veya fokal olarak 3 °C ile 6 °C soğutulmasına dayanmakta olup, deneysel çalışmalarda faydalı sonuçlar alınmış, tam tersine hiperterminin ise hipoksik iskemik beyin hasarını artırdığı saptanmıştır.^{4, 32, 83} Ancak deneysel bir çalışmada hipertermi oluşturularak kalp hızının ve kardiak outputun artırılacağı, dolayısıyla perfüzyonun düzeltilebileceği ve normoksik değerlerin sağlanabileceği savunulmuştur.⁹³

Yukarıdaki tedavi yöntemleri halen deneme aşamasında olup, rutin kullanıma girmemiştir. Ayrıca bu tedavi yöntemlerinden çoğu erken dönemde faydalı olmaktadır.

PROGNOZ

Asfiksini neonatal mortalite ve morbiditede önemli rol oynadığı, yenidoğan bebek ölümlerinin başta gelen nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir.^{2, 3, 14, 16, 75, 94, 95}

HİE'li bebeklerin yaklaşık dörtte biri yenidoğan döneminde ölmekte, yaşayanların yaklaşık %20-45'inde nörolojik sekel gelişmektedir.^{1, 12, 13, 18} Ayrıca hayatta kalan ağır asfiktik bebeklerin %68'i yaşamlarının ilk bir yılı içinde ölmektedir.² Bu tür olgularda sekel olarak serebral palsi, değişik derecelerde mental gerilik, nörosensoriyel işitme kaybı, santral körlük gözlenmekte ve ileri yaşlarda öğrenme güçlüğü, okul başarısında düşüklük, entelektüel bozukluk, büyüme ve gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır.^{1, 2, 13, 48, 96} Orta ve ağır asfiksi geçiren çocukların fizik-mental gelişmeleri ve okul başarıları normalden belirgin olarak düşük bulunurken, hafif asfiksi geçirenlerde normale yakın bulunmuştur.⁹⁶

Bazı olgularda mikrosefali, hidrosefali ve epilepsi gibi durumlar da gelişebilmektedir.^{13, 48} Mikrosefali gelişimi ağır asfiktik bebeklerde sık rastlanan bir sorun olup, beyin atrofisine bağlıdır. Erken dönemde ilk 4 ayda yapılan seri baş çevresi ölçümleri ve baş çevresi oranının (ölçülen baş çevresi / yaşa göre baş çevresi x 100%) tesbiti ile ileri dönemde mikrosefalinin gelişip gelişmeyeceği tahmin edilebilir. Ölçümler arasındaki baş çevresi oranında > %3,1'lik bir azalma anlamlıdır. Bu tür olgularda beraberinde mental gerilik, epilepsi, ağır motor bozukluk gibi problemler de gelişmektedir.^{96, 97}

Serebral Palsi için, perinatal asfiksi öyküsü bir risk kabul edilmekle birlikte, etyolojide intrapartum asfiksiye bağlı serebral palsi oranı %3-13 arasında saptanmıştır.²⁰ Ayrıca yapılan çalışmalarda perinatal asfiksi sonucunda serebral palsi gelişme oranı yaklaşık %15 bulunmuştur. Yaşayan olguların %85'inde, erken dönemde nörolojik defisit saptansa bile takipte serebral palsinin gelişmediği görülmüştür.¹⁸

Prognozu belirleyen en önemli durum, gestasyonel yaş ve asfiksinin süresidir. Asfiktik pretermiler bebeklerdeki prognoz, miadında doğanlara göre daha kötüdür.²

Prognozun erken belirlenmesi ve buna göre uygulanacak yaklaşımın planlanması için bir çok kriter geliştirilmiştir (Tablo X).

Yapılan çalışmalarda birinci ve beşinci dakika Apgar skoru ≤ 3 olması, 20. dakikada bile Apgar skorunun düşük seyretmesi, spontan solunumun başlamaması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir. Beşinci dakika Apgar skoru ≤ 6 olan bebeklerin, 6-10 arasında skor alanlarla karşılaştırıldığında bunlarda üç kat daha fazla nörolojik sekel gözlenmiş olduğu saptanmıştır.^{2, 3, 13} HİE evresiyle ilişkili olarak da prognoz değişmektedir. HİE evresi arttıkça prognoz kötüleşmekte ölüm ve sekel oranı artmaktadır. Evre 1'deki olgularda ölüm ve sekel hemen hemen hiç gözlenmediği halde, Evre 2'deki olgularda ölüm az görülmekte, yaklaşık %20-50 oranında sekel ortaya çıkmaktadır. Evre 3'deki olguların yaklaşık %50-100'ü ölmekte, yaşayanlarda ise ağır sekeller gelişmektedir.^{12, 22, 96, 98-100}

Klinik olarak koma süresinin uzaması, hipotoninin varlığı, tekrarlayan apne ve konvülsiyonların varlığı, multiorgan yetmezliği, nörolojik belirtilerin 2 haftadan uzun sürmesi ile kötü prognoz arasında ilişki kurulmuştur.^{1, 2, 13}

Ayrıca doğumdan sonra erken oligüri ve/veya böbrek yetmezliğinin gelişmesi de kötü prognozu göstermektedir.^{1, 13, 101}

Laboratuar verilerinde BOS'ta yüksek laktik asit seviyesinin varlığı, CK-BB enzim seviyelerinde yükseklik (> 5 IU) olması, serumda yüksek ürik asit ve düşük sodyum değerleri, idrarda ürik asit/kreatinin oranının yüksekliği, kötü prognoz işaretleridir.^{1, 12-14, 69, 70} Son yıllarda, yüksek saptanan NSE değerlerinin de kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir.^{4, 8-10}

Tablo X: Prognoza etki eden faktörler ve kötü prognoz delilleri

Perinatal asfiksideki kötü prognoz kriterleri
1) 5. Dk Apgar skorunun ≤ 3 olması ve Uzatılmış Apgar skorunda (10, 15, 20. dk) bu düşüklüğün devamı
2) Klinik bulgularda hipotoninin varlığı, tekrarlayan apne ve konvülsiyonların olması
3) 2 veya 3. Evre HİE bulgularının mevcudiyeti ve koma durumunun uzun sürmesi
4) Multipl organ yetmezliği (3'den fazla organ tutulumu)
5) Erken dönemde oligüri ve böbrek yetmezliğinin gelişmesi, β_2 -mikroglobulin \uparrow
6) Nörolojik belirtilerin 2 haftayı aşan sürede devam etmesi
7) BOS'da laktik asit, hipoksantin gibi metabolitlerin yüksek saptanması
8) BOS ve/veya serumda CPK-BB, MBP, S-100, NSE gibi spesifik protein seviyelerinde yükseklik saptanması
9) Yüksek ürat seviyesi, düşük Na seviyesinin bulunması ve idrarda Ürat/Kreatinin oranının yüksek olması (> 1)
10) Umbilikal kan gazı örneklerinde ağır asidozun bulunması ($\text{pH} \leq 7,0$)
12)Fetal kalp hızının anormal paternleri (özellikle geç deselerasyon, uzamış bradikardi)
13) Doppler US'de kan akımlarının düşük bulunması
14) İntrakraniyal basıncın > 10 mm Hg olması
15) Görüntüleme yöntemlerinde HİE ile uyumlu patolojik bulguların saptanması
16) Yenidoğan döneminde çekilen EEG'de zemin aktivitesinin baskılanmış olması ve burst supresyon paterni
17) Postasfiksyal morbidite skorunun ≥ 6 olması

Fetal kan örneğinde, düşük pH ve düşük PO₂'nin mevcudiyeti (metabolik asidoz), fetal kalp hızı monitorizasyonunda ve Doppler US'da serebral akımın düşüklüğü; intrakranial basıncın >10 mm Hg olması, Kranial US'da erken ventrikül dilatasyonunun, multipl veya büyük kistik alanların saptanması, EEG'de multipl odakların veya voltaj supresyonunun bulunması da kötü prognoz delilleri olarak kabul edilmektedir.^{1, 13, 14, 20, 75} Serebral fonksiyon monitorü (bir-kanal EEG monitorü) ile takibin de prognoz tahmininde yol gösterici olduğu saptanmıştır.¹⁰²


Görüntüleme tekniklerinde saptanan patolojik durumlar ile kötü prognoz arasında da ilişki kurulmuştur. Birinci haftadan sonra çekilen BBT'de yaygın hipodens alanların bulunması, hemorajik ve/veya infarkt alanlarının, kistik alanların gözlenmesi kötü prognozu göstermektedir. MRI tekniğinde de HİE ile ilişkili olarak saptanan benzer patolojiler yanısıra miyelinizasyon defektlerinin gösterilmesi de prognozun kötü olacağını ortaya koymaktadır. Ayrıca Beyin Sintigrafisi, SPECT, PET, NIRS gibi diğer görüntüleme yöntemleriyle de erken dönemde patolojik sonuçların saptanması halinde prognozun kötü seyrettiği belirlenmiştir.⁷⁴⁻⁸⁰

Postasfiksiyel morbiditeyi belirlemek için bir skorum sistemi de geliştirilmiştir (Tablo XI). Bu skorum sisteminde beşinci dakika Apgar skoru, umbilikal arter kan örneğinde baz açığı ve fetal kalp hızı izlemlerine göre olgulara 0-3 arasında puan verilmiş ve ≥ 6 puan alanlarda morbiditenin yüksek olduğu saptanmıştır.^{6, 16, 103, 104}

Tablo XI: Postasfiksiyel morbidite skorum sistemi

Puanlar:	0	1	2	3
5. dak Apgar skoru	>6	5-6	3-4	0-2
1. saat arteriyel kan gazında Baz defisit (mEq/L)	<10	10-14	15-19	≥ 20
Fetal Kalp Hızı Monitorizasyonu	Normal	Variabl deselerasyon	şiddetli / atipik variabl veya geç deselerasyon	Uzamış bradikardi

Perinatal asfiksili bebeklerde doğar doğmaz 5 dakika içinde solunum başlatılır, kalp atımı 100 vuru/dk üzerine çıkartılırsa prognozun iyi olacağı söylenebilir. Bu nedenle doğum anında acil resüsitasyon verebilecek bir ekipmanın bulunması önemlidir.²³



1.2-NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE)

NSE, enolaz isimli bir proteazın izoenzimidir. Enolaz (EC 4.2.1.11; 2-phospho-D-glyserate hydrolase) enziminin, $\alpha\gamma$, $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$ ve $\gamma\gamma$ olmak üzere beş farklı izoenzimi vardır. NSE, $\gamma\gamma$ -subünitleri içermesi nedeniyle enolaz enziminin diğer izoenzimlerinden ayrılır.⁶²⁻⁶⁴

NSE enzimi, spesifik olarak santral ve periferik nöron sitoplazma ve dendritlerinde bulunur. Ayrıca APUD (amin-precursor-uptake-decarboxylation) hücreleri gibi nöroendokrin karakter gösteren hücrelerde de bulunmaktadır. Dolayısıyla, nöronlar ve nöroendokrin hücreleri ilgilendiren olaylarda ve nöroendokrin tümörlerde artış gösterir. Bununla birlikte lenfositler, eritrositler ve trombositler gibi diğer non-nöroendokrin hücrelerde de düşük miktarda bulunduğu gösterilmiştir.^{8, 62-64}

NSE, santral sinir sisteminde (SSS) bulunan diğer nörona spesifik S-100, MBP gibi protein yapısında bir madde olup, beyindeki total solübl proteinin %1,5-3 kadarını oluşturmaktadır. APUD hücrelerindeki tümörlerde, medulloblastom, retinoblastom, nöroblastom gibi nöroektodermal kökenli tümörlerde, seminomda, küçük hücreli akciğer kanserinde, kalp krizi sonrasında beyin hipoksisinde, santral ve periferik sinir sistemini ilgilendiren hücre hasarlarında (iskemik felç, subaraknoid kanama, travmatik beyin hasarı, Guillain-Barre sendromu, bakteriyel menenjit, ensefalit vs.) BOS'da ve/veya serumda bu enzim düzeyinde artış saptanmıştır.^{7, 8, 10, 62, 63, 105-109} Ayrıca konvülsif olaylarda ve komatöz çocuklarda da arttığı belirtilmektedir.^{11, 110, 111} Asfiktik yenidoğan bebekler üzerinde yapılmış çalışmalarda da ensefalopatiyle ilişkili olarak yüksek değerler saptanmıştır.^{8, 9} NSE seviyesinin ilerleyici demans ile karakterize olan Alzheimer hastalığında ise BOS'da azaldığı gösterilmiştir.¹¹² Siroz ve fulminant hepatite bağlı koma durumlarında da NSE'nin arttığı, benign karaciğer hastalıklarında ise değişmediği saptanmıştır.^{63, 113}

Ayrıca akut felçlerde serum NSE düzeyinin arttığı, beyinde carnosine (β -alanyl-L-histidin), anserine (β -alanyl-L-methylhistidin) ve homocarnosine (γ -amino

butyric acid [GABA]-histidine) isimli dipeptidleri hidrolize eden carnosinase düzeylerinin düştüğü saptanmış; serumda NSE/Carnosinase oranları normal grupta 0,019 bulunurken, intrakranial hemoraji ve serebral infarktli olgularda bu oranın yüksek olduğu saptanmış ve bu parametrenin tanı, prognozda kullanılabileceği vurgulanmıştır.¹¹⁴

Son yıllarda yapılan iki farklı çalışmada doğumdan sonra sorunu olmayan bebeklerle; intraventriküler hemoraji (İVH) ve periventriküler lökomalazi (PVL) gelişen yenidoğan bebeklerin genetik araştırma veya enfeksiyon tetkiki için önceden alınmış amniotik sıvılarında, aynı zamanda NSE düzeylerine bakılmış; ortalama NSE sonuçları, normal yenidoğanların grubunda $2,5 \pm 1,39 \mu\text{g/L}$ bulunurken, İVH/PVL gelişen bebeklerin grubunda $13,9 \pm 11,4 \mu\text{g/L}$ olarak saptanmış ve kontrol grubuna göre bu sonuç anlamlı olarak yüksek olduğu için neonatal nörolojik hasarda amniotik sıvı NSE değerlerinin tanı koydurucu bir marker olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca birinci çalışmada farklı gestasyonel haftalarda amniotik mayi NSE düzeyi açısından değerlendirilmiş fakat anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır.^{115, 116}

Bir çok yayında NSE'nin tanı yanında prognozda da kullanılabileceği belirtilmektedir. BOS'da ve/veya serumda artmış NSE değerleriyle, kötü prognoz arasında ilişki bulunmuştur.^{4, 7-11, 62, 63, 107, 108} NSE, santral nöron hasarlarında, hasar şiddeti ile uyumlu olarak önce BOS'da, daha sonra da kan-beyin bariyerindeki bozukluğa bağlı olarak serumda da artmaktadır.^{7, 10, 11, 62, 63, 106, 107} Ancak serumdaki yükselmelerin her zaman BOS'daki yüksekliği yansıtmadığını ve bazı kan hücrelerinin bu enzimi içerdiği için özellikle hemolizli kanlarda yanlış pozitif değerlerin ortaya çıkabileceğini belirten çalışmalar da vardır.^{8, 9} Bununla birlikte BOS incelemesinin daha invazif ve daha riskli bir girişimi gerektirmesi ve seri takiplerin yapılamaması nedeniyle serum örnekleri ile çalışmak daha pratiktir.

NSE incelemesi, enzim immunoassay veya radyoimmunoassay teknikleri ile yapılabilen, NSE normal değerleri hasarın şiddetine ve alınma zamanına göre değişiklik göstermektedir.⁶² Komadaki çocuklarda yapılan bir çalışmada ensefalopatisiz kontrol grubunda saptanan normal NSE değerlerin BOS'da $9,1 \text{ ng/mL}$ 'den, serumda $12,4 \text{ ng/mL}$ 'den düşük olduğu saptanmıştır.¹¹ Beyin hasarı

sonucunda enzim düzeyinin genelde ilk 18 saatte yükseldiği ve 4-6 günde yavaşça düşmeye başladığı belirlenmiştir.⁷⁻⁹

Yapılan bir çalışmaya göre; 7 ay -66 yaş arasındaki çalışma grubunda, BOS NSE düzeylerinin yaş ile değişiklik gösterdiği, yaş arttıkça enzim düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre; NSE düzeyleri her yıl için yaklaşık %1 artış göstermektedir.¹⁰⁶ Inoue tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada santral sinir sistemi hastalığı olmayan yenidoğan bebekler ve çocuklar üzerinde çalışılmış ve yenidoğan bebeklerdeki NSE düzeylerinin, daha büyük yaştaki çocukların değerlerinden daha yüksek olduğu ve NSE düzeylerinin gestasyonel yaş, doğum kilosu ve postnatal gün ile korelasyon göstermediği tesbit edilmiştir.¹¹⁷

Özetle, NSE hem bir tümoral belirleyici olarak; hem de beyin hasarını ilgilendiren durumlarda tanı ve prognoz tayini için kullanılabilir bir parametredir.



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Mayıs 1996-Haziran 1998 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Servisinde asfiksi tanısıyla yatırılan yenidoğan term bebekler ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde izlenen, amniotik sıvısında mekonyum bulunduğu halde fizik muayenesi normal olan term bebekler arasında yapıldı. Kontrol grubu olarak Üniversite Hastanemizde ve Edirne Devlet Hastanesinde spontan vajinal yolla doğmuş sağlıklı yenidoğan term bebekler alındı.

Olgu Seçimi:

Hastanemizde doğan veya çevre hastanelerden sevk edilmiş olan, hipoksik iskemik ensefalopati tanısı almış yenidoğan bebekler ile fizik muayenelerinde patolojik bulgu olmadığı halde, amniotik sıvıda mekonyum tesbit edilen bebekler çalışmaya alındı. Kontrol grubunu oluşturmak üzere, spontan vajinal yolla doğmuş, miadında, normal doğum kilosuna sahip, sağlıklı bebekler rastgele seçildi. Bu olgu grupları sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Kontrol Grubu olarak isimlendirildi. Olguların gestasyon yaşı, annenin son adet tarihine ve/veya Ballard yöntemine göre belirlendi. Olgular çalışmaya alınırken ailelerinden izin alındı.

Olguların seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı:

A. Grup 1 için çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Hipoksik-İskemik Ensefalopati (HİE) kliniğinin saptanması,
- 2) Doğum öyküsünde düşük Apgar skoruna (1. dk. \leq 3; 5. dk. $<$ 6) sahip olma ve/veya canlandırma için larinks entübasyonu gereksinimi öyküsünün bulunması,
- 3) $>$ 37 haftalık gestasyonel yaşa sahip olmak.

Grup 1 için dışlanma kriterleri:

- 1) Yukarıdaki kriterlerin bulunmaması,

- 2) Ağır konjenital anomali, derin anemi gibi durumların bulunması,
- 3) Çoğul gebelik.

B. Grup 2 için çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Fizik muayenede normal bulunması,
- 2) > 37 haftalık gestasyonel yaşa sahip olma,
- 3) Amniotik mayide mekonyum tesbit edilmesi

Yukarıda Grup 2 için belirlenmiş kriterleri bulundurmayan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca Grup 2' deki olgularda, düşük Apgar skoruna sahip olma şartı gözletilmedi.

C. Kontrol Grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) > 37 gestasyonel yaşa sahip olması,
- 2) Normal, spontan vajinal yolla doğmuş olması,
- 3) Fizik muayenede patolojik bulgu saptanmaması,
- 4) Amniotik sıvılarının berrak olması,
- 5) Tablo 1'deki perinatal risk faktörlerini bulundurmaması.

Olguların takibi ve değerlendirilmesi:

Tüm olguların cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, doğum tipi, gestasyonel yaşa göre tartı durumu, anne ve bebeğe ait risk faktörleri, Apgar skorları, klinik seyir, varsa HİE evresi, ortaya çıkan komplikasyonlar, hastanede kalış süreleri, sonuç ve yaşayanlarda gelişen sekeller açısından verileri kaydedildi.

Grup 1'deki olgular taburcu oluncaya kadar her gün, taburcu olduktan sonra ilk hafta sonunda ve 3, 6, 12. aylarında tekrar fizik muayeneye tabi tutuldular. Ailenin getirmemesi, göç, başka tedavi kurumundan takip edilme gibi sebeplerle izlenemeyen olguların sonuçları yapılan en son fizik muayene ve tetkiklere göre değerlendirildi. Tanı ve izlemde yardımcı olarak Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT), BBT, EEG gibi yöntemler uygulandı. Grup 2 ve Kontrol Grubundaki olgulara hastanede kaldıkları sürede sadece fizik muayene yapıldı. Görüntüleme yöntemleri ve EEG uygulanmadı.

Örneklerin alınması:

Çalışmaya alınan Grup 1 ve Grup 2'deki olgulardan, NSE çalıştırmak üzere toplam iki kez, Kontrol Grubundan bir kez venöz kan örneği alınması planlandı. Birinci kan örneği, iki olgu hariç, tüm olgulardan yaşamlarının ilk 48 saati içinde alındı (iki olgudan sırayla yaşamlarının 50 ve 52. saatlerinde kan örneği alınabildi). İkinci kan örnekleri, Kontrol Grubundaki olgulardan alınmazken, diğer gruplardaki olgulardan yaşamlarının 5-7. günü arasında alındı. Ancak o tarihe kadar ölen veya istenilen tarihte gelmeyen olgulardan ikinci kan örnekleri alınamadı.

Örneklerin çalıştırılması:

Alınan venöz kan örnekleri, alındıktan 20-30 dakika sonra 1500 x g; 10 dakika süreyle, cam tüpte santrüfuj edildi ve serumları ayrıldı. Daha sonra Nükleer Tıp Laboratuvarındaki "Deep Freze"de -20 °C'de dondurularak saklandı. Gözle görülebilir derecede hemolizli olan serum örnekleri, hatalı pozitif sonuçlara neden olabileceği için, çalışmaya alınmadı. Yaklaşık olarak her 50 örnek toplanınca, örnekler oda sıcaklığında eritilerek toplu olarak, dilue edilmeden "Pharmacia AB, Uppsala, Sweden" kiti ile, radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile aynı gün çalışıldı.

Kullanılan testin çalışma prosedürü:

Pharmacia NSE RIA, çift antikor radioimmunoassay yöntemi olup, bu yöntem alınan örneklerdeki NSE'nin, ¹²⁵I fikse edilmiş spesifik antikor üzerine bağlanmak için yarışması ve daha sonra ikincil immunoadsorban antikor ilavesi ile bağlı veya serbest haldeki NSE'nin ayrılarak bu bileşimdeki radyoaktivitenin ölçülmesi tekniğine dayanan bir yöntemdir. Dilüe edilmemiş örneklerde ölçüm aralığı 2,0-200 µg/L olup, sağlıklı kişilerde 95. persantildeki serum düzeyi 12,5 µg/L olarak tanımlanmıştır.

Örnekler çalışılırken aşağıdaki hususlara dikkat edilmesi önerilmektedir:

1. Kan örnekleri alındıktan sonra tamamen pıhtılaşması için 20-30 dakika oda sıcaklığında bekletilmesi ve daha sonra 800-1000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmesi,
 2. Kan hücrelerinden NSE salınabileceği için uzun süre bekletilen örnekler ve gözle görülebilir derecede hemolizli örnekler kullanılmaması,
 3. Örnekler en fazla 48 saat süreyle (oda sıcaklığında veya 2-8 °C'de) bekletilmesi. Bu sürede çalışılmayacak örneklerin -20 °C'de hızlı dondurma yöntemiyle saklanması,
 4. Örnekler çalışılırken normalde dilüe edilmeden çalışıldığı halde, > 200 µg/L sonuç elde edilen örneklerin dilüe edilmesi.
-

Bu çalışmada da yukarıdaki hususlar dikkate alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme:

Grup 1, Grup 2 ve Kontrol Grubunun verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Olgularda NSE kan değerleri, NSE'nin prognoza etkisi ve prognoza etki eden diğer faktörler araştırıldı. NSE birinci örnek değerlerinin tanı ve prognoz açısından spesifite ve sensitivitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri belirlendi. İstatistik çalışmaları Trakya Ü. Tıp Fakültesi Dekanlık Bilgi İşlem Merkezindeki lisanslı SPSS istatistik programı ile yapıldı. “ % ” ile belirtilen oranların karşılaştırılmasında λ^2 testi, iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, iki parametre arasındaki ilişkiyi ortaya koymada korelasyon testi kullanıldı. Ortalama değerler, ortalama \pm standart sapma (SD); ortanca değerler, ortanca (alt-üst değer) olarak verildi.

BULGULAR:

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisinde Hipoksik İskemik Ensefalopati tanısı ile izlenen 43 term bebek (Grup 1), Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde takip edilen mekonyumlu amnios sıvı ile doğmuş ancak HİE bulguları göstermeyen 29 term bebek (Grup 2) ve Edirne Devlet Hastanesi veya Hastanemizde doğmuş olan sağlıklı, 30 term bebek (Kontrol Grubu) çalışmaya alındı. Tüm olguların (n = 102) demografik özellikleri **Tablo XII**'de gösterilmiştir.

Grup 1'deki olguların 28'i (% 65,1) erkek, 15'i kız (% 34,9), Grup 2'deki olguların 16'sı (% 55,2) erkek, 13'ü kız (% 44,8), Kontrol Grubundaki olguların ise 12'si (% 40) erkek, 18'i (% 60) kız idi. Olgular, cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p > 0,05$), Grup 1 ile Kontrol Grubu arasında bu açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

Olguların ortalama gestasyon yaşı Grup 1'de $39,8 \pm 1,6$ hafta, Grup 2'de $39,6 \pm 0,9$ hafta, Kontrol Grubunda $39,4 \pm 0,9$ hafta bulundu. Ortalama doğum ağırlıkları Grup 1'de 3119 ± 604 gr, Grup 2'de 3218 ± 559 gr, Kontrol Grubunda 3436 ± 437 gr olarak belirlendi. Gruplar arasında, gestasyon yaşı bakımından anlamlı farklılık olmadığı halde, doğum kiloları karşılaştırıldığında Grup 1 ile Kontrol Grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile Kontrol Grubu arasında ise doğum kilosu açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Risk Faktörleri:

Tüm olgularda, Tablo 1'deki risk faktörlerinin olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca doğum yeri, sosyoekonomik durum, doğum sayısı, gebelik takibinin yapılıp yapılmaması, amniotik mayide mekonyum bulunması, sezeryan doğum gibi parametrelerin risk faktörü olup olmadığına bakıldı.

Tablo XII: Tüm olguların demografik özellikleri

Demografik Özellikler:

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
	(n = 43)	(n = 29)	(n = 30)
Cinsiyet*			
<i>Erkek</i>	28 (65,1)	16 (55,2)	12 (40,0)
<i>Kız</i>	15 (34,9)	13 (44,8)	18 (60,0)
Doğum Kilosu** (gr)	3119 ± 604	3218 ± 559	3436 ± 437
Gestasyon Yaşı** (hafta)	39,8 ± 1,6	39,6 ± 0,9	39,4 ± 0,9
Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı*			
<i>SGA</i>	7 (16,3)	3 (10,3)	-----
<i>AGA</i>	35 (81,4)	26 (89,7)	30 (100)
<i>LGA</i>	1 (2,3)	-----	-----
Doğum Yeri*			
<i>Ev</i>	1 (2,3)	-----	-----
<i>Hastane</i>	36 (83,7)	2 (6,9)	11 (36,7)
<i>Fakülte</i>	6 (14,0)	27 (93,1)	19 (63,3)

*olgu sayısı (%)

** ortalama ± SD

Doğum yeri olarak olgular değerlendirildiğinde, Grup 1'deki 36 olgunun (% 83,7) bölgemizdeki kurum hastanelerinde, 1 olgunun (% 2,3) ise evde doğmuş olduğu belirlendi. Üniversite Hastanesi dışında doğan olgu sayısı Grup 2'de 2 olgu (%6,9), Kontrol Grubunda 11 olgu (% 36,7) idi.

Tüm olgular içinde üniversite dışı kurum hastanelerinde ve evde doğan bebeklerin sayısı 50, üniversite hastanesinde doğan bebeklerin sayısı 52 olarak belirlendi. Bunlarda HİE gelişen olgu sayısı, evde ve kurum hastanelerinde doğan bebeklerde 37 (% 74), üniversite hastanesinde doğan bebeklerde 6 (% 11,5) idi ($p < 0,001$).

Olguların ailelerinin yaşam koşulları ve kazanç durumlarına göre sosyoekonomik yapılarına bakıldığında, Grup 1'de 2 olgunun (% 4,7), Grup 2'de 5 olgunun (% 17,2), Kontrol Grubunda ise 1 olgunun ailelerinin sosyoekonomik yapısının kötü olduğu belirlendi. Diğer olguların aileleri, orta veya iyi sosyoekonomik yapıya sahipti. Tüm 102 olgu içinde sadece 8'inde sosyoekonomik yapının kötü olma öyküsü mevcuttu. Bu 8 olgunun 2'sinde (% 25) HİE gözlemlendi. Diğer 94 olgunun 43'ünde (% 45,7) HİE saptandı ($p > 0,05$).

Olguların annelerine gebelik boyunca düzenli takip; Grup 1'de 19 olguda (% 44,2), Grup 2'de 18 olguda (% 62,1), Kontrol Grubunda ise 17 olguda (% 56,7) yapılmıştı. Tüm olgular içinde, annelerine gebelik takibi yapılan 55 olgunun 20'sinde (% 36,4) ve gebelik takibi yapılmayan 49 olgunun 25'inde (% 51,0) HİE gelişti ($p > 0,05$).

Annenin toplam ortalama gebelik sayısı değerlendirildiğinde, Grup 1'de $2,2 \pm 1,3$, Grup 2'de $2,2 \pm 1,5$, Kontrol Grubunda $2,0 \pm 0,9$ bulundu ($p > 0,05$). Annesinin ilk gebeliğinden doğan 40 olgunun 16'sında (% 40), üçten fazla sayıda gebelik geçiren anneden doğan 16 olgunun 7'sinde (% 43,8) HİE saptandı. Buna göre, annelerinde ne ilk gebelik ne de üçten fazla sayıda gebelik öyküsü bulunan olgularda HİE gelişimi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup 1 ($n = 43$)'deki 20 olguda (%46,5) mekonyumlu amnios sıvı saptanmıştı. Mekonyumlu amnios sıvıya sahip tüm olgular ($n = 49$) değerlendirildiğinde, bunlar arasında HİE bulguları gözlenen olgu sayısı 20 (% 40,8) olarak tesbit edildi. Bunlardan 10'unda (% 20,4) MAS (Mekonyum Aspirasyon Sendromu) mevcuttu.

Mekonyumlu amnios sıvıya sahip olmayan bebeklerde ise 53 olgunun 35'inde (% 66) HİE saptandı. Mekonyumlu amnios sıvıya sahip olgular ile mekonyumlu amnios mayiye sahip olmayan olgular arasında HİE gelişimi açısından anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$). Buna göre amniotik sıvıda mekonyum bulunmayan grupta HİE daha fazla görülmüştü.

Ayrıca Grup 1'deki olguların 17'sinde (% 39,5), Grup 2'deki olguların 15'inde (% 51,7) sezeryan ile doğum öyküsü saptandı. Sezeryan ile doğan bebekler ($n = 32$) arasında 17 olguda (% 53,1), spontan vajinal yolla doğan bebekler ($n = 70$) arasında 26 olguda HİE gözlemlendi ($p > 0,05$).

Olgularda asfiksiye sebep olabilecek risk faktörleri genel olarak irdelendiğinde, Grup 1'deki olguların 24'ünde antepartum, 35'inde intrapartum, 13'ünde postpartum risk faktörleri saptandı. Bunlar arasında 18 olguda birden fazla risk faktörü mevcuttu. Buna göre saptanan risk faktörlerinden % 33,3'ü antepartum, % 48,6'sı intrapartum, % 18,1'i ise postpartum sebeplere ait idi.

Grup 2'de mekonyumlu amniotik sıvıya sahip olma dışında, 21 olguda antepartum, 15 olguda intrapartum risk faktörleri saptandı. Bu grupta 8 olguda birden fazla risk faktörü mevcuttu ve toplam risk faktörlerinin % 58,3'ü antepartum döneme, % 41,7'si intrapartum döneme ait idi (**Tablo XIII**).

HİE Kliniği:

Sarnat & Sarnat evreleme sistemine göre, Hipoksik İskemik Ensefalopati tanısı alan olguların 14'i (% 32,6) Evre 1, 19'i (% 44,2) Evre 2, 10'u (% 23,3) Evre 3 olarak değerlendirildi.

Apgar Değerleri:

Çevre hastanelerden sevk edilmiş olan Grup 1'deki olgulardan 5'inde Apgar skorları elde edilemedi. Bu olgulara geldikleri yerde entübasyon ve resüsitasyon uygulanmıştı. Diğer olguların doğumdaki Apgar skorları değerlendirildiğinde, birinci dakika Apgar skoru ortalama değeri Grup 1'de $1,9 \pm 1,3$, Grup 2'de $6,9 \pm 1,7$, Kontrol Grubunda $8,2 \pm 0,4$ bulundu.

Tablo XIII: Grup 1 ve Grup 2' deki olgularda rastlanan risk faktörleri

(*Değerler, n (%) olarak verilmiştir)

RİSK FAKTÖRLERİ	GRUP 1 (n = 43)*	GRUP 2 (n = 29)*
Antepartum:		
Gebelik toksikozu	7 (16,3)	7 (24,1)
Annede enfeksiyon	6 (14,0)	2 (6,9)
İntrauterin gelişme geriliği	7 (16,3)	3 (10,3)
Postmatürite	5 (11,6)	-----
Annede anemi	2 (4,7)	-----
Fetal kalp ritm bozukluğu	2 (4,7)	2 (6,9)
Multiparite (>5)	-----	2 (6,9)
3. Trimestirde kanama	1 (2,3)	-----
Annede hipertansiyon	1 (2,3)	1 (3,4)
Annenin kronik sigara içimi	1 (2,3)	-----
Annede epilepsi	1 (2,3)	-----
Yaşlı primipar (> 35 yaş)	-----	1 (3,4)
Maternal diabetes mellitus	-----	1 (3,4)
İntrapartum:		
Mekonyumlu amnios mayi	20 (41,5)	29 (100)
Uzamış travay (> 2 saat)	11 (25,5)	11 (37,9)
Kordon patolojileri	5 (11,6)	5 (17,2)
Ablasyo plasenta	4 (9,3)	-----
Erken membran rüptürü (≥ 24 saat)	3 (7,0)	2 (6,9)
Prezantasyon bozuklukları	2 (4,7)	1 (3,4)
Hızlı travay (< 30 dak.)	1 (2,3)	-----
Plasenta previa	1 (2,3)	-----
Postpartum:		
Ağır pulmoner hastalık (amnios mayi veya mekonyum, aspirasyon sendromu)	13 (30,2)	-----

5. dakika ortalama Apgar skoru; Grup 1’de $4,0 \pm 1,0$, Grup 2’de $8,7 \pm 0,8$, Kontrol Grubunda $9,3 \pm 0,5$ idi.

10. dakika Apgar Skorlaması Grup 1’deki olguların 13’üne, Grup 2’deki olguların 26’sına uygulanmış olup, Kontrol Grubundakilere uygulanmamıştı. Buna göre 10. dakika ortalama Apgar skoru Grup 1’de $6,0 \pm 1,4$, Grup 2’de $9,4 \pm 0,6$ olarak saptandı.

Grup 1’deki olguların birinci ve beşinci dakika Apgar skorları Grup 2 ve Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında Apgar skorları bu grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Aynı şekilde Grup 2 ile Kontrol Grubu arasında da anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$).

Tanıda Yardımcı Tetkikler:

Grup 1’deki 23 olguya (% 53,5) hastanede yattıkları dönemde görüntüleme yöntemi olarak BBT uygulandı. HİE-Evre 1’deki önemli bir sorun gözlenmeyen olgulara ve kısa süre içinde ölen olgulara (HİE-Evre 2: 2 olgu, HİE-Evre 3: 6 olgu) görüntüleme yöntemleri uygulanmadı. HİE’li olgulara uygulanan ilk BBT çekimi, olguların doğumdan sonraki ortalama $9,1 \pm 5,4$ (3 - 20) günlerinde uygulandı. İlk çekilen BBT sonuçlarına göre; yedinci günden önce BBT çekilen olguların 4’ünde ana bulgu olarak beyin ödemi, 1’inde beyin ödemi yanında intrakranial hemoraji, 3 olguda ise serebral venöz sinus trombozu bulguları (sinüste dolma defekti, infarkt ve/veya hemoraji, beyin ödemi) gözlemlendi. Serebral venöz sinus trombozlu olgulara, MR görüntüleme de yapılarak tanıları doğrulandı. Yedinci günden sonra BBT çekilmiş olan olguların 20’sinde ana bulgu olarak parankimde hipodens alanlar gözlenirken, 18. gün BBT çekilen 1 olguda yaygın hipodens alanların varlığının yanısıra, ventriküler genişleme de görüldü. BBT çekilen olguların 3’ü HİE Evre 1, 20’si HİE Evre 2 idi. BBT çekilen HİE Evre 1’deki olgularda (3 olgu) hafif hipodens alanların varlığından başka patolojik bir bulgu saptanmadı.

Hayatta kalan ve daha önce BBT çekilmiş olan HİE Evre 2 ve 3’deki olgularının ($n = 15$) 8’ine (% 53,3) kontrol amacıyla ortalama $31,6 \pm 9,3$ günlerinde ikinci kez BBT çekildiğinde, bu olguların tümünde ensefalomalazik alanlar, atrofi ve atrofiye sekonder ventriküler dilatasyon bulguları saptandı.

EEG çekimi hastanemizdeki cihazın elektrod başlığı uymadığı için yenidoğan döneminde uygulanamadı. Yaşayan olguların (n = 35) 18'sine (% 51,4) 3-6. ayları arasında EEG çekilebildi. Bu olgular içinde, HİE Evre 1'deki olguların 5'ine EEG çekildi ve hepsinde normal bulundu. HİE Evre 2'deki olguların 13'üne EEG çekilebildi ve sonuçlar 5 olguda (% 38,5) normal, 2 olguda (% 15,4) fokal paroksizmal anomali, 6 olguda (% 46,2) generalize paroksizmal anomali şeklinde bulundu.

Nöron spesifik enolaz (NSE) sonuçları:

Birinci örnek alınış zamanı (ortalama \pm SD);

Grup 1 için 20 ± 14 (4-52) saat, Grup 2 için 14 ± 12 (4-48) saat, Kontrol Grubu için 15 ± 7 (4-26) saat olup, gruplar arasında zaman bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Birinci örnek nöron spesifik enolaz sonuçları (Şekil 6).;

Grup 1'de ortalama: $76,7 \pm 45,4$ (ortanca: 66,0 [13,6-200,0]) $\mu\text{g/L}$,

Grup 2'de ortalama: $42,0 \pm 24,0$ (ortanca: 36,8 [15,5-102,8]) $\mu\text{g/L}$,

Kontrol Grubunda ortalama: $21,0 \pm 5,3$ (ortanca: 21,0[7,2-29,7]) $\mu\text{g/L}$ bulundu.

Grup 1'deki değerlerin ortalaması diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek idi. (Grup1-2; z: 3,48 $p < 0,05$, Grup 1-Kontrol; z: 6,29 $p < 0,001$). Ayrıca Grup 2 ile Kontrol Grubu ortalamaları arasında da anlamlı farklılık bulundu (z: 4,20 $p < 0,001$)

İkinci örnek alınış zamanı (ortalama \pm SD);

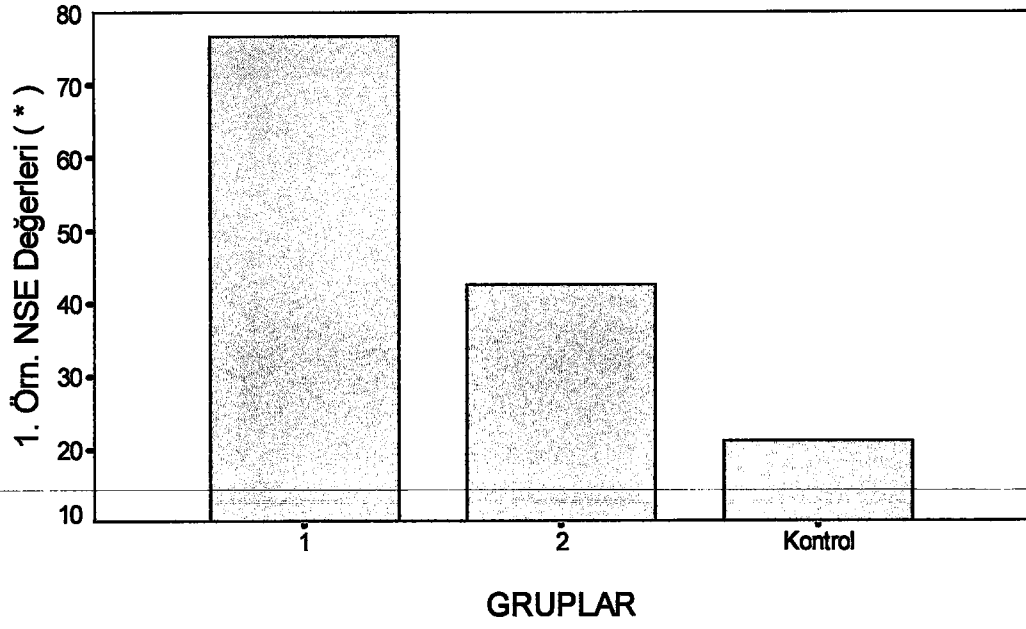
Grup 1 için $6,5 \pm 0,7$ gün, Grup 2 için $6,6 \pm 0,9$ gün idi ($p > 0,05$). Kontrol Grubundan ikinci örnek alınmadı.

İkinci örnek NSE sonuçları (Şekil 7);

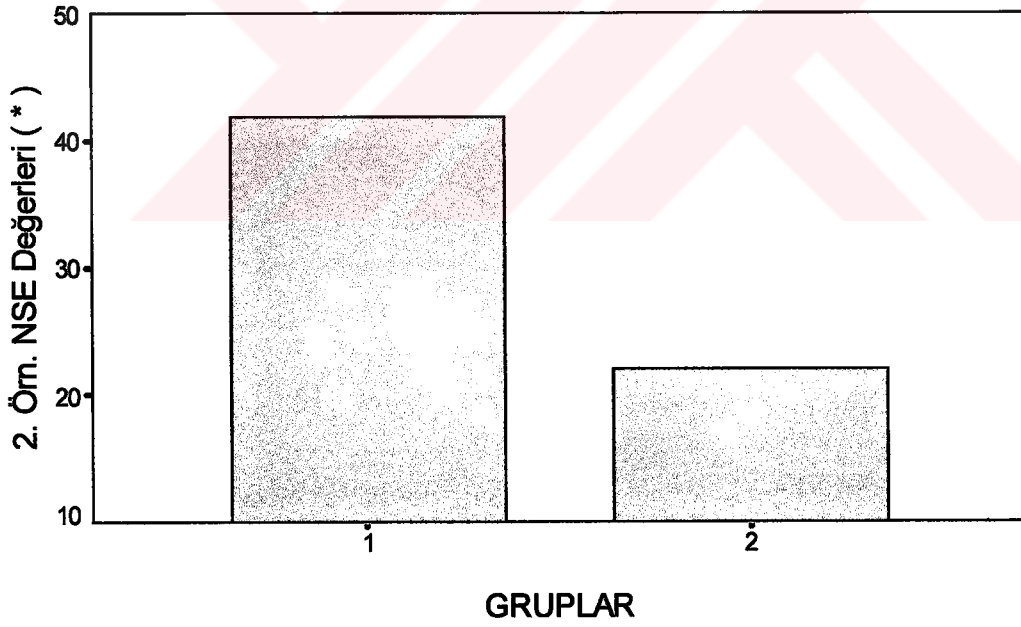
Grup 1'de (n = 35) ortalama: $42,3 \pm 28,6$ (ortanca: 38,6 [10,9-139,9]) $\mu\text{g/L}$,

Grup 2'de (n=18) ortalama: $22,1 \pm 8,0$ (ortanca: 20,6 [11,4-36,0]) $\mu\text{g/L}$ bulundu.

(Grup 1-2; z: 3,28 $p < 0,05$).



Şekil 6: Çalışma gruplarının 1. Örnek NSE değerleri (* ortalama; $\mu\text{g/L}$)



Şekil 7: Çalışma gruplarındaki 2. Örnek NSE değerleri (* ortalama; $\mu\text{g/L}$)

Aynı zamanda Grup 1'deki olguların Hipoksik İskemik Ensefalopati evresine göre ortaya çıkan NSE sonuçlarının da farklılık gösterdiği saptandı (Tablo XIV).

Tablo XIV: Grup 1'deki olguların birinci ve ikinci NSE örneklerinin ortalama \pm SD değerleri.

HİE	1.Örnek Sayısı	1. Örnek Sonucu ($\mu\text{g/L}$)	2. Örnek Sayısı	2. Örnek Sonucu ($\mu\text{g/L}$)
Evre 1	14	65,3 \pm 32,4	14	34,6 \pm 13,9
Evre 2	19	64,6 \pm 32,9	17	42,0 \pm 32,7
Evre 3	10	115,7 \pm 60,9	4	70,8 \pm 36,9

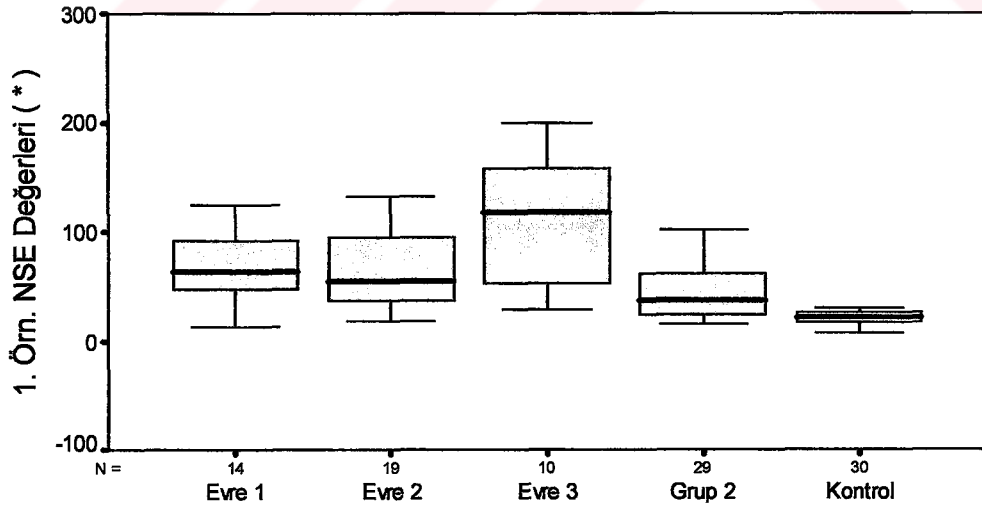
HİE'li olguların birinci örnek sonuçlarının ortalaması,

HİE Evre 1'deki olgularda 65,3 \pm 32,4 $\mu\text{g/L}$,

HİE Evre 2'deki olgularda 64,6 \pm 32,9 $\mu\text{g/L}$,

HİE Evre 3'deki olgularda 115,7 \pm 60,9 $\mu\text{g/L}$ bulundu.

Bu sonuçlara göre HİE Evre 1 ile HİE Evre 2 arasında anlamlı farklılık saptanmadı (z: 0,23 p> 0,05). HİE Evre 3'deki olguların ortalama sonucu ise, hem Evre 1 hem de Evre 2'deki olguların ortalama sonucundan anlamlı olarak yüksek bulundu. (Evre 1-3; z: 1,93 p< 0,05, Evre 2-3; z: 2,2 p< 0,05) (Şekil 8).



Çalışma grubu (Grup 1: HİE Evre1, 2, 3; Grup 2 ve Kontrol Grubu)

Şekil 8: Çalışma grubundaki olguların birinci örnekteki NSE değerleri (* ortalama; $\mu\text{g/L}$)

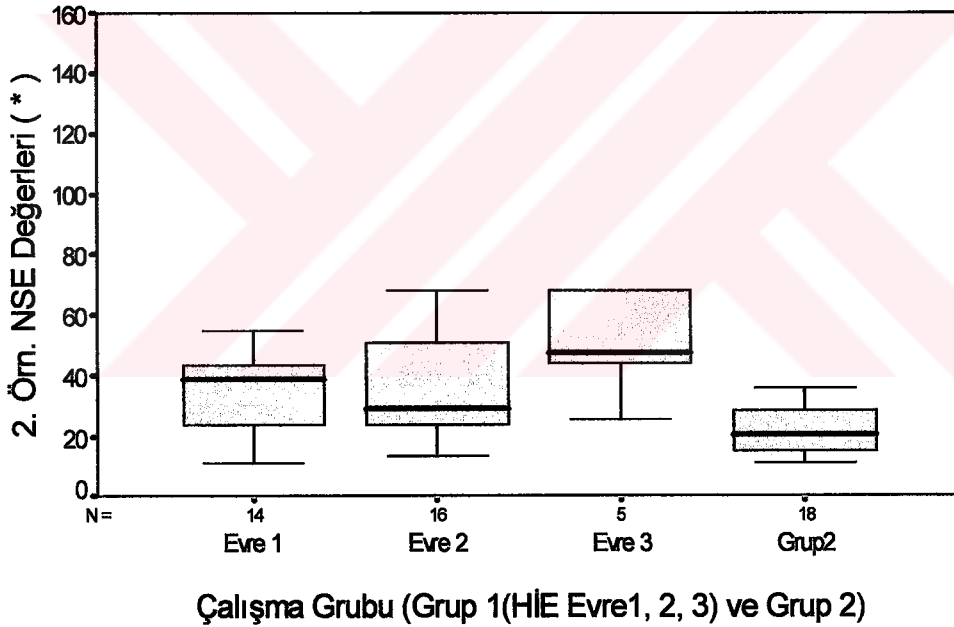
İkinci kan örnekleri, HİE Evre 1'deki olguların tamamında alındığı halde, Evre 2'deki olguların 17'sinde, Evre 3'deki olguların ise 4'ünde alınabildi. Sonuçların ortalaması;

HİE Evre 1'deki olgularda $34,6 \pm 13,9 \mu\text{g/L}$,

HİE Evre 2'deki olgularda $42,0 \pm 32,7 \mu\text{g/L}$,

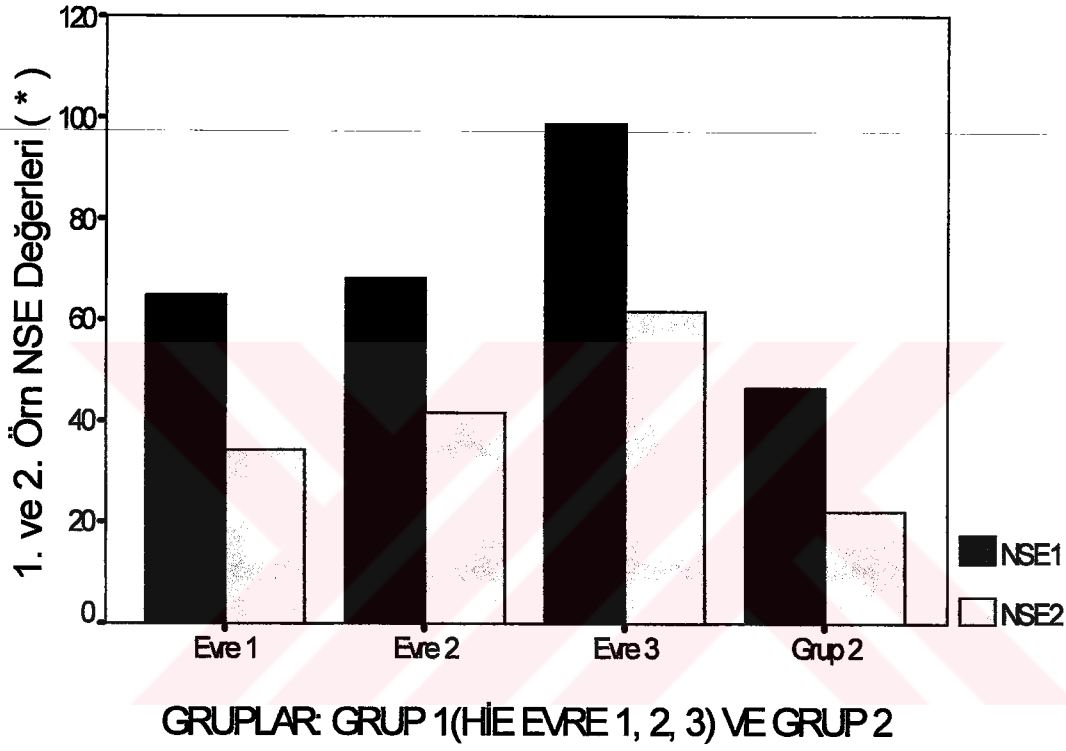
HİE Evre 3'deki olgularda $70,8 \pm 36,9 \mu\text{g/L}$ olarak bulundu.

HİE Evre 1 ve Evre 2'deki olguların ikinci örnek sonuçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($z: 0,31 p > 0,05$). Evre 3'deki olguların ikinci örnek sonuçları ile Evre 1'dekilerin sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunduğu halde ($z: 2,3 p < 0,05$), Evre 3'deki sonuçlar ile Evre 2'deki sonuçlar arasında anlamlı farklılık yoktu ($z: 2,06 p > 0,05$) (**Şekil 9**).



Şekil 9 : Çalışma grubundaki olguların ikinci örnekteki NSE değerleri (* ortalama; µg/L)

Ayrıca ikinci NSE örneği alınan tüm olgular değerlendirildiğinde; hem Grup 1'deki HİE'li olgularda hem de Grup 2'deki olgularda ikinci örnek ortalama sonuçlarının, birinci örnek sonuçlarından anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($z: 3,28 p < 0,05$) (**Şekil 10**).



Şekil 10: Olguların birinci ve ikinci NSE değerleri arasındaki farklılık (* ortalama µg/L)

Klinik Seyir:

HİE saptanan olgularda, klinik evrelerine göre gelişen HİE bulgularının yanısıra, sadece respiratuar distres bulguları saptanan 13 olgu (% 30,2) dışında, birden fazla organı ilgilendiren semptomlar gözlemlendi. Olguların büyük bir kısmında respiratuar distres bulguları ön planda iken, ikinci sıklıkta multiorgan yetmezliği (kardiovasküler, solunum, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal, hematolojik sistem tutulumunun bir arada olması) gözlemlendi. Solunum sistem bulguları Evre 1’de hakim iken, multiorgan yetmezliği Evre 2 ve Evre 3’de gözlemlendi.

Multiorgan yetmezliği gelişen olgularda (n = 17) klinik ağır seyretmiş olup, bunların 10’unda (% 59) sekel, 7’sinde (% 41) ölüm gerçekleşti.

HİE’li olgularda sistem tutulumları değerlendirildiğinde santral sinir sistemi dışında, kardiovasküler ve solunum sisteminin olaya katılımı (taşipne-bradipne-apne, taşikardi-bradikardi-aritmi) % 100 oranında saptandı. Böbreklerin % 46,7 oranında, gastrointestinal sistemin % 37,8 oranında, hemopoetik sistemin ise % 26,7 oranında olaya katıldığı belirlendi.

Grup 2’deki olgularda klinik olarak, 2 olguda polisitemi ve hiperbilirubinemi, 1 olguda kısa süreli taşipne (65 - 70 /dak) gözlemlendi. Başka sorunlar gözlenmedi.

HİE saptanan olgulardan Evre 2 ve Evre 3’deki 23 olguda (% 53,5) konvülsiyon gözlemlenmiş olup, toplam geçirdikleri konvülsiyon sayısı ortalama $3,8 \pm 3$ olarak saptandı. Evre 3’deki olguların % 50’sinde tekrarlayan sayıda (>5) konvülsiyonlar gözlemlendi.

Sonuçta, Grup 1’deki olguların 8’i (% 18,6) öldü. 22’si (% 51,2) şifa, 13’ü (% 30,2) kısmi şifa ile taburcu edildi. HİE Evre 3’deki 10 olgudan 6’sı (% 60) ve Evre 2’deki 19 olgudan 2’si (% 10,5) asfiksi nedeniyle kaybedildi. HİE Evre 1’deki 14 olgunun tümü şifa ile sonuçlandı. HİE-Evre 2’deki sağ kalan olguların 8’i (% 47,1) şifa ile taburcu olduğu halde, 9 olgunun (% 52,9) çıkış nörolojik muayeneleri patolojik idi. HİE-Evre 3’deki 6 olgu ağır asfiksi nedeniyle kaybedilirken sağ kalan 4 olgunun da fizik muayeneleri patolojik idi.

Grup 2’deki olguların tümü şifa ile taburcu edildi. Kontrol Grubundaki olguların günlük yapılan fizik muayenelerinde hiçbir olguda patolojik bulgu saptanmadı.

Hasta takibi:

Yaşayan olguların hastanede ortalama kalış süreleri, Grup 1'de $16,1 \pm 8,6$ (6-40) gün, Grup 2'de $5,1 \pm 1,4$ (3-9) gün bulunurken, Kontrol Grubunda bu değer $2,5 \pm 0,5$ (2-4) gün olarak tesbit edildi ($p < 0,001$).

Grup 1'de hayatta kalan 35 olgu içinden, 25 olgu (% 71,4) 12 ay süreyle izlenebildiği halde, 10 olgu (% 28,6) kontrole getirilmeme, göç veya başka tedavi kurumundan takip edilme nedenleriyle, ortalama $4,6 \pm 2,0$ ay (2-6 ay) süreyle izlenebildiler. Hayatta kalan olguların takibi, fizik muayene (nörolojik muayene) ve DGTT ile yapıldı. Uzun süreli takip sonucunda Grup 1'deki 24 olgu (% 68,6) normal, 11 olgu (% 31,4) sekelli olarak değerlendirildi. Sekelli olguların fizik tedavi, rehabilitasyon ve eğitim programına alınmaları planlandı. Grup 2 ve Kontrol Grubunda patolojik muayene bulgusu saptanmadı ve sekel gözlenmedi.

Sekel oranları ve sekel tipleri:

Uzun süreli takip (1 yıl) sonunda Grup 1'deki HİE'li olgular içinde 11 olguda (% 25,6) kalıcı sekel saptandı. HİE Evre 1'deki olgularda sekel gözlenmezken, Grup 2'deki yaşayan olgular içinde ($n = 17$) 7 olguda (% 41,2) sekel gelişti. HİE Evre 3'deki yaşayan olguların ($n = 4$) hepsinde sekel saptandı. Hayatta kalan tüm olgular ($n = 35$) içinde, sekel gelişen 11 olgunun hepsinde motor disfonksiyon saptanırken, buna ilaveten 5 olguda (% 14,3) santral görme kaybı, 1 olguda (% 2,9) tekrarlayan konvülsiyonların varlığı tesbit edildi. Otoakustik emisyon testiyle yapılan işitme muayenesinde hiç bir olguda patolojik bulgu saptanmadı.

Prognoza etki eden faktörler:

Olgularımızda, 5. Dakika Apgar skorunun ≤ 3 olması, HİE Evresi, HİE bulgularının ve/veya koma halinin devam süresi, toplam konvülsiyon sayısı, BBT'de yaygın hipodens alanların varlığı, birinci NSE değeri ve ikinci NSE değeri gibi parametrelerin prognoz ile ilişkisine bakıldı.

Hipoksik-İskemik Ensefalopatili olguların Apgar skorları bilinenler arasında ($n = 38$); beşinci dakika Apgar değeri ≤ 3 puan olan olguların ($n = 17$) 11'inde (% 64,7) kötü prognoz (ölüm veya sekel) gözlendiği halde, > 3 puan üstündeki skora

sahip olguların (n = 21) sadece 5'inde (% 23,8) prognoz kötü seyretti (p < 0,01). Apgar skorları bilinen tüm olguların (n = 97) beşinci dakika Apgar skorları ile prognoz arasında negatif bir korelasyon saptandı, yani Apgar skorunun düşmesiyle prognozun kötüleştiği belirlendi (p< 0,001; r: - 0,6).

Hipoksik İskemik Ensefalopati evresi ile prognoz arasındaki ilişkiye bakıldığında, HİE evresinin artmasıyla prognozun kötüleştiğine dair pozitif bir korelasyon tesbit edildi (p< 0,001; r: 0,74).

Hipoksik İskemik Ensefalopati olgular klinik durum ve prognozla ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, konvülsiyon geçirmeyen veya toplam konvülsiyon sayısı ≤ 3 olan 31 olgunun 8'inde (% 25,8), konvülsiyon sayısı > 3 olan 11 olgunun 10'unda (% 90,9) prognozun kötü seyrettiği belirlendi (p<0,001).

HİE bulguları veya koma hali ≤ 5 gün süren 26 olgunun 4'ünde (% 15,4) sekel gözlenirken, bu sürenin 5 günün üzerinde olması halinde, bu durumdaki 7 olgunun hepsinde sekel gelişti (p< 0,001). Ayrıca, multiorgan yetmezliği veya böbrek patolojisi eklenen 21 olgunun 17'sinde; bu durum gelişmeyen 23 olgunun 8'inde kötü prognoz gözlemlendi (p<0,05).

Yedinci günden sonra BBT çekilen 20 olgu içinde, HİE Evre 1'deki 3 olgunun BBT'lerinde hafif hipoksik değişiklikler saptanırken, 17 olguda yaygın hipodens alanların varlığı saptandı. Bu 17 olgunun 11'inde (% 65) sekel gözlemlendi. Bu konuda olgu sayısı az olduğu için karşılaştırma yapılmadı.

Tüm yukarıdaki bulgulara ilaveten, NSE birinci örnek ve ikinci örnek sonuçlarının prognoza etkisini belirlemek için, sonuçlar ile prognoz arasındaki korelasyona bakıldı.

Tüm olgular (n = 102) değerlendirmeye alındığında NSE birinci ve ikinci örnek sonuçları ile kötü prognoz arasında orta derecede pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (p_(1. Örnek) < 0,001; r: 0,52 ve p_(2. Örnek) < 0,001; r: 0,58).

Ayrıca, tüm olgular içinde, birinci örnek sonuçları $\geq 103,4$ $\mu\text{g/L}$ olan bütün olguların HİE tanısı almış olduğu saptandı. Birinci örnek sonuçları $\geq 127,2$ $\mu\text{g/L}$ olarak bulunan olgularda (HİE Evre 2: 1 olgu, HİE Evre 3: 5 olgu) prognoz kötü seyretti ve bunların tümünde sekel veya ölüm gözlemlendi. Birinci NSE örneğinde 19,2 $\mu\text{g/L}$ altındaki değere sahip olgularda ise sekel veya ölüm hiç gözlenmedi.

Prognoz tayininde ikinci örnek sonuçlarının da önemli olduğu belirlendi. İkinci kan örneklerinde $\geq 63,9$ $\mu\text{g/L}$ bir değere sahip olan olguların (HİE Evre 2: 4 olgu, Evre 3: 2 olgu) hepsinde prognozun kötü seyretmiş olduğu saptandı ve bunların tümünde sekel veya ölüm gözlemlendi. Aksine, $\leq 15,5$ $\mu\text{g/L}$ değere sahip olgularda ise prognozun iyi olduğu belirlendi.

NSE'nin Duyarlılık ve Özgüllüğü:

Fizik muayenesi normal olarak değerlendirilen kontrol grubunda, ortanca değer 21,0 (7,2 - 29,7) $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiş, "cut off" değeri olarak kontrol grubundaki en üst değer olan 29,7 ($\cong 30$) $\mu\text{g/L}$ değeri kabul edilmiştir. Buna göre 102 olguluk çalışma grubunda, NSE'nin HİE tanısındaki duyarlılığı % 84, özgüllüğü % 71 (pozitif prediktif değer: % 68; negatif prediktif değer % 86) olarak tesbit edildi. Aynı "cut off" değeri alındığında NSE'nin kötü prognozu belirlemedeki duyarlılığı % 89, özgüllüğü % 57 (pozitif prediktif değer: % 32, negatif prediktif değer % 96) olarak bulundu.

OLGULARIN DÖKÜMÜ



OLGULARIN DÖKÜMÜ

Tablo XV: Grup 1'deki olguların ve bazı özelliklerinin dökümü (Gestasyon yaşı hafta, Doğum Ağırlığı gr., NSE değerleri µg/L olarak verilmiştir)

Olgu (Soyadı)	Prot. No.	Doğum Tarihi	Cins	Gestasyon Yaşı	Doğum Ağırlığı	1. dak. Apgar Skoru	5. dak. Apgar Skoru	HIE Evresi	NSE 1. Öm. Sonucu	NSE 2. Öm. Sonucu	Sonuç
1) E	3642	20.05.1996	E	39	3000	3	5	2	20,69	13,38	Sağlıklı
2) B	3611	16.05.1996	E	39	3400	-	-	1	13,62	12,50	Sağlıklı
3) Ö	12730	03.06.1996	E	41	4830	0	3	2	73,63	32,36	Sağlıklı
4) K	5559	28.07.1996	E	40	2200	2	3	2	47,16	,	Öldü
5) Y	5830	08.08.1996	K	39	2400	-	-	1	19,69	15,54	Sağlıklı
6) D	5831	08.08.1996	E	43	3760	0	3	3	28,48	,	Öldü
7) A	6597	12.09.1996	E	38	3000	3	5	2	33,41	14,65	Sağlıklı
8) K	6602	12.09.1996	E	41	3650	3	4	2	19,02	16,55	Sekelli
9) V	7679	04.11.1996	K	38	2140	0	3	2	82,61	26,60	Sekelli
10) P	7694	27.12.1996	E	39	2850	3	5	1	28,72	10,99	Sağlıklı
11) İ	9038	04.01.1997	E	38	3500	-	-	2	52,68	,	Öldü
12) D	9199	08.01.1997	E	38	2850	3	5	2	28,72	22,30	Sağlıklı
13) D	9144	08.01.1997	E	38	2350	1	3	2	101,74	25,36	Sağlıklı
14) G	10643	10.03.1997	K	43	3500	2	3	3	49,80	43,84	Sekelli
15) Y	10865	18.03.1997	K	41	3200	0	3	1	47,50	47,86	Sağlıklı
16) E	10868	21.03.1997	K	38	2500	3	5	1	100,62	38,60	Sağlıklı
17) Ş	11511	14.04.1997	K	39	3450	2	3	1	103,39	24,00	Sağlıklı
18) Ç	11649	25.04.1997	E	40	3210	3	5	1	66,01	38,56	Sağlıklı
19) A	11911	02.05.1997	E	40	2370	0	5	2	132,62	139,91	Sekelli
20) G	11956	03.05.1997	E	39	1750	2	3	3	107,82	,	Öldü
21) G	12028	05.05.1997	K	40	3140	2	5	1	92,31	54,79	Sağlıklı
22) Ç	12195	10.05.1997	E	40	3500	3	5	1	73,20	48,05	Sağlıklı
23) K	13004	11.06.1997	E	40	2380	3	5	1	125,55	40,85	Sağlıklı
24) Ö	13032	12.06.1997	K	39	3150	4	5	2	40,29	28,44	Sekelli
25) Ö	13572	30.06.1997	K	43	3450	0	3	2	55,20	28,60	Sağlıklı
26) D	13960	16.07.1997	E	40	4360	0	3	3	88,85	47,27	Sekelli
27) E	14052	21.07.1997	K	38	2900	4	5	1	55,28	38,88	Sağlıklı

28)	A	15073	06.09.1997	K	38	2940	0	3	3	127,19	123,68	Sekelli
29)	T	15382	19.09.1997	E	40	3860	0	3	3	158,73	,	Öldü
30)	S	15517	09.10.1997	K	43	3400	-	-	3	142,27	,	Öldü
31)	K	15929	12.10.1997	E	40	2500	3	5	2	91,89	63,90	Sekelli
32)	G	16177	22.10.1997	E	39	3300	2	5	2	102,24	92,00	Sekelli
33)	A	16251	24.10.1997	E	39	3470	1	3	3	200,00	68,22	Sekelli
34)	G	17537	31.10.1997	K	43	3200	-	-	3	200,00	,	Öldü
35)	S	16363	02.11.1997	E	39	3200	2	3	2	53,31	68,00	Sekelli
36)	K	16673	10.11.1997	K	38	2500	3	3	3	53,79	,	Öldü
37)	S	17197	03.12.1997	E	38	3130	1	5	1	60,55	40,43	Saglık
38)	K	17608	23.12.1997	E	42	3480	3	5	1	67,00	43,56	Saglık
39)	T	17677	24.12.1997	E	43	3300	1	2	2	96,76	38,01	Saglık
40)	Ş	17682	25.12.1997	E	40	2790	3	5	2	63,09	32,00	Saglık
41)	G	17689	26.12.1997	K	40	4000	3	5	1	60,60	30,20	Saglık
42)	A	18458	01.02.1998	E	38	2750	3	5	2	100,00	30,00	Saglık
43)	G	21803	27.06.1998	E	39	3500	2	5	2	31,64	42,00	Saglık

Tablo XVI: Grup 2'deki olguların ve bazı özelliklerinin dökümü (Gestasyon yaşı hafta, Doğum Ağırlığı gr., NSE değerleri µg/L olarak verilmiştir).

Olgu (Soyadı)	Prof. No.	D. Tarihi	Cins	Gestasyon Yaşı	D. Ağırlığı	1. dak Appar Skoru	5. dak. Appar Skoru	1. Öm. NSE sonuçları	2. Öm. NSE sonuçları	Sonuç
1) A	474	15.01.1996	K	39	2000	3	7	28,00	,	Sağlıklı
2) K	4149	06.06.1996	E	38	2600	5	7	36,77	27,97	"
3) S	4200	08.06.1996	K	40	2600	3	9	19,23	15,46	"
4) K	4811	30.06.1996	K	38	3000	5	9	26,33	11,44	"
5) Ö	5015	06.07.1996	E	40	3400	8	9	21,52	18,24	"
6) B	5046	08.07.1996	E	40	3500	8	9	15,48	,	"
7) Y	5137	13.07.1996	E	40	3060	4	8	25,51	,	"
8) Y	19306	23.07.1996	E	41	3300	7	9	21,12	,	"
9) K	5546	28.07.1996	E	41	3300	8	9	24,63	20,22	"
10) G	5805	07.08.1996	K	40	3600	7	9	61,77	29,44	"
11) Ç	7205	11.10.1996	E	39	3650	8	9	22,55	,	"
12) B	7682	04.11.1996	K	39	2550	8	9	19,73	20,89	"
13) I	7685	04.11.1996	K	39	3350	8	9	77,43	12,54	"
14) K	11286	22.04.1997	E	39	3200	7	9	42,07	22,20	"
15) Ş	11627	19.04.1997	E	40	3250	8	9	43,71	,	"
16) K	9259	06.05.1997	K	40	3500	9	10	24,24	23,45	"
17) Ö	12236	13.05.1997	E	39	3100	9	10	40,00	12,00	"
18) Ç	7421	13.05.1997	K	39	3500	9	9	62,56	28,32	"
19) K	7422	13.05.1997	K	40	3800	8	9	34,43	19,71	"
20) D	16966	19.06.1997	E	39	2350	8	9	71,98	,	"
21) K	13401	25.06.1997	K	40	3450	6	9	39,05	,	"
22) F	14888	29.08.1997	K	39	1960	5	7	102,82	36,00	"
23) E	16544	08.11.1997	E	41	2920	7	9	82,67	32,20	"
24) B	7929	19.11.1997	E	38	2950	6	9	76,10	,	"
25) A	16829	20.11.1997	E	40	3700	8	9	31,15	,	"
26) K	17656	25.12.1997	E	39	4000	8	9	19,73	,	"
27) G		25.12.1997	K	40	4000	5	7	39,93	19,71	"
28) G	17661	24.12.1997	K	39	3590	8	9	81,79	32,60	"
29) G	19665	21.03.1998	E	41	4140	6	8	39,93	15,42	"

Tablo XVII: Kontrol Grubunun bazı özelliklerinin dökümü (Gestasyon yaşı hafta, Doğum Ağırlığı gr, NSE değerleri µg/L olarak verilmiştir).

Olgu (Soyadı)	Prot. No.	D. Tarihi	Cins	Gestasyon Yaşı	D. Ağırlığı	1. dak. Apgar Skoru	5. dak. Apgar Skoru	1. Öm. NSE Sonuçları	Sonuç
1) Ö	,	02.01.1996	K	40	3600	9	10	19,19	"
2) B	8326	03.01.1996	E	41	4400	9	10	17,34	"
3) Ş	7711	13.02.1996	K	38	3400	8	9	28,23	"
4) S	,	28.03.1996	K	40	3800	8	9	27,65	"
5) B	6963	20.09.1996	K	40	3500	9	10	26,49	"
6) K	7178	10.10.1996	E	41	3300	9	10	28,20	"
7) H	7263	11.10.1996	E	39	3900	8	9	16,08	"
8) B	,	22.10.1996	K	39	2550	8	9	19,73	"
9) B	7648	27.10.1996	K	38	2590	8	10	25,26	"
10) K	8073	20.11.1996	K	38	2750	8	9	15,68	"
11) S	,	20.11.1996	E	39	3200	8	9	16,64	"
12) G	,	23.11.1996	K	40	3500	8	9	29,66	"
13) P	8321	02.12.1996	K	40	3200	8	9	16,94	"
14) B	7646	04.12.1996	E	40	3200	8	9	16,05	"
15) Ö	8326	07.12.1996	K	40	3700	8	9	23,42	"
16) D	8846	25.12.1996	K	40	3200	8	10	25,82	"
17) Y	,	28.12.1996	E	38	3800	8	9	20,02	"
18) S	8407	28.12.1996	K	38	3550	8	9	23,03	"
19) Ö	,	28.12.1996	E	39	3600	8	9	23,92	"
20) D	,	27.12.1996	E	40	3750	9	10	18,30	"
21) B	,	01.01.1997	K	40	3900	8	9	22,01	"
22) K	,	02.01.1997	E	38	2500	8	9	25,97	"
23) Ö	,	03.01.1997	E	40	3500	9	10	19,78	"
24) K	6195	08.01.1997	K	39	3500	8	9	7,21	"
25) K	9380	19.01.1997	E	40	3600	8	9	19,62	"
26) A	9778	14.07.1997	K	40	3500	8	9	22,00	"
27) K	16822	18.11.1997	K	40	3600	8	9	24,93	"
28) H	19173	02.03.1998	K	38	3500	8	9	11,82	"
29) E	20288	19.04.1998	K	38	3000	8	9	24,48	"
30) K	19666	21.03.1998	E	40	4000	8	10	15,42	"

Not: Yukarıdaki tablolarda Edirne Devlet Hastanesinden çalışmaya alınmış olan olguların protokol numaraları verilmiştir.

TARTIŞMA:

Nöron spesifik enolaz (NSE), beyin hasarının iyi bir göstergesi olup, serebrovasküler olaylara bağlı felç (stroke), kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit, koma veya perinatal asfiksi sonrasında gelişen hipoksi-iskemik ensefalopati gibi beyini etkileyen bir çok hastalıkta arttığı, beyindeki hasarın ve klinik durumun şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle, bu tür hastalıkların tanı ve prognoz tayini için kullanılmaktadır.^{7-11, 63, 107-110, 118-120} Bu çalışmada, NSE'nin perinatal asfiksidedeki tanı ve prognoz açısından değeri araştırılmıştır.

NSE, santral sinir sistemini ilgilendiren olaylarda öncelikle BOS'da artış göstermekte, daha sonra kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla seruma geçmektedir. Bu nedenle hem BOS hem de serumdan çalışılabilir.^{11, 107, 110, 114}

NSE enzimi, santral sinir sistemi dışında, periferik nöronlar, endokrin bezler, lenfositler, eritrositler ve trombositlerde de bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda serum örneklerinin yanlış pozitifliklere neden olabileceği; bu nedenle BOS'dan alınan örneklerin daha anlamlı olduğu belirtilmektedir.⁸ Bir kısım çalışmada da serumdaki düzeylerin her zaman BOS düzeyleri ile paralel olmadığı gösterilmiştir.^{7, 9, 118, 120} Bununla birlikte serum örnekleriyle yapılan bir çok çalışmada serum NSE düzeylerinin tanı ve prognozda kullanılabileceği bildirilmektedir.^{10, 11, 62, 63, 107, 114} Ayrıca serum örnekleriyle çalışmak daha pratik ve BOS incelemesine göre daha az risklidir. Üstelik, rahatlıkla seri takipler yapılabileceği için daha avantajlıdır. Bu sebeple, bu çalışmada da serum örnekleri tercih edilmiştir.

NSE ölçümünde, farklı çalışmalarda "radioimmunoassay (RIA)" veya "enzym-immunoassay (EIA)" yöntemi kullanılmış, NSE enzim düzeyinin, hasar sonrasında 18 saat ile 4 gün arasında yüksek seyrettiği, daha sonra yavaşça düşüş gösterdiği saptanmıştır.^{7, 8, 11} Schaarschmidt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise serebrovasküler olaylara bağlı felç durumlarında, kandaki NSE artışının üç dönemde olduğu; birinci artışın ilk günde birkaç saatte, ikinci artışın 24-72 saatte, üçüncü artışın yaklaşık olarak 48 saat ile birkaç günlük bir sürede gözlemlendiği belirtilmiştir.¹⁰

Inoue ve arkadaşları bakteriyel menenjitli olgularda bu enzim düzeyinin beyin-omurilik sıvısında, olayın başlangıcından 2 ile 10 gün arasında yüksek seyrettiğini belirlemişlerdir.¹⁰⁹ De Giorgio ve arkadaşları status epileptikuslu hastalarda NSE serum düzeylerinde, nöbetten 24 - 48 saat sonrasında, normal ve statusta olmayan epileptik kontrol gruplarına göre anlamlı yükseklik saptamışlar ve status epileptikuslu hastalarda NSE'nin in vivo bir marker olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹¹⁰ Horn ve arkadaşları, gerbil adı verilen bir tür kemirgen hayvanlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada, 69 gerbilde bilateral karotis arter oklüzyonu ile 5 dakika (grup 1) ve 15 dakika (grup 2) süreyle asfiksi oluşturmuş ve enzim immunoassay ile serum NSE değerlerinin, postasfiksiyel reperfüzyon döneminde grup 1'de 24 saatte; grup 2'de 4 saatte yükseldiğini saptamışlar ve NSE düzeylerinin asfiksinin şiddetine ve süresine bağımlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir.⁶² Farklı çalışmalarda örnek alınması için genelde ilk 72 saat seçilmiştir.^{7-9, 62, 114, 119}

Baziel ve arkadaşlarının 7 ay - 66 yaş grubundaki 937 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada BOS NSE düzeylerinin yaşa paralel olarak artış gösterdiği belirtilmektedir.¹⁰⁶ Ancak bu çalışma yenidoğan bebekleri kapsamamaktadır. Inoue ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yenidoğan bebeklerde bu enzim düzeyinin daha büyük yaştaki çocuklara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir.¹¹⁷ Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kontrol gruplarındaki serum-NSE ortalama düzeyi 4,5-8,11 ng/mL arasında değişen değerlerde bulunmuştur;^{7, 10, 63, 110} komalı çocuklarda yapılan bir çalışmada ise nörolojik veya metabolik hastalığı bulunmayan çocuklardan oluşan kontrol grubunda serum NSE düzeyi <12,4 ng/mL olarak saptanmıştır.¹¹ Çalışmamızdaki Kontrol Grubunun ortalama değeri 21 ± 5 (ortanca: 21 (7,2-29,7)) µg/L* olarak belirlenmiştir

Perinatal asfiksi ile ilgili olarak, Garcia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BOS örnekleri 12 ve 72 saatlerde alınmış, ensefalopatisiz grupta 12. saatte 13,9 ± 1,57 ng/mL; 72. saatte 10,6 ± 1,58 ng/mL değerler saptamıştır. Evre 1'deki olguların değerleri bu değerlere yakın bulunmuştur. Aynı çalışmada 2 ve 3. Evrelerdeki HİE olgularındaki NSE düzeyleri, Evre 1 ve kontrol grubuna (ensefalopatisiz olgular) göre anlamlı bir derecede yüksek olarak saptanmıştır. HİE

* µg/L = ng/mL

Evre 2 ve Evre 3'deki olguların değerleri 12. saatte sırasıyla $43,6 \pm 7,4$, 149 ± 48 ng/mL bulunurken, 72. saatte $26,2 \pm 5,2$, $168 \pm 15,6$ ng/mL olarak belirlenmiştir.⁸

Thornberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise BOS örnekleri ilk 2-32 saatte, serum örnekleri 2-64 saatte alınmış, kontrol grubundaki bebeklerde BOS'daki ortalama değer $10,0$ ($5,7-20$), HİE'li grupta ise $25,4$ ($9-200$) $\mu\text{g/L}$ bulunmuştur ($p < 0,001$). Serum örnekleri, hafif HİE ve orta dereceli HİE'li olgularda BOS değerlerine korelasyon gösterdiği halde ağır HİE'deki olguların değerlerinden düşük çıkmıştır. Aynı çalışmada ağır HİE olgularındaki BOS değerleri (185 ($49-200$) $\mu\text{g/L}$), orta dereceli HİE'li olguların değerlerinden ($34,5$ ($12-114$) $\mu\text{g/L}$) ve hafif HİE olgularının değerlerinden ($17,2$ ($9-43$) $\mu\text{g/L}$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁹

Dayioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; HİE tanısı almış 32 olguda, yaşamlarının 72. saatinde BOS örneği alınmış ve bunlardaki prognozun değerlendirilmesinde BOS NSE düzeylerinin önemi araştırılmıştır. En yüksek BOS NSE düzeyi, evre 3 asfiksili olgularda ($77,89 \pm 22,55$ ng/ml) saptanmış ve evre 2 asfiksili olguların sonuçları ($45,05 \pm 21,04$ ng/ml) evre 1'deki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada, sekelsiz taburcu edilen olguların sonuçları ($35,03 \pm 13,10$ ng/ml) ile sekel gelişen veya ölen olguların sonuçları ($78,98 \pm 22,78$ ng/ml) arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır. Yaşayan olguların birinci aylarında yapılan nörolojik muayeneleri sonucunda da sekel gelişen olguların BOS NSE düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiş, bu sonuçlara göre BOS NSE düzeylerinin prognozun belirlenmesinde değerli bir markır olduğu vurgulanmıştır.¹²¹

Çalışmamızda, birinci örnek alma zamanı 4-52 saat, ikinci örnek alma zamanı 5-7 gün olup, HİE'li olgularda ilk günlerde alınan örneklerdeki değerlerin en yüksek değerler olduğu, bu yüksekliğin 5-7 gün arasında alınan örneklerde azaldığı, fakat tamamen normale inmediği saptanmıştır. Bu nedenle NSE tayini erken tanıya olanak vermektedir. İlk alınan örnek sonuçlarına göre; diğer çalışmalara benzer olarak, Hipoksik İskemik Ensefalopatili olguların NSE değerlerinin ortalaması, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca hipoksi-iskemik ensefalopati evresi ile NSE değerlerinin her iki örnekte de orta derecede pozitif bir korelasyon gösterdiği gözlenmiştir ($p_1, \hat{\sigma}_m < 0,05$; $r: 0,38$. $p_2, \hat{\sigma}_m < 0,05$; $r: 0,34$).

Bazı çalışmalarda mekonyumlu amniotik sıvı, perinatal asfiksi için bir markır olarak kabul edilmektedir ve risk faktörü olarak alınmaktadır.^{1, 2, 13, 18, 56, 57} Bu çalışmada Grup 1 ve Grup 2'deki mekonyumlu amniotik sıvıya sahip olan olgular (n=49) seçildiğinde bunların 20'sinde (%40,8) HİE geliştiği belirlenmiştir. İlginç olarak Grup 2'deki mekonyumlu amniotik sıvıya sahip olgularda antepartum ve intrapartum risk faktörleri olmasına rağmen HİE gelişmemiştir. Amniotik sıvıda mekonyum bulunan gruptaki NSE düzeyleri birinci kan örneklerinde $42,0 \pm 24,0$ (ortanca: 36,8 [15,5-102,8]) $\mu\text{g/L}$, ikinci kan örneklerinde $22,1 \pm 8,0$ (ortanca: 20,6 [11,4-36,0]) $\mu\text{g/L}$ bulunmuştur. Bu grupta ilk 72 saatte alınan birinci kan örneklerinin sonuçları, kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, HİE'li olguların sonuçlarından düşüktür. 5-8 günde alınan ikinci kan örneklerinde bu değerlerin düştüğü görülmektedir. Bu sonuçlar NSE yüksek saptanan olgularda da beyin hasarının başlamış olduğu fakat gerek asfiktik uyarının şiddetinin ve süresinin az olması nedeniyle HİE gelişmediği sonucunu düşündürülebilir. Diğer bir yorum da bu sonuçların hatalı pozitif sonuçlar olabileceğidir. Bu konuda kesin bir yorum yapabilmek için bu olguların uzun süreli takipte nöromotor ve mental gelişimini de inceleyen daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazı çalışmalarda BOS'ta NSE düzeyleri ile glutamat, S-100 proteini, MBP gibi parametrelerde ilişkisine de bakılmıştır. Garcia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada asfiktik bebeklerde hem NSE, hem de MBP seviyelerinde yükseklik saptanmış, NSE'nin erken dönemde (ilk 12 saat) daha doğru bir gösterge olduğu vurgulanmıştır.⁸ Thornberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise BOS glutamat ve NSE seviyelerinin asfiktik bebeklerde yüksek oldukları halde birbirleriyle korelasyon göstermedikleri bulunmuş ve bu sonucun, bu iki maddenin salınma zamanlarının farklılığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.⁹ Persson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise iskemik beyin felçindeki olgularda, BOS ve serum S-100 proteini ve NSE düzeyleri incelenmiş ve ikisinin de iyi bir korelasyonla beyin hasarının derecesini gösteren parametreler olduğu saptanmıştır.⁷

Perinatal asfiksi tanısında; umbilikal kan pH'ının $\leq 7,0$ olması, Apgar skorunun 5. dakikanın üzerinde ≤ 3 olarak seyretmesi, HİE bulgularının saptanması ve multiorgan disfonksiyonunun bulunması tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir.

Ancak bir çok araştırmacı, bu sayılan kriterlerin içinden 2 kriterin bulunmasını yeterli görmektedir.^{5, 6} özellikle Apgar skorlamasının bazı durumlarda da yanıtıcı olarak düşük çıkabildiği için ve çoğu kez hekimler tarafında retrospektif olarak uygulandığından güvenilirliği azalmıştır. Buna rağmen kolay bir skorlama yöntemi olduğu için halen kullanılmaktadır.^{4, 5} Grup 1'deki olgularımızda, asfiksi tanısı 5. dakika Apgar skorunun ≤ 5 'nin altında olması ve/veya resssitasyon uygulanmış olması, HİE klinik bulgularının bulunması ile konulmuştur.

Perinatal asfikside uzun dönemli prognozu belirlemek için fetal izlem ve kan gazları, Apgar skorları (5, 10, 15, 20. dk), HİE evresi, konvülsiyon sayısı, intrakranial basındaki artışım izlenmesi, radyolojik yöntemler (US, BBT, MRI gibi) ve bazı biyokimyasal parametrelere (glutamat, laktat, hipoksantin, ürik asit, CPK-BB, NSE gibi) bakılmaktadır.^{1, 4, 5, 13, 20, 75} Bu çalışmada 5. dak Apgar skorunun ≤ 3 olması, HİE evresinin 2 ve 3 olması, konvülsiyon sayısının > 3 olması, ensefalopati (koma) süresinin 5 günü aşması gibi durumların diğer çalışmalara benzer olarak prognozu kötü yönde etkilediği tesbit edildi. Ayrıca NSE sonuçlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu da gösterildi. Perinatal asfiksili term bebekler ve koma sonrasında gelişen ensefalopatili olgular üzerinde yapılan çalışmalarda BOS ve/veya serum örneklerinde yüksek NSE değerleri gösterenlerde klinik durumun ve hem yakın hem de uzak dönemdeki prognozun kötü seyrettiği ortaya konmuştur.^{8-10, 107}

Schaarschmidt ve arkadaşlarının serebrovasküler bir hastalığı olan olgularda yaptıkları çalışmada, ilk 24 saatte serumdaki NSE düzeyi 30 ng/mL altında saptanan hastaların nörolojik fonksiyonların tamamen düzeldiği; buna karşın 120 ng/mL üzerindeki bir değere sahip olguların tümünün öldüğü saptanmıştır. Aynı alışmada NSE'nin prognoz tayininde nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinden daha erken, CPK-BB enzim tayininden daha iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır.¹⁰

Fogel ve arkadaşları, kardiyak arrest sonrası koma gelişen 43 olguda NSE düzeylerine bakmışlar ve ölümle sonuçlanan olgularda NSE düzeylerinin 33-85 ng/mL arasında seyrettiğini ve NSE'nin prognoz tayinindeki özgüllüğünün cut off değer > 33 ng/mL alındığı taktirde % 100 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada beyin hasarının tanısındaki duyarlılık % 80 olarak bulunmuştur.¹⁰⁷

Perinatal asfiksili term bebeklerde, Garcia ve arkadaşları HİE evre 2 ve evre 3'de NSE değerlerini çok yüksek saptamışlar ve paralel olarak bir yıllık takipde, bu olgularda prognozun kötü seyrettiğini göstermişlerdir. Prognoz tayininde doğum sonrası 12 saatte örnek alınanlarda, cut off değeri 25 ng/mL kabul edilmiş ve duyarlılık % 86, özgüllük % 90 bulunmuştur. 72. saatte örnek alınanlarda ise cut off değeri 35 ng/mL kabul edilmiş ve duyarlılık % 57, özgüllük % 97 olarak saptanmıştır.⁸ Thornberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BOS NSE düzeylerinin serebral fonksiyon monitorizasyon sonuçlarıyla uyumlu olduğu ve prognozda önemli yeri olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada orta dereceli HİE bulunan iki bebekte 96 ve 114 µg/L değerler saptanmış ve bunların ikisinde de ağır nörolojik sekel gözlenmiştir. Ağır HİE grubundaki bir bebek dışındaki tüm olgularda NSE değerleri yüksek bulunmuş ve olguların tümünde prognoz kötü seyretmiştir.⁹

Miadında doğan asfiktik bebeklerde ölüm oranının % 10-20 olduğu, yaşayan olguların % 20-45'inde sekel geliştiği belirtilmektedir.¹ Bu çalışmada, HİE'li 43 olgunun 8'inde (% 18,6) ölüm, 11'inde (% 23,6) sekel tesbit edilmiştir.

Bu çalışmada, birinci kan örneklerinde NSE değeri $\geq 103,4$ µg/L bulunan tüm olgularda HİE tanısının konmuş olduğu belirlendi. Ayrıca birinci örnek sonucunda $\geq 127,2$ µg/L, ikinci örnek sonucunda $\geq 63,9$ µg/L bir değere sahip olan olguların hepsi HİE Evre 2 veya 3 olarak değerlendirilmiş olup, bunların tümünde sekel veya ölüm gözlendi. Birinci NSE örneğinde $<19,2$ µg/L, ikinci kan örneğinde $\leq 15,5$ µg/L değere sahip tüm olgularda ise prognozun iyi olduğu belirlendi.

Tüm çalışma grubunda (n = 102) "cut off" değeri olarak kontrol grubundaki en üst değer olan 29,7 ($\cong 30$) µg/L değeri kabul edildi. Buna göre, NSE'nin HİE tanısındaki duyarlılığı % 84, özgüllüğü % 71 (pozitif prediktif değer: % 68, negatif prediktif değer % 86) olarak tesbit edildi. Aynı "cut off" değeri alındığında NSE'nin kötü prognozu belirlemedeki duyarlılığı % 89, özgüllüğü % 57 (pozitif prediktif değer: % 32, negatif prediktif değer % 96) olarak bulundu.

Sonuç olarak, NSE'nin yüksek değerleri hipoksik iskemik ensefalopati tanı ve prognozunda kullanılabilecek bir parametre olup, tekralanan örneklerde de yüksek seyretmesi patolojik durumun devam ettiğinin bir göstergesi olabilir ve kötü prognoz işareti olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada NSE'nin perinatal asfiksi tanı ve prognozunda yol gösterici, iyi bir parametre olduğu, erken tanı ve prognoz tayini için kullanılabileceği saptanmıştır.

Cut off değeri olarak kontrol grubundaki en üst değer olan 30 µg/L alındığında, NSE'nin 102 olguda yapılan çalışmada asfiksi tanısı için duyarlılığı % 84, özgüllüğü % 71 iken, prognoz tayininde duyarlılık % 89, özgüllük % 57 olarak bulunmuştur. Birinci örnek sonuçlarında $\geq 127,2$ µg/L, ikinci örnek sonuçlarında $\geq 63,9$ µg/L bulunan tüm olgularda prognozun kötü seyretmiş ve bunlarda sekel veya ölüm gerçekleşmiştir. Aksine birinci kan örneklerinde 19,2 µg/L altında değere sahip olan olguların hepsinde prognoz iyi seyretmiştir. Buna göre, cut off değeri yükseldikçe özgüllük artmaktadır.

Çalışmamızda birinci örnek alma zamanı olarak ilk 72 saat seçilmiş olup, HİE'li olgularda ilk günlerde alınan değerlerin en yüksek değerler olup, bu yüksekliğin 5-7 gün arasında alınan örneklerde azalmış olduğu, fakat tamamen normale inmediği gözlenmiştir. Bu nedenle NSE tayini erken tanıya olanak vermektedir.

Perinatal asfiksili olgularda, prognoz tayini, erken dönemde uygulanacak stratejiyi belirlemek açısından önemlidir. Bu konuda NSE'nin önemi artmaktadır. Bu çalışmada NSE'nin yanısıra, 5. dakika Apgar değerlerinin ≤ 3 olması, hastalarda ağır HİE bulgularının bulunması, toplam konvülsiyon sayısının 3'ün üstünde olması ve multiorgan tutulumu saptanmasının da prognozu kötü yönde etkilediği saptanmıştır.

Çalışmamızda HİE'li 43 olgunun 8'inde (% 18,6) ölüm, 11'inde (% 23,6) sekel geliştiği tesbit edilmiştir. Bu rakamlar olayın boyutunun büyük olduğunu göstermektedir. Ayrıca daha önce yaptığımız bir çalışmada yenidoğan servisinde yatan hastalarımızın % 11'inin asfiksi nedeniyle yatırıldığı saptanmıştır.¹²² Bu rakamlar asfiksiniin bölgemizde büyük bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Üstelik HİE'li olguların % 83,7'si çevre hastanelerde doğduktan sonra fakültemize sevk edilmiştir. Bu sonuç çevre hastanelerde acil yardımda yeterli ekipmanın olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca olgularımızda intrapartum sebeplerin ön planda olduğu ve

bunlardan da uzamış travayın en sık rastlanan prenatal risk faktörlerinden biri olduğu bulunmuştur. Buradan yola çıkarak çevre hastanelerde yeterli ekipmanın temini ve sezeryan endikasyonunun zamanında konması önemlidir. Bu konuda, doğumun yardımcı ebeler tarafından değil de özellikle bir uzman doktor tarafından yönlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda gebelik takibi ve sosyoekonomik durumun belirgin risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, olgu grubumuzun bölgemizde doğan tüm bebekleri kapsamadığı için ortaya çıkmış olabilir. Perinatal risk faktörlerinin belirlenmesi için geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Bununla birlikte her ne kadar çalışmamızda risk faktörü olarak gözükme de gebelik takibi önemli bir konudur ve burada, hem birinci basamak sağlık kurumlarına hem de jinekologlara iş düşmektedir.

Sonuç olarak perinatal asfiksi yenidoğan dönemindeki ölüm oranını ve gelecekteki sekel oranlarını arttırmaktadır. Perinatal asfiksini azaltılabilmesi için hem halk hem de tüm sağlık personeli bu konuda ve ilk yardım konusunda eğitime tabi tutulmalı, hastanelerimizin acil tedaviyi yerine getirebilecek düzeyde teknik ve personel açısından takviye edilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Nöron spesifik enolaz enzimi, beyin hasarını ilgilendiren serebrovasküler olaylar, koma, ensefalit, kafa travması ve perinatal asfiksi gibi durumlarda artmakta ve bu hastalıklarda hem tanı, hem de prognoz için kullanılmaktadır. Bu çalışma term yenidoğanlarda yapılmış olup, perinatal asfiksidede tanı ve prognoz açısından NSE'nin değeri belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma grubuna 43 HİE'li yenidoğan bebek (Grup 1), 29 amniotik sıvıda mekonyum bulunan, fakat fizik muayeneleri normal olarak değerlendirilen 29 yenidoğan (Grup 2), Kontrol Grubunda ise fizik muayenelerinde patoloji saptanmayan spontan vajinal yolla doğmuş 30 sağlıklı term bebek seçilmiştir. Olgulardan NSE düzeyini tayin etmek üzere, doğumdan sonra ilk 72 saat ve 5-7 günde iki kan örneği alınması planlanmış, Kontrol Grubundan ve örnek alma zamanına kadar ölen veya kontrole gelmeyen olgulardan ikinci örnek alınmamıştır. Birinci örnek sonuçları Grup 1'de ortalama $76,7 \pm 45,4$, Grup 2'de $42,0 \pm 24,0$, Kontrol Grubunda $21,0 \pm 5,3$ $\mu\text{g/L}$ bulunmuş, Grup 1'deki olgularda, hem Grup 2 hem de Kontrol Grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-\text{Kontrol}} < 0,001$). İkinci kan örnekleri Grup 1 için $42,5 \pm 28,6$, Grup 2 için $22,1 \pm 8,0$ $\mu\text{g/L}$ olarak tesbit edilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca NSE birinci kan örnek değerlerinin HİE evresine göre de değişiklik gösterdiği saptanmıştır. HİE Evre 1'deki olgularda bu değer ortalama $65,3 \pm 32,4$, Evre 2'de $64,6 \pm 32,9$, Evre 3'de ise $115,7 \pm 60,9$ $\mu\text{g/L}$ olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara göre, Evre 1 ile Evre 2 arasında anlamlı farklılık olmadığı halde Evre 3'ün sonuçları, hem Evre 1 ve hem de Evre 2'deki olguların sonuçlarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). İkinci örneklerde Evre 1'de $34,6 \pm 13,9$, Evre 2'de $42,0 \pm 32,7$, Evre 3'de $70,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g/L}$ değeri elde edilmiştir. Evre 3'deki olguların sonuçları ile Evre 2 arasında farklılık bulunmamış, ancak Evre 1 sonuçlarına göre farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Grup 2 ve Kontrol Grubunda herhangi bir patoloji gözlenmezken, Grup 1'deki olguların 8'i (%18,6) ölmüş, 1 yıllık takipte yaşayan olguların 11'inde (%31,4) nöromotor defisit gelişmiştir. Ölüm veya sekel görülen olguların hepsinde hem 1. hem de 2. örneklerde yüksek değerler saptanmıştır. 1. örneklerde $\geq 127,2$ $\mu\text{g/L}$ saptanan olgular ile ikinci kan örneklerinde $\geq 63,9$ $\mu\text{g/L}$ saptanan tüm olgularda prognozun kötü olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, NSE'nin hem erken tanı, hem de prognoz tayininde kullanılabilir bir parametre olduğu saptanmıştır.

SUMMARY

THE EFFICACY OF NEURON SPECIFIC ENOLASE IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PERINATAL ASPHYXIA

Neuron specific enolase (NSE) is an enzyme which increases in cases associated with brain damage such as cerebrovascular disorders, coma, encephalitis, cranial trauma, perinatal asphyxia and is used for both diagnosis and prognosis of these entities. This research has been carried out in term newborn babies to determine the efficacy of NSE in the diagnosis and prognosis of perinatal asphyxia. The study groups comprised of 43 newborn babies with Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) (Group 1), 29 neonates with meconium stained amniotic fluid but with normal physical examination (Group 2). 30 healthy term newborn babies who were born after spontaneous vaginal delivery and with normal physical findings were included in the control group. In the study groups, two blood examples were taken to measure NSE levels, one during the first 72 hours of life and the other 5-7 days after birth. However, it was not possible to take a second sample from those in the control group, those who were lost during follow-up or died.

The mean serum concentrations of NSE of the first blood samples were $76,7 \pm 45,4$ $\mu\text{g/L}$ for Group 1, $42,0 \pm 24,0$ $\mu\text{g/L}$ for Group 2, $21,0 \pm 5,3$ $\mu\text{g/L}$ for Control Group ($p_{\text{Group 1-2}} < 0,05$, $p_{\text{Group 1-Control}} < 0,001$). The mean NSE concentrations of the second samples were $42,5 \pm 28,6$ $\mu\text{g/L}$ for Group 1, $22,1 \pm 8,0$ $\mu\text{g/L}$ for Group 2 ($p < 0,05$). Besides, it was found that serum NSE concentrations of the first blood samples were closely correlated with HIE stage (Sarnat & Sarnat), mean NSE concentrations being $65,3 \pm 32,4$ $\mu\text{g/L}$ in stage I, $64,6 \pm 32,9$ $\mu\text{g/L}$ in stage II, $115,7 \pm 60,9$ $\mu\text{g/L}$ in stage III ($p_{\text{stage 1-3}}$ and $p_{\text{stage 2-3}} < 0,05$, $p_{\text{stage 1-2}} > 0,05$). The mean NSE concentrations of the second samples were $34,6 \pm 13,9$ $\mu\text{g/L}$ in stage I, $42,0 \pm 32,7$ $\mu\text{g/L}$ in stage II, $70,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g/L}$ in stage III. ($p_{\text{stage 1-3}} < 0,05$, $p_{\text{stage 1-2}} < 0,05$, $p_{\text{stage 2-3}} > 0,05$). While none of the patients in Group 2 and Control Group had a pathological follow-up and course, in Group 1, 8 patients (%18,6) died and 11 patients (%31,4) were observed to have sequela, after 1 year follow-up. In those patients who either died or developed sequela the serum NSE concentrations were high both in the first and second blood samples. All those cases whose serum concentrations of the first samples were $\geq 127,2$ $\mu\text{g/L}$ and $\geq 63,9$ $\mu\text{g/L}$ in the second samples had poor prognosis. In conclusion, NSE is a good marker for both the early diagnosis and prognosis of asphyxia.

KAYNAKLAR

- 1) Küçüködük Ş. Perinatal Asfiksi. (Ed), Yenidoğan ve Hastalıkları, Ankara, Feryal Matbaası, 1994; 341-359
- 2) Can G. Neonatal asfiksi. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1993; 235-242
- 3) Costello AM de L, Manandhar DS. Perinatal Asphyxia in less developed countries. Arch Dis Child 1994; 71: F1-F3,
- 4) Acunaş B. Perinatal Asfiksi. Ed: Say A, Yıldız F, Acunaş B, Güven F. Neonatoloji Günleri, İstanbul, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, 1995; 67-87
- 5) American Academy of Pediatrics. Use and Abuse of the Apgar Score, Pediatrics 1996; 98(1): 141-142
- 6) Shankaran S. Identification of term infants at risk for neonatal morbidity, J Pediatr 1998; 132(4): 571-572
- 7) Persson L, Hardemark H-G, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S. S-100 protein and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: Markers of cell damage in human central nervous system, Stroke 1987; 18: 911-918
- 8) Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stris TA, Quero J. Neuron specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants, Pediatrics 1994; 93: 234-240
- 9) Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. Arch Dis Child 1995; 72: F39-F42
- 10) Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. Stroke 1994; 25: 558-565
- 11) Nara T, Nozaki H, Nakae Y, Arai T, Ohashi T. Neuron-specific enolase in comatose children. AJDJ 1988; 142: 173-174
- 12) Ballard RA. The Newborn-Stabilization and Initial Evaluation. Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (ed). Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn (6th Edition.), Philadelphia, WB Saunders Company, 1991; 193-206
- 13) Perinatal Asphyxia. Gomella TL. Cunningham MD, Eyal FG (ed). A Large Clinical Manual - Neonatology (2nd Edition), London, Prentice Hall International Limited, 1992; 391-399
- 14) Snyder EY, Cloherty JP. Perinatal Asphyxia. Cloherty JP, Stark AR (ed), Manual of Neonatal Care (third ed.), London, Little-Brown Company, 1993; 393-411

- 15) Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant, Nelson's Textbook of Pediatrics, Behrman ER, Kliegman RM, Arvin AN (ed.), Philadelphia, WB. Saunders Company, 1996; 469-471
 - 16) Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB. The Definition of Acute Perinatal Asphyxia. Clin Perinatol 1993; 20: 287-302
 - 17) Demirağ B et al. Fetus ve Yenidoğan - Yenidoğan hipoksisi. Ed: Demirağ B, Türkiye Klinikleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Cilt 1), Ankara, Hekimler Birliği Vakfı-Kandil Matbaası, 1985; 201-203
 - 18) Brann AW. Hypoxic ischemic encephalopathy (asphyxia). Pediatr Clin North Am 1986; 33 (3): 451-464
-
- 19) Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD. Perinatal asphyxia-Pathophysiology of Perinatal Asphyxia, Clinics in Perinatology 1993; 20 (2): 305 - 320
 - 20) Menkes JH. Perinatal Central Nervous System Asphyxia and Trauma-Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its consequences, Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (ed). Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn (6th Ed.), Philadelphia, WB Saunders Company, 1991; 413-421
 - 21) Passernak JF. Hypoxic-ischemic brain damage in the term infant (lessons from the laboratory), Pediatr Clin of North Am 1993; 40-5: 1061-1073
 - 22) Robertson NRC. Perinatal asfiksi ve nörolojik sorunlar, ed: İltter Ö, Altınkaya N, Neonatolojide Güncel Sorunlar, İstanbul, Ayhan Matbaası, 1991; 7-15
 - 23) Rothman SM. Biochemistry of Hypoxic-Ischemic Brain Injury, ed: Polin and Fox, Fetal and Neonatal Physiology (Second ed.), Philadelphia, WB Saunders Company, 1998; 2: 2118-2123
 - 24) Kitanaka T, Alonso JG, Gilbert RD, Siu BL, Clemons GK, Longo LD. Fetal responses to long term hypoxemia in sheep. Am. J. Physiol 1989; 256 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 25): R1348-R1354
 - 25) Kjellmer I. Mechanisms of Perinatal Brain Damage, Annals of Medicine 1991; 23: 675-679
 - 26) Elterman RD. Neurologic Complications of Hypoxia, ed: Levin DL, Morriss FC, Essentials of Pediatric Intensive Care, London, Quality Medical Publishing, 1990; 221-225
 - 27) Risbourg B. Hipoksik İskemik Ensefalopati'de Uzun Süreli Korelasyon, ed: İltter Ö, Altınkaya N. Neonatolojide Güncel Sorunlar, İstanbul, Ayhan Matbaası, 1991; 7-15
 - 28) Kılıçturgay K. Fagositoz ve enflamasyon. Ed: Kılıçturgay K. İmmunoloji, İstanbul, Güneş & Nobel Kitapevi, 1997; 231-237

- 29) Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Gürakan B, Yiğit Ş, Özbağ-Özmert E. Neonatolojide yenilikler. Ed: Yurdakök M, Coşkun T, Pediatri: Yeni Bilgiler * Yeni Görüşler, Ankara, Güneş Kitapevi, 1995; 611-646
- 30) The American Society of Anesthesiologists. EDRF/Nitrik oksit-The endogenous nitrovasodilator and a new cellular messenger. *J Anesthesiol* 1991; 75(6): 927-931
- 31) Çaksen H, Kurtoglu S, Çiftçi A. Çocuklarda nitrik oksit (NO) kullanımı, *Türk Pediatri Arşivi* 1997; 32(4): 19-26
- 32) Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, *Pediatrics* 1997; 100 (6): 1004-1014
- 33) Fellman V, Raivio K O. Reperfusion Injury as the Mecanism of Brain Damage after Perinatal Asphyxia, *Pediatr Res* 1997; 41: 599-606
- 34) Tarkowski E et al. Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol* 1997; 110 (3): 492-499
- 35) Akisu M, Kültürsay N, Coker I, Hüseyinov A. Plasma platelet-actvating factor levels in newborn infants with and without perinatal asphyxia: is it an additional marker of perinatal asphyxia?(ABSTRACT), *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40 (5): 427-431
- 36) Vilanova JM, Figueras-Aloy J, Rosello J, Gomez G, Gelpi E, Jimenez R. Arachidonic acid metabolites in CSF in hypoxic-ischaemic encephalopathy of newborn infants. *Acta Paediatr* 1998; 87(5): 588-592
- 37) Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998; 43(6): 746-751
- 38) Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabanas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics* 1997; 100 (5): 789-794
- 39) Edwards AD, Yue X, Cox P, Hope PL, Azzopardi DV, Squier MV, Mehmet H. Apoptosis in the brains of infants suffering intrauterine cerebral injury. *Pediatr Res* 1997; 42: 684-689
- 40) Yalçın E: Perinatal asfiksi ve sinir sistemi travmaları. Ed: Onat Teoman. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* (1. Baskı), İstanbul, Eksen Yayınları, 1996; Cilt 2: 876-883
- 41) Lou HC. Hipoksik İskemik Ensefalopati ve Germinal Matriks Kanamasının Patogenezi, ed: İlder Ö, Altinkaya N, *Neonatolojide Güncel Sorunlar*. İstanbul, Ayhan Matbaası, 1991; 17-21
- 42) Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia (ABSTRACT). *J Pediatr* 1995; 127 (5): 786-793

- 43) Perlman J M, Tack E D, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute Systemic Organ Injury in Term Infants After Asphxia. *AJDJ* 1989; 143: 617-620
- 44) Sasidharan P. Breating pattern abnormalities in full term asphyxiated newborn infants. *Arch. Dis. Child* 1992; 67: 440-442
- 45) Elçioğlu N, Şirin A, Can G, Tanman F, Emre S, Nayır A. Asfiksili term yenidoğanlarda böbrek fonksiyonları. *İstanbul Ü. Tıp Fak Mecm* 1992; 55: 437-444
- 46) Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic asidosis in the preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 805-810
- 47) Koenigsberger MR. The Nervous System-Acute encephalopathies of infancy, ed: Rudolph AM, Hoffman J I.E, Rudolph C D, Rudolph's Pediatrics, London, Prentice Hall İnternational Limited, 1996; 1882-1884
- 48) Altınkaya N. Perinatal asfiksi ve hipoksik iskemik ensefalopati. Ed: Onat Teoman. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* (1. Baskı), İstanbul, Eksen Yayınları, 1996; Cilt 1: 254-257
- 49) Fenichel G M. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, *Clinical Pediatric Neurology* (second ed.), Philadelphia, W B Saunders Company, 1993; 5-8
- 50) Menkes H J. Paroxysmal Disorders, ed: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME. Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn (6th ed.), Philadelphia, WB Saunders Company, 1991; 445-449
- 51) Voorhies T M, Lipper E G, Lee B C P, Vannucci R C, Auld P A M. Oclusive vascular disease in asphyxiated newborn infants, *J Pediatr* 1984; 105: 92-96
- 52) Grossman R, Novak G, Patel M, Maytal J, Ferreira J, Eviatar L. MRI in dural sinus thrombosis. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 235-238
- 53) Vizek M, Dostal M, Soukupova D. Perinatal hypoxia suppresses immun response of adult rats, *Physiol-Res* 1993; 42 (3): 201-204
- 54) Parer J T: Prenatal care and the at-risk pregnancy, ed: Rudolph A M, Hoffman J I E, Rudolph CD. *Rudolph's Pediatrics* (20th Edition), London, Prentice Hall İnternational Limited, 1996; 198-208
- 55) Küçüködük Ş. Doğum öncesi dönem, ed: Küçüködük Ş, *Yenidoğan ve Hastalıkları*, Ankara, Feryal Matbaası, 1994; 6-27
- 56) Halligan A, Connolly M, Clarke T, Gleeson RP, Holohan M, Matthews T, King M, Darling MRN. Intrapartum asphyxia in term and post term infants, *Irish Medical Journal* 1992; 85 (3): 97-100

- 57) Richey SD, Ramin SM, Bawdon RE, Roberts SW, Dax J, Roberts J, Gilstrap LC. Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1212-1215
- 58) Cleary GM, Wiswell TE: Mekonium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome, *Pediatr Clin North Am* 1998; 45 (3): 511-529
- 59) Phelan JP, Ahn MO, Korst LM, Martin GI: Nucleated red blood cells: A marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1380-1384
- 60) Fernandez F, Verdu A, Quero J, Perez-Higueras A. Serum CPK-BB isoenzyme in the assessment of brain damage in asphyctic term infants, *Acta Paediatr Scand* 1987; 76 (6): 914-918
-
- 61) Blennow M, Hagberg H, Rosengren L. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? (ABSTRACT). *Pediatr Res* 1995; 37(3): 260-264
- 62) Horn M, Seger F, Schlote W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 290-297
- 63) Cunnigham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Serum neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994; 230: 117-124
- 64) Kotiloğlu E, Akçören Z, Kale G, Çağlar M, Göğüş S. *Pediyatrik patolojide yenilikler*. Ed: Yurdakök M, Coşkun T, *Pediyatri: Yeni Bilgiler * Yeni Görüşler*, Ankara, Güneş Kitapevi 1995; 767-776
- 65) Abraham CS, Temesvari P, Kovacs J, Schultz K, Molnar D: Plasma and cerebrospinal fluid hyperinsulinism in asphyxiated piglets, *Biol Neonate* 1996; 70(5): 296-303
- 66) Varvarigou A, Vagenakis AG, Makri M, Frimas C, Beratis NG. Prolactin and growth hormone in perinatal asphyxia. *Biol Neonate* 1996; 69 (2): 76-83
- 67) Gücüyener K, Gür T, Türkyılmaz C, Öztürk G, Erbaş D, Atalay Y, Hasanoğlu A. Biochemical alterations in neonatal hypoxic ischaemic brain damage. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1997; 57 (6): 567-570
- 68) Carbonell X, Figueras J, Salvia MD, Esque MT, Delgado MP, Jimenez R. Atrial natriuretic factor in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinat Med* 1993; 21: 169-173
- 69) Pala Ö, Erkal H, Eren S, Demiral F, Kazancıoğlu TA. Asfiktik yenidoğanlarda serum ürik asid ve sodyum değerleri, *Haseki Tıp Bülteni* 1996; 34 (3): 217-219
- 70) Akisu M, Kultursay N. Value of the urinary uric acid to creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia (ABSTRACT). *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40(1): 78-81

- 71) Gibson NA, Graham M, Levene MI. Somatosensory evoked potentials and outcome in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1992; 67: 393-398
 - 72) Lupton BA, Hill A, Roland EH, Whitfield MF, Flodmark O. Brain Swelling in the asphyxiated term newborn: Pathogenesis and outcome. *Pediatrics* 1988; 82(2):139-146
 - 73) Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child* 1995; 72: F34-F38
 - 74) Shankaran S, Kottamasu SR, Kuhns L. Brain sonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography in term neonates with perinatal asphyxia, *Clin Perinatol* 1993; 20(2): 379-393

 - 75) Vardar F, Kültürsay N, Tütüncüoğlu S. Hipoksik iskemik ensefalopati yönetim ve prognoz, *Ege Tıp Dergisi* 1990; 29 (4): 905-909
 - 76) Goplerud JM, Delivoria-Papadopoulos M. Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy following asphyxia, *Clin Perinatol* 1993; 20(2): 345-364
 - 77) Martin E, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging in perinatal asfiksi, *Arch Dis Child* 1995; 72: F62-F70
 - 78) Kuenzle C, Baenziger O, Martin E, Thun-Hohenstein L, Steinlin M, Good M, Fanconi S, Boltshauser E, Largo RH. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia, *Neuropediatrics* 1994; 25: 191-200
 - 79) Penrice J, Candy EB, Lorek A, Wylezinska M, Amess PN, Aldridge RF, Stewart A, Wyatt JS, Reynolds OR. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Brain in Normal Preterm and Term Infants, and Early Changes after Perinatal Hypoxia-Ischemia, *Pediatr Res* 1996; 40(1): 6-14
 - 80) Wyatt JS. Near-Infrared Spectroscopy in asphyxial brain injury, *Clin Perinatol* 1993; 20 (2): 369-377
 - 81) Zouakia A, Chalon S, Kung HF, Dognon AM, Saliba E, Besnard JC, Guilloteu D. Radioniodinated tracers for the evaluation dopamine receptors in the neonatal rat brain after hypoxic-ischemic injury (ABSTRACT). *Eur J Nucl Med* 1994; 21(6): 488-492
 - 82) van Bel F, Dorrepaal C A, Benders M J N L, Zeeuwe P E M, van de Bor M, Berger HM. Changes in cerebral hemodynamics and oxygenization in the first 24 hours after birth asphyxia. *Pediatrics* 1993; 92: 365-372
 - 83) Palmer C, Vannucci RC. Potential new therapies for perinatal cerebral hypoxia-ischemia, *Clin Perinatol* 1993; 20 (2): 411-431
 - 84) Pourcyrous M, Leffler CW, Bada HS, Korones SB, Busija DW. Brain Superoxide anion generation in asphyxiated piglets and the effect of indomethacin at therapeutic dose, *Pediatr Res* 1993; 34(3):366-369
-

- 85) Palmer C, Roberts RL, Bero C. Desferoxamine posttreatment reduces ischemic brain injury in neonatal rats, *Stroke* 1994; 25: 1039-1045
- 86) Bagenholm R, Andine P, Hagberg H. Effects of the 21-Amino Steroid Tirilazad Mesylate (U-74006F) on brain damage and edema after perinatal hypoxia-ischemia in rat. *Pediatr Res* 1996; 40: 399-403
- 87) Zhang J, Benveniste H, Klitzman B, Piantadosi CA. Nitric oxide synthase inhibition and extracellular glutamate concentration after cerebral ischemia/reperfusion, *Stroke* 1995; 26: 298-304
- 88) Germano IM, Bartkowski HM, Cassel ME, Pitts LH. The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1987; 67: 81-87
- 89) Küçüködük Ş. Yenidoğan farmakolojisi: Yenidoğanlarda kullanılan ilaçlar. Ed: Küçüködük Ş, Yenidoğan ve Hastalıkları, Ankara, Feryal Matbaası, 1994: 629-625
- 90) Hall RT, Hall FK, Daily DK. High dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized, prospective study with three year follow-up, *J Pediatr* 1998; 132: 345-348
- 91) Tan WKM, Williams CE, Mallard CE, Gluckman PD. Monosialoganglioside GM₁ treatment after a hypoxic-ischemic episode reduces the vulnerability of the fetal sheep brain to subsequent injuries. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 663-670
- 92) Yurdakök M, Hazıroğlu R, Coşkun T. Is L-Carnitine protective in hypoxic cerebral edema in newborn mice? *Turk J Pediatr* 1993; 35: 267-270
- 93) Rohlicek CV, Saiki C, Matsuoka T, Mortola JP. Cardiovascular and respiratory consequences of body warming during in conscious newborn cats. *Pediatr Res* 1996; 40 (1): 1-5
- 94) Törel-Ergür A, Türkay S, Baskın E, Bayram G, Gökalp A. Yenidoğan ünitemizde takip edilen hastalar ve gözlenen özellikleri. *İst Çocuk Klin Derg* 1996; 31: 332-336
- 95) Taşdelen E, Aksoy F, Arvas A, Berk Y, Ataoğlu N, Dervişoğlu S, İlter Ö. Causes of fetal and neonatal death. *Turk J Pediatr* 1995; 37: 201-207
- 96) Robertson C M T, Finer N N. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993; 483-497
- 97) Cordes I, Roland E, Lupton B, Hill A. Early Prediction of the development of mikrocephaly after hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn, *Pediatrics* 1994; 93 (5): 703-707
- 98) Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: Perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 1981; 98 (1):112-117

- 99) Aygün AD, Güvenç H, Koç A, Kocabay K. Perinatal asfiksi: 68 olgunun etyolojik ve klinik değerlendirilmesi, *T Klin Pediatri (Anatolian J Pediatr)* 1994; 3: 15-18
- 100) Kafalı G, Kunt T, Yıldırım M. Perinatal asfiksili 92 yenidoğanın değerlendirilmesi, *İst Çocuk Klin Derg* 1995; 30: 176-181
- 101) Perlman JM, Tack ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: Relationship to neurologic outcome, *J Pediatr* 1988; 113: 875-879
- 102) Thornberg E, Ekström-Jodal B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia, *Acta Pediatr* 1994; 83: 596-601
- 103) Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS, Murphy MG, Thieme Re, Merenstein GB. Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: A scoring system, *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 174-182
- 104) Carter BS, McNabb F, Merenstein GB. Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia, *J Pediatr* 1998; 132 (4): 619-623
- 105) Büyükpamukçu M, Akyüz C, Sevinir B, Hazar V. Çocukluk çağı kanserlerinde biyolojik belirleyiciler. Ed: Yurdakök M, Coşkun T, *Pediatri: Yeni Bilgiler * Yeni Görüşler*, Ankara, Güneş Kitapevi, 1995; 749-763
- 106) van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wevers RA, van Gell WJ, Born GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992; 38 (6): 813-816
- 107) Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams H-P, Hund E, Storch-Hagenlocher B, Buggle F, Mathias D, Hacke W. Serum neuron specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25: 1133-1138
- 108) Monuko K, Kiyosawa K, Sugimura K, Yasuda T, Riku S, Murayama T, Yanagi T, Takahashi A, Kato K. Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron specific enolase and S-100b protein in Guillain-Barre syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 27-30
- 109) Inoue S, Takahashi H, Kaneco K-I. The fluctuations of neuron-specific enolase (NSE) levels of cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: The relationship between the fluctuations of NSE levels and neurological complications or outcome. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36, 485-488
- 110) DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, Ginsburg DL, Bracht KA, Smith T, Boutros R, Loskota WJ, Rabinowicz AL. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995; 45: 1134-1137
- 111) Rabinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT, DeGiorgio CM. CSF neuron-specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994; 44:1167-1169

- 112)Cutler NR, Kay AD, Marangos PJ, Burg C. Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase is reduced in Alzheimer's Disease. Arch Neurol 1986; 43: 153-154
- 113)Collazos J, Genolla J, Ruibal A. Neuron-specific enolase concentrations in serum in benign liver disease. Clin Chem 1991; 37/4, 579-581
- 114)Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garhwaite J, Peters TJ, Bath PMW. Serum neuron-specific enolase, Carnosinase, and their ratio in akut stroke. An enzymatic test for predicting outcome? Stroke 1996; 27:2064-2068
- 115)Elimian A, Figueroa R, Verma U, Patel K, Visintainer P, Sehgal PB, Tejani N. Normal values of amniotic fluid neuron-specific enolase. (18th Annual Meeting) (138. ABSTRACT). Am J Obstet Gynecol 1998; 178(1): S49
- 116)Elimian A, Figueroa R, Verma U, Patel K, Visintainer P, Sehgal PB, Tejani N. Amniotic fluid neuron-specific enolase as a marker of neonatal neurologic injury. (18th Annual Meeting) (139. ABSTRACT). Am J Obstet Gynecol 1998; 178(1): S49
- 117)Inoue S. A clinical study on neuron specific enolase activities in cerebrospinal fluid of neonates (article in Japanes) (ABSTRACT). No To Hattatsu 1992; 24 (6): 548-553
- 118)Ross SA, Cunnigham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury (ABSTRACT). Br J Neurosurg 1996; 10 (5): 471-476
- 119)Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. Diagnostic significance of neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury (ABSTRACT). Surg Neurol 1995; 43(3):267-270
- 120)Uzan M, Hanci M, Guzel O, Sarioğlu AC, Kaday C, Ozlen F, Kaynar MY. The significance of neuron specific enolase levels in cerebrospinal fluid and serum after experimental traumatic brain damage (ABSTRACT). Acta Neurochir (Wien) 1995; 135(3-4):141-143
- 121)Dayıoğlu O, Atlıhan F, Can D, Bak M, Genel F, Targan Ş. Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda prognozun değerlendirilmesinde beyin-omurilik sıvısı nöron spesifik enolaz düzeylerinin değeri (ÖZET). Uneko'98 (IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi) Özet Kitabı, Mersin, 1998; 36
- 122)Çeltik C, Garipardıç M, Karasalihoğlu S, Acunaş B. Perinatal asfiksili yenidoğanların etyoloji, klinik ve prognoz açısından değerlendirilmesi (ÖZET). VIII. Ulusal Neonatoloji Kongre Kitabı, İzmir, 1997; 12