

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Rıdvan DURAN

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ  
YENİDOĞANLARDA NÖROLOJİK  
DİSFONKSİYONUN GÖSTERGESİ OLARAK SERUM  
TAU VE S100B PROTEİN DÜZEYLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Özlem ŞAHALOĞLU**

EDİRNE – 2012

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ olmak üzere, tez hocam Doç. Dr. Rıdvan DURAN'a ve hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Betül ORHANER, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER, Doç. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Karal ve Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR ile Biyoistatistik AD Başkanı Doç. Dr. Necdet SÜT 'e ve Araş. Gör. Dr. uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına, teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                                    | 1  |
| GENEL BİLGİLER.....                                                                   | 3  |
| PERİNATAL ASFİKSİNİN TANIMI, ETYOLOJİSİ, PATOGENEZİ VE<br>PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ ..... | 3  |
| PERİNATAL ASFİKSİNİN KLİNİK BULGULARI.....                                            | 10 |
| PERİNATAL ASFİKSİNİN TANISI .....                                                     | 12 |
| PERİNATAL ASFİKSİNİN AYIRICI TANISI .....                                             | 15 |
| PERİNATAL ASFİKSİNİN TEDAVİSİ.....                                                    | 15 |
| PERİNATAL ASFİKSİNİN PROGNOZU .....                                                   | 21 |
| HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ.....                                                    | 23 |
| S-100 B PROTEİNİ .....                                                                | 25 |
| TAU PROTEİN .....                                                                     | 26 |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                                               | 28 |
| BULGULAR.....                                                                         | 32 |
| TARTIŞMA.....                                                                         | 50 |
| SONUÇLAR.....                                                                         | 59 |
| ÖZET .....                                                                            | 61 |
| SUMMARY .....                                                                         | 63 |
| KAYNAKLAR.....                                                                        | 65 |
| EKLER                                                                                 |    |

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

|              |                                  |
|--------------|----------------------------------|
| <b>BBT</b>   | : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi |
| <b>BOS</b>   | : Beyin Omurilik Sıvısı          |
| <b>C/S</b>   | : Caeserean/Sectio               |
| <b>CK MB</b> | : Creatine Kinase Myocard Band   |
| <b>CK</b>    | : Creatine Kinase                |
| <b>EEG</b>   | : Elektroensefalografi           |
| <b>HİE</b>   | : Hipoksik İskemik Ensefalopati  |
| <b>MRG</b>   | : Manyetik Resonans Görüntüleme  |
| <b>MSS</b>   | : Merkezi Sinir Sistemi          |
| <b>NSVY</b>  | : Normal Spontan Vajinal Yol     |
| <b>USG</b>   | : Ultrasonografi                 |

## GİRİŞ VE AMAÇ

Tanı ve tedavideki son gelişmelere karşın perinatal asfiksi insidansı halen % 2-10 arasında değişmekte; prematürelde bu oran % 9-15'e ulaşırken, term bebeklerde % 0,5'e kadar düşmektedir. Asfiksi; % 2-50 oranında mortalite, % 4-57 arasında değişen oranlarda serebral palsi, mental retardasyon, epilepsi, öğrenme güçlüğü gibi kısa ve uzun dönemde ortaya çıkan morbidite ile sonuçlanmaktadır (1). Asfiksi, neonatal dönemde prenatal, natal veya postnatal faktörlerin etkisiyle oluşan hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği bir durumdur. Bu olayın sonucunda birçok organ ve doku, özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) ön planda etkilenmekte ve oluşan hasar sonucu ortaya çıkan klinik tabloya Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE) adı verilmektedir (1). HİE oranlarının azaltılabilmesi, perinatal dönemdeki risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve bu tür bebeklerin erken dönemde tanınıp, tedavi edilmesi ile mümkün olacaktır. Bunun için de bu bebeklere doğum aşamasında etkili bir resusitasyon uygulanmalı ve halen deneme aşamasında olan tedavi yöntemleri araştırılmalıdır (2). Dolayısıyla, uygulanacak yaklaşımın belirlenmesi için, perinatal asfiksisinin erken tanısı ve prognozunun belirlenmesi önem kazanmaktadır. Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda tek bir yöntem tanı ve prognoz tayininde yeterli bulunmamış ve birden çok yöntemin bir arada kullanılması önerilmiştir (2).

Nörolojik hasarı belirlemede Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Bilgisayarlı Beyin Tomografi (BBT), Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (2). Ancak radyolojik tetkikler yeterince hızla yapılamamakta, yorumu uzman eleman gerektirmekte, pahalı olmakta ve radyasyona maruziyet söz konusu olmaktadır. Bu nedenle tanıda, prognozu belirlemede, sekel olasılığını saptamada başka

belirteçlere ihtiyaç vardır. Klinik ve radyolojik değişkenlerin aksine biyobelirteçler kolay, hızlı, tekrarlanabilir, objektif, kullanıcının yorumundan bağımsız ve ucuzdur (3,4).

Nöron yapısında bulunan ancak nöron hasarı veya ölümüyle açığa çıkan biyobelirteçlerin serum veya beyin omurilik sıvısında (BOS) tespiti asfiksi, intrakranial kanama, travma ve inme gibi birçok durumda tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Nöronal hasarı belirlemede nöron spesifik enolaz (NSE), kreatin kinaz beyin izoenzimi (creatine kinase brain band-CK-BB), serum 100 beta protein (S100B), glial fibriller asidik protein (GFAP) gibi serum belirteçleri araştırma konusu olmaya devam etmektedir (5-10). Bunlardan S100B proteini ve NSE ile birlikte aktivin A, adrenomedulin, interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin 6 (IL 6)'nın HİE tanısında belirteç olarak kullanılabileceği önerilmektedir (5).

Protein S100B birçok hücre tipinin majör komponenti olup özellikle astrosit ve schwann hücrelerinde baskın olarak bulunur. Protein S100B kan beyin bariyerini de geçebilir. Bu yüzden BOS ve serum S100B seviyeleri iskemik beyin zedelenmesi, primer ve sekonder beyin hasarında yükselmektedir. Buradan yola çıkarak S100B proteininin MSS hasarı tanı ve prognozunda kullanılabilecek bir parametre olduğu vurgulanmaktadır (11,12).

Son zamanlarda kullanılan biyobelirteçlerden biri de Tau proteindir. Tau protein MSS nöronlarının aksonlarında lokalize, mikrotübül yapısında yer alan bir proteindir. Tubulin monomerlerinin birleşerek mikrotubulleri oluşturmada, hücre iskeletinin korunmasında, akson transportunun devamında, hücre içi vezikül transportunda önemli rol oynar. Hipoksi ve travma gibi nöronal hasar durumunda hücre dışına çıkar. Bu nedenle BOS ve serum Tau protein düzeyinin bazı hastalıkların tanısı, aksonal hasarın saptanması ve şiddetinin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (13,14). Ancak yenidoğan döneminde HİE ve Tau proteini ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız, HİE'li yenidoğanlarda nörolojik disfonksiyonun göstergesi olarak serum S100B proteini ve Tau protein düzeylerinin kullanılabilirliği araştırmaktır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **PERİNATAL ASFİKSİNİN TANIMI, ETYOLOJİSİ, PATOGENEZİ VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

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 (15-21).

Perinatal asfiksi insidansı, ülkenin gelişmişlik düzeyi, gebe takibi, doğum ve yenidoğan ünitelerinin durumu, çalışan ekip ve resüsitasyon imkanları ile yakından ilişkilidir. Son yıllardaki tüm gelişmelere rağmen perinatal asfiksi insidansı halen % 2-10 arasında değişmektedir. Bu oran sosyoekonomik düzey düştükçe artmakta, ayrıca gestasyon yaşından da etkilenmektedir. Perinatal asfiksi 1-3/1000 oranında gözlenir. Perinatal asfiksi tanısı alan hastaların % 15-20'si yenidoğan döneminde ölürlür. Yaşayanların % 25'inde ise kalıcı nörolojik bozukluklar gelişir (1,22). Perinatal asfiksini neden olduğu beyin hasarı hem erken doğmuş hem de zamanında doğmuş bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedenidir. Prematüre doğan bebelerde bu oran % 9-15 arasında değişirken, miadında doğan bebeklerde ise % 0,5'e kadar düşmektedir (1,23).

## Etiyoloji

Perinatal asfiksi etyolojisi fetal veya neonatal gaz alışverişini bozan durumlar mevcuttur. Asfiksiye yol açan 5 temel mekanizma söz konusudur (15,20,21).

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 kardiyak ve pulmoner hastalıklar)

Asfiksi perinatal bir olaydır ve vakaların % 90'ında doğum eyleminden önce (anteartum) ya da doğum eylemi sırasında (intrapartum) gelişirken, % 10 vakada ise doğum sonrası (postpartum) ortaya çıkmaktadır (24-28).

Anteartum risk faktörleri arasında, fetal sebepler olarak; düşük doğum ağırlığı ve prematürite, fetal enfeksiyonlar, fetal anemi, fetal kalp ritm bozuklukları, maternal sebepler olarak; sosyoekonomik düzey, ailede nöbet veya nörolojik hastalık hikayesi, infertilite tedavisi sonrası gebelik, annenin kötü beslenmesi, multiparite, annenin derin anemisi, preeklampsi/eklampsi (gebelik toksikozu), annede hipoksiye sebep olabilecek nörolojik, pulmoner, tiroid ve kardiovasküler hastalıklar, maternal diabetes mellitus, maternal enfeksiyonlar, anormal plasental yerleşim ve zamanından sonra doğum gibi durumlar söz konusudur (24).

Intrapartum sebepler arasında uzamış travay, kordon patolojileri (sarkması, dolanması, düğümlenmesi veya dıştan bası) ablasyo plasenta, plasenta previa, plasenta infarktüsleri, maternal kanama yer alır. Operatif vajinal doğum ile risk artarken elektif sezeryan ile risk azalır. Fetal hipoksinin nedenleri arasında, anestezi süresince gelişen hipovekilasyon sonucunda anne kan oksijenizasyonu yetersizliği, siyanotik doğumsal kalp hastalıkları, solunum yetmezliği veya CO<sub>2</sub> maruziyeti de sayılabilir. Düşük anne kan basıncı, spinal anestezi veya büyüyen uterusun vena kava veya aortaya basısı sonucunda gelişir (24).

Postpartum sebepler arasında ise yenidoğan bebekteki ciddi anemi, ciddi kanama, hemolitik hastalık, ağır pulmoner hastalıklar; tekrarlayan apneler, konjenital kalp hastalıkları, kardiovasküler kollapsla seyreden sepsis gibi durumlar karşımıza çıkmaktadır (24).



Burada, antepartum dönemde ortaya çıkan birçok risk faktörünün önlenabilir olması dikkat çekicidir (18-20,24,29-32).

### **Patogenezi**

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 (15,31-34). Kronik asfikside, tekrarlayan asfiksi dönemleri mevcuttur. Burada plasentanın maternal hipoperfüzyonu, uterin hipertonsite, plasental uyarılma, 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 (15,33).

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, prostoglandin gibi bazı hormon seviyelerinde artış gözlenirken, metabolik yanıt olarak; ATP (Adenozin trifosfat) 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 kardiyak output ve kan basıncının düşmesi sonucunda, başta merkezi sinir sisteminde olmak üzere, bir çok organda iskemi gelişir (15,35,36).

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 (Adenozin difosfat)'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 resüsitasyonunun da bir sonucu olarak, reperfüzyon ve reoksijenizasyonunun başlaması ile serbest oksijen radikallerinin de etkisiyle geç hipoksi-iskemi dönemi başlar (37-39).

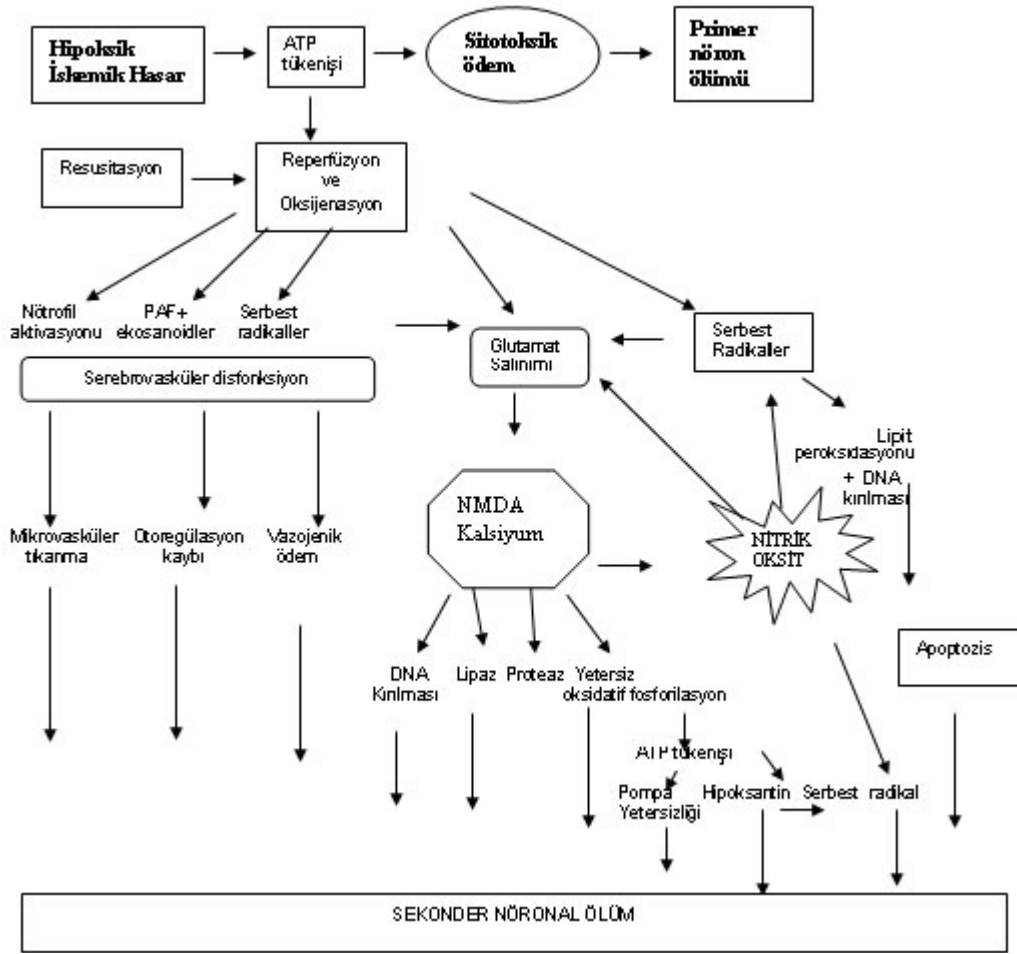
Intrasellüler kalsiyumun artması sonucunda hücrede gelişen reaksiyonlar hipoksik-iskemik hasarın gelişiminde önemli rol oynar. Kalsiyumun hücre içinde artması sonucunda bir seri reaksiyon gelişir (19,37-40). Fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ile araşidonik asidin lipooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri ile yıkılması sonucunda prostaglandinler, tromboksan ve lökotrienler açığa çıkar ve bu maddelerin etkisi ile oluşan vazokonstriksiyon sayesinde iskemi ağırlaşır. Ayrıca araşidonik asidin oksidatif yolla parçalanması ile serbest oksijen radikalleri (SOR) de ortaya çıkar. Kalsiyuma bağlı 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 (37,41-43).

Asfiksi sonucunda ATP'den hipoksantin oluşmaktadır. SOR, reoksijenizasyon döneminde hipoksantin ksantine ve oradan da ürik aside 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. 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. 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 (44-49).

Patogeneizde, normalde hücre sağ kalımını ve gelişmesini sağlayan “Transforming Growth Factor Beta (TGF  $\beta$ )”, “Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)” gibi faktörlerin azalmasının da rol oynadığı belirtilmektedir (38).

Ayrıca, gen aktivasyonunun da patogeneze rol oynadığı saptanmıştır. Postiskemik beyinde, iskemi ve reperfüzyonun gen ekspresyonunda değişikliklere yol açtığı ve proto-onkogen c-fos ve c-jun genlerinin transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir. Bütün bunların sonucunda patogeneze önemli yeri bulunan apoptozis gelişmektedir (38). Postasfiksial dönemde nöron ölümü Hİ olayın direkt sonucu olarak nekrozla başlayabileceği gibi apoptoz sonucu da oluşabilir. Apoptoz; karmaşık ve iyi anlaşılamayan hücreler arası sinyal sistemindeki bozukluğa bağlı gelişen programlı hücre ölümüdür. Sekonder nöron ölümü muhtemelen birbirleriyle ilişkili bu iki olayın birlikte sonucudur. Reoksijenizasyon ve reperfüzyon ile oluşan serbest radikallerin etkisi ile nöronlardan serbestleşen glutamat ( hızlı uyaran nörotransmitter-eksitator nörotransmitter)’in etkisi ile  $Ca^{++}$  ‘un hücre içerisine girişi uyarılır. Glutamat postsinaptik iyon kanallarındaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden etki eder. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nöronal NO sentetaz (NOS) ile NO yapımına yol açar. NO’da membranlardan geçerek glutamat salınımının uyarılmasına da yol açar. NO ayrıca moleküler oksijen ile reaksiyona girerek deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı ve membran lipid oksidasyonuna yol açan süperoksit, peroksit ve peroksinitrit serbest radikallerini oluşturur. Bunlar apoptoz’un potansiyel indükleyicisidirler (41).

İskemik beyin hasarının patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların da rol oynadığına dair çalışmalar da gün geçtikçe artmaktadır. Beyin hasarı sonucunda proinflamatuvar ve immünoregülatör sitokinlerde, özellikle reperfüzyon döneminde bir artış söz konusudur. BOS’da interlökinlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10, Granülosit-Monosit Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF), “Platelet-Activated Factor” (PAF) ve Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve bunlarla ilişkili olarak prostaglandinlerin, “Intracellular” 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. HİE’de, özellikle IL-6, IL-8, PAF seviyelerinin belirgin olarak arttığı ve bu artışın HİE derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hipoksik iskemik beyin hasarının patogenezindeki olaylar şekil 1’de özetlenmiştir (47,49-53).



**ATP:** Adenozin trifosfat, **PAF:** Platelet aktive edici faktör, **NMDA:** N-metil-D-aspartat, **DNA:** Deoksiribonükleik asit.

**Şekil 1. Hipoksik-iskemik beyin hasar patogenezinin genel bakış (53)**

## Patoloji

Perinatal asfiksidede birinci sırada etkilenen sistem merkezi sinir sistemidir. Kardiyak debinin düşmesi ve gelişen hipotansiyon sonucunda beyinde ortaya çıkan tabloya HİE adı verilir (25-29). Erken dönemde oluşan değişiklikler sonucunda primer nöronal nekroz gelişmekte, daha sonraki dönemde, biyokimyasal olarak; intrasellüler kalsiyum birikimi, eksitator aminoasitler, serbest oksijen radikalleri gibi etkenlerin rolü, hücreler olarak; büyüme faktörlerinin eksikliğine bağlı apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ve inflamatuvar hücrelerin etkisi sonucunda, prognozdan asıl sorumlu olan sekonder nöronal nekroz oluşmaktadır (15,16,54).

Perinatal asfiksidede oluşan hasarın derecesini, gestasyon yaşı (beynin maturasyonu) ile asfiksiye yol açan uyarının süresi ve şiddeti belirlemektedir. 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 (41,45).

Yapılan deneysel çalışmalarda, değişik hayvanlar (maymun, koyun, kobay gibi) üzerinde total veya kısmi asfiksi oluşturulmuş, 8-10 dakikalık bir total asfiksi sonucunda, insanlardaki spastik kuadriplejiye benzer bir durumun geliştiği gözlenmiştir. Bu hayvanlarda nöropatolojik bulgular özellikle beyin sapında, talamus 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 marmaratus) lezyonlar tespit edilmiştir (33,37).

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 germinal matriks lezyonlarına neden olur (37).

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 medülla) tutar (37).

Beyaz cevheri ilgilendiren lökomalazi, özellikle pretermelerde ortaya çıkan bir lezyondur. Önce nekroz sonra astrosit dejenerasyonu ve glial proliferasyon oluşur. Makrofajların olaya katılımı ile psödokistik kaviterler gelişir (poransefali, multipl kistik ensefalomalazi). Gelişen fokal ve multifokal beyin lezyonları, sıklıkla periventriküler bölgede, nadiren subkortikal bölgede gözlenir. Germinal matriksi ilgilendiren lezyonlar konjestif venöz basınç artışına bağlı olarak ortaya çıkan hemorajik lezyonlar şeklinde kendini gösterir (37).

Preterm ve term bebeklerde, genel olarak 5 tip nöropatolojik lezyon gelişmektedir. Term yenidoğanlarda selektif nöronal nekroz, status marmaratus, parasagittal serebral hasar gelişirken, preterm yenidoğanlarda fokal ve multifokal serebral hasar ve periventriküler lökomalazi gelişmektedir. Pretermelerde gelişen lezyonlar çoğu kez kanamalarla birlikte. 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. Ayrıca asfiktik bebeklerde kan akımı otoregülasyonunun bozulması ve ilk dönemde arteriyel kan basıncının artması ile kanama riski fazlalaşır. Pozitif basınçlı ventilasyon, miyokard iskemisine bağlı venöz basınç artışı, ağır solunum güçlüğü, hipotermi ve intravenöz bikarbonat verilmesi, gereksiz kan transfüzyonları gibi olaylar bu olasılığı arttırmaktadır (18,19,50). İntraserebral hematomların rezolüsyonu ile kistik kaviteler, intraventriküler hemoraji sonrasında ilerleyici hidrosefali oluşmaktadır. Oluşan kanamalar pretermelerde germinal matriks kapillerlerinde gözlendiği halde, term bebeklerde koroid pleksus kapillerlerinde görülmektedir (18,49).

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. Spastik kuadriparezi 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 bir lezyondur (33,55,56).

Bazı olgularda serebellum, beyin sapı ve pons ta etkilenebilir. Bu durumda spastik paraliziler, bulber disfonksiyona bağlı yutma, solunum fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir (15,16,36,37,51,54). Ayrıca retiküler sistem turulumunda yenidoğan döneminde stupor, koma, uzun dönemde hiperaktivite ve dikkat eksikliği gözlenirken, serebral korteks tutulumunda yenidoğan döneminde nöbetler, ileri dönemde epilepsi gelişebilir. Medulla spinalisin tutulduğu durumlarda da hipotoni ön plandadır (37).

Perinatal asfikside 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 (54).

## **PERİNATAL ASFİKSİNİN KLİNİK BULGULARI**

Hipoksi belirtileri fetal dönemden itibaren ortaya çıkmaktadır. Doğum öncesinde fetal distress 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 kateter uyarısına verdiği refleks cevaba göre belirlenir (Tablo 1) (57). 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 derceli bir asfiksiyi (soluk, beyaz asfiktik bebek ) gösterebilir. Ancak, Apgar skarlama sisteminin yardıma muhtaç bir bebeği gösterdiği ve tek başına asfiksi tanısı için yeterli olmadığı konusu unutulmamalıdır (15,19).

**Tablo 1. Apgar skarlama sistemi (57)**

| Parametre                                                     | Değerlendirmede verilecek puan |                                       |                  |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|
|                                                               | 0                              | 1                                     | 2                |
| <b>Görünüm (deri rengi)</b>                                   | Siyanozlu veya soluk           | Gövde pembe, ekstremiteler siyanozlu  | Pembe            |
| <b>Nabız (kalp hızı)</b>                                      | Yok                            | < 100                                 | >100             |
| <b>Refleks yanıt (buruna nelaton sondası dokundurularak )</b> | Yok                            | Yüzde hafif mimik                     | Aksırık, ağlama  |
| <b>Tonus</b>                                                  | Genel hipotoni                 | Ekstremitelerde hafif fleksiyon       | Aktif hareketler |
| <b>Solunum</b>                                                | Yok                            | Yüzeysel, düzensiz, iç çekme şeklinde | Düzenli, ağlıyor |

**8-10** puan arası; bebeğin iyi durumda olduğunu,

**4-7** puan arası; bebeğin tehlikede olduğunu,

**0-3** puan arası; bebeğin durumunun çok ağır olduğunu gösterir.

Doğum sonrasında ortaya çıkan klinik bulgular, gestasyon yaşı, etkilenme süresi ve tutulan sistem veya organa göre değişiklik göstermektedir. Asfikside, MSS en fazla tutulduğu için bu sisteme ait belirtiler ön planda olmaktadır. Bununla birlikte diğer tutulan sistemlere ait bulgular da eşlik edebilir. Perinatal asfiksi tüm organları etkileyen bir durumdur (Tablo 2) (57). Yapılan bir araştırmada, asfiktik bebeklerin % 82'sinde bir veya daha çok organ tutulumu saptanmış; MSS % 72, renal sistemin % 42, kardiovasküler sistemin % 29, solunum sisteminin % 26 oranında tutulduğu gösterilmiştir (23,56). Tutulan organa göre belirtiler değişiklik göstermektedir. MSS etkilenmesi sonucu oluşan HİE tablosundan ilerde bahsedilecektir. Etkilenmiş birçok bebekte respiratuar yetmezliğe kadar gidebilen solunum

problemleri gelişebilir. Yapılan bir çalışmada bebekler pnömokardiogram ile takip edilmişler ve asfiktik bebeklerin % 69'unda anormal sonuçlar alınmıştır (51).

Asfiktik bebeklerde, minimal tubüler 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 (15,52).

**Tablo 2. Perinatal asfikside çoklu organ tutulumu (57)**

|                         |                                                                                                                              |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Merkezi sinir sistemi   | Beyin ödemi, beyinde kanama belirtileri, konvülziyon                                                                         |
| Böbrek ve idrar yolları | Akut böbrek yetersizliği, hematüri, miyoglobinüri                                                                            |
| Gastrointestinal sistem | Anormal motilite, beslenme entoleransı, nekrotizan enterokolit, karaciğer enzimlerinde yükselme                              |
| Kalp-dolaşım sistemi    | Miyokard iskemisi, papiller kas nekrozu, ventrikül fonksiyonunda azalma                                                      |
| Solunum sistemi         | Mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, apne                                                                 |
| Metabolik bozukluklar   | Hiponatremi (uygunsuz ADH), hipoglisemi, hipokalsemi, karaciğer enzimlerinde artış, $\text{NH}_3\uparrow$ , metabolik asidoz |

**ADH:** Antidiüretik hormon.

## **PERİNATAL ASFİKSİNİN TANISI**

Tanı temel olarak, detaylı hikaye ve fizik muayeneye dayanır. Gebelik ve doğumun komplikasyonları, fetal kalp monitorizasyonu sonuçları, fetusun asit-baz durumu, bebeğin 1., 5., ve 20. dakikadaki Apgar skoru, doğumu takiben kan pH değeri, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı ve plasental histoloji tanıda değerli ipuçlarıdır. Asfiksinin tanısında altın standart erken postnatal dönemde bebeğin klinik nörolojik durumunun değerlendirilmesidir. Ancak yenidoğanın değerlendirilmesi hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozuklukları, geçici miyokardiyal iskemi, karaciğer ve/veya böbrek disfonksiyonu, akut tübüler nekroz gibi hipoksik iskemik olayın diğer organlara etkisini de içermelidir (2,40,58,59).

Tanı koymada kısaca, perinatal dönem ve doğum öyküsü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları kullanılır (59).



### **Antepartum Tanı Yöntemleri**

Antepartum dönemde, fetus hareketleri ve fetal kalp hızının tespiti, nonstres test, kontraksiyon stres test, biyofizik profil, amniyotik sıvı indeks tayini gibi yöntemler tanı ve takip için kullanılmaktadır (15,19,58).

Nonstres test (NST), anne karnından 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 (59). Kontraksiyon stres test (KST), solunum stimülasyonu veya oksitosin ile yapılan, uterin kontraksiyonlara karşı fetal kalp hızı yanıtını kaydeden bir testtir. Negatif KST sonucu, normal bazal kalp hızının saptanması ve geç deselerasyonunun hiç olmaması durumudur. Pozitif KST 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 olmadığına göstergesidir (58).

### **İntrapartum Tanı Yöntemleri**

İntrapartum dönemde, tanı için yapılabilecek tetkikler, fetal kalp hızının monitorizasyonu, fetal skalp (saçlı deri) pH'sının 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 (15,19).

Amniotik sıvının değerlendirilmesinde, mekonyumun saptanması çoğu otör tarafından asfiksi için bir risk faktörü ve fetal distresin bir bulgusu olarak kabul edilmektedir (15,16, 19).

Her ne kadar doğum öncesi dönemde tanı yöntemleri olsa da olguların çoğu geç başvurmaktadır. Doğum sonrasında perinatal asfiksi tanısı konulurken birden fazla kritere ihtiyaç duyulmaktadır (2,59).

### **Postpartum Tanı Yöntemleri**

Apgar skorlaması; 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. 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, nöromusküler bozukluklar, ağır konjenital malformasyonlar, derin anemi gibi durumlardan etkilenmektedir. Apgar skorlaması etiyolojiyi 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. Ayrıca Apgar skorlama sistemi ile bebeğin değerlendirilmesinde, farklı uygulayıcılar arasında, farklı sonuçlar ortaya çıkabildiği için resüsitasyona karar vermede kalp tepe atımı daha yol göstericidir (15).

1992 yılında “Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji” tarafından akut asfiksini tanı için 4 kriter belirlenmiştir (40,59).

- 1) Kordon kanında arteriyel pH'ının  $\leq 7,0$  olması,
- 2) Birinci dakika Apgar skorunun 5 dakikadan uzun sürede  $\leq 3$  olarak seyretmesi
- 3) Neonatal dönemde nörolojik belirtilerin bulunması (HİE bulguları)
- 4) Multiorgan disfonksiyonuna ait belirti ve bulguların olması

Her ne kadar yukarıdaki kriterler belirlenmişse de bu 4 kriterin hepsini bulunduran olgular az sayıdadır. Bu kriterlerden en az ikisinin bulunması tanı için yeterli kabul edilir (2,40,59).

Arteriyel kan gazında asidoz, hipoksi, hiperkapni bulgularının bulunması tipiktir. Ayrıca, uygunsuz antidüretik hormon (ADH) salgılamasına 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  $\beta_2$ -mikroglobulin seviyelerinin artışı, karaciğer hasarına bağlı transaminazların,  $\gamma$ -glutamil transferaz enzimlerinin yükselmesi, karaciğerden üretilen pıhtılaşma faktörlerinde, albüminde, fibronektin seviyelerinde azalma, hiperamonyemi, hiperbilirubinemi (indirekt ve total bilirubin artışı) saptanabilir (15,19,20,29).

Perinatal asfiksida kan ve BOS'ta laktat, laktik asit, Laktat Dehidrogenaz (LDH), hidroksi bitürat düzeylerinde de artış saptanır. Ayrıca, serum ürik asit yüksekliği ve idrar ürik asit/kreatinin oranının da hem tanı, hem de prognozda kullanılabilecek bir parametre olduğu ifade edilmektedir (60).

Tanıda, uyarılmış elektriksel potansiyel ölçümleri, intrakraniyal basınç ölçümü, EEG, kraniyal ultrasonografi (USG), Doppler USG, BBT, MRG, Tekli Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) gibi tetkikler de kullanılmaktadır (15,19,21).

Elektroensefalografi (EEG) HİE derecesini ve prognozu belirlemede erken tanı yöntemlerinden birisidir. EEG bulguları, HİE derecesine göre değişmektedir (21,34).

Kranial USG, 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. Herşeye rağmen kraniyal USG'nin erken dönemde sensitif olmaması, parankimal kanama alanı ile iskemik alan ayırımının tam yapılamaması, subaraknoid aralığı ve posterior fossayı gösterememesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır (15,20,61).

Bilgisayarlı beyin tomografisi, kraniyal USG'nin aksine term bebekler için tanısal değeri daha fazla olan bir tetkiktir. Kontrastlı yöntemlerle yapılan çekimler bu tetkikin duyarlılığını artırmıştır. Gözlenen değişiklikler, hipodens alanların varlığı, beyaz-gri cevher ayırımının kaybolması, serebral atrofi, multistik ensefalomalazi şeklindedir. Ancak, belirgin BBT bulgularının ortaya çıkması bir haftayı bulmaktadır. Bu nedenle bir hafta sonrasındaki bulguların prognoz açısından daha anlamlı olduğu ifade edilmiştir (15,20,61).

Magnetik rezonans incelemesi, anatomik detayları ve miyelinizasyonu 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 (15,20,62).

### **PERİNATAL ASFİKSİNİN AYIRICI TANISI**

Perinatal asfiksi ayırıcı tanısında sepsis ve bakteriyel menenjit, viral ensefalitler, konjenital anomaliler, anneye uygulanmış sedasyon ve analjezi, metabolik ensefalopati ve nöromusküler hastalıklar göz önüne alınmalıdır (63).

### **PERİNATAL ASFİKSİNİN TEDAVİSİ**

Perinatal asfiksinin gelişimini önlemek, tedaviden daha önemlidir. Çünkü olay gerçekleşikten 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 yoğunbakım sayesinde perinatal asfiksi ve sonuçlarını önlemek mümkün olabilir. Ancak, çoğu kez bu tür bebekler pediatristlerin karşısına olay gelişikten sonra geldiği için bundan sonra yapılması gerekenler de önem kazanmaktadır. Her ne kadar perinatal asfiksi tanısı konmuş bir hastada iyileştirici

bir tedavi yöntemi olmasa da, destek tedavisi ve kısmen gelişen olayları önleyici tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (15-21,35).

Resüsitasyonda basamaklar takip edilirken kalp atımı ve solunum eş zamanlı değerlendirmelidir. NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) 2010'da renk değerlendirilmesi çıkarılmıştır. Bebekler için resüsitasyon başladığında %100 oksijen yerine oda havası - oksijen karışımı kullanılması önerilmektedir. Resüsitasyonda verilecek oksijen konsantrasyonu pulse oksimetre ile ayarlanmalı ve oksijen ile oda havası karışımı blender ile ayarlanmalıdır. Oksijen karıştırıcı yoksa oda havası ile resusitasyona başlanmalıdır. Doğumdan sonraki 1. dakikada  $spO_2$ 'nin % 60-70 arasında tutulması önerilmektedir. Pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) sırasında KTA > 100/dk tutacak en düşük basınçla 40-60/dk hızında solunum yaptırma amaçlanmalıdır (64).

Yenidoğan resüsitasyon programı 2010'daki yeniliklerde, doğum odası resüsitasyonunda nazal prong ile PBV uygulamasının yüz maskesi ile uygulamaya göre daha etkili olduğu belirtilirken, uygulanacak yöntemin uygulayıcının tecrübesine göre seçilmesi önerilmektedir. Gerekli teçhizat varsa (T parça ve laringeal maske) Pozitif Ekspiriyum Sonu Basıncı (PEEP) kullanılması önerilmektedir. Son önerilere göre spontan soluyan Respiratuar Distres Sendrom'lu preterm yenidoğanlara nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (nCPAP) veya mekanik ventilasyon uygulanabilir. Nazal CPAP entübasyon, mekanik ventilasyon ve sürfaktan ihtiyacını azaltır, pnömotoraks oranını artırır. Ancak solunum sıkıntısı olan term bebeklerde CPAP kullanımına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Endotrakeal entübasyon endikasyonları; trakeal mekonyum aspirasyonu, maske ile solunumun etkisiz veya uzamış olması, göğüs kompresyon gereksinimi ve konjenital diyafram hernisi ile aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek gibi özel durumlar bulunurken adrenalın uygulaması endikasyonlardan çıkarılmıştır (64). Endotrakeal tüp'ün yerinin doğru belirlenmesinde en iyi göstergenin bradikardinin düzelmesi olduğu vurgulanırken, ekshale  $CO_2$  ölçümünün de tüpün yerinin doğru belirlenmesinde kullanılması önerilmiştir. Resusitasyon sırasında kardiyak masaj ile ventilasyon oranı 3:1 dir ancak arrest nedeni kardiyak etiyolojiye bağlı ise kardiyak masaj oranı arttırılabilir (15:2) (64).

Yenidoğan resusitasyon programı 2010'da doğum odası resusitasyonunda ilaç olarak adrenalın, volüm kaybı bulguları varsa serum fizyolojik ya da kan transfüzyonu önerilmektedir. Naloxane, vazopresin ve bikarbonatın doğum odası resusitasyonunda yeri olmadığı belirtilmiştir (64).

Mekonyum boyalı aspirasyon sıvısı ile doğan bebeklerde eğer bebek deprese değilse endotrakeal aspirasyonun yararı kanıtlanmamıştır (64).

Term ya da terme yakın ciddi asfiksi ile doğan bebeklerde teröpatik hipotermi önerilmektedir (64).

Asfikside gelişen olaylar; özetle, hipoksi, hipotansiyon ve perfüzyon azlığı, substrat ve enerji eksikliği, asidoz, sitotoksik ve vazojenik ödem ve apoptozis olduğuna göre bunları önleyici tedaviler uygulanmalıdır (15,19,20).

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 (15-21,32):

**Yeterli ventilasyon ve perfüzyonun sağlanması ve idame ettirilmesi:** Bunun için yeterli oksijen verilmesi; hipoksi (prematüre bebeklerde  $\text{PaO}_2 < 40$  mmHg, term bebeklerde  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg) ve hiperoksiden kaçınılması (yüksek  $\text{O}_2$  konsantrasyonunun serebral kan akımında azalma ve serbest oksijen radikal hasarının artmasına yol açtığı gösterilmiştir);  $\text{PaO}_2$ '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 (15-21,32).

Ayrıca ağır olgularda asit-baz dengesinin düzeltilmesi de gerekir. Bunun için hiperventilasyon, sodyum bikarbonat veya tromethamin kullanılarak, pH 7,35 üzerinde tutulmaya çalışılır. Ancak asidozun düzeltilmesi için acele etmemek gerekir. Baz eksisi değeri  $< (-10)$  ise müdahale etmek uygundur (15-21).

Perfüzyonun sağlanması için uygun miktarda ve uygun hızda sıvı vermek gerekir. Santral venöz kateter ile basınç ölçümü (term bebeklerde 5-8 mmHg; preterm bebeklerde 3-5 mmHg) ve periferik kapiller dolum zamanı (2-4 sn) yol göstericidir. Bu tür hastalarda uygunsuz ADH salınımı ve beyin ödemi söz konusu olduğundan özellikle ilk günlerde sıvı kısıtlanması yapılır (15-21).

**Hipotansiyon ve dolaşımın düzenlenmesi:** Bunun için pozitif inotropik ajanlar (dopamin 3-5  $\mu\text{g/kg/dk}$ , Dobutamin 5-10  $\mu\text{g/kg/dk}$ ) kullanılabilir (15-21).

**Serebral ödeme yönelik tedavi:** Sıvı alımının kısıtlanması (insensibl kayıp + çıkardığı idrar), volüm genişleticilerden ve bolus tarzında sodyum bikarbonat uygulamalarından kaçınılması, hiperventilasyon ve mannitol uygulaması ile beyin ödemi azaltılabilir. Ancak kortikosteroidlerin ve mannitolün kullanılması tartışmalı olup, bazı

kaynaklar tarafından etkilerinin geçici ve yetersiz olduğu belirtilmektedir. Oksijenizasyonun sağlanması ve karbondioksitin normal seviyelerde tutulması beyin ödeminin azalmasını kolaylaştırır. Hiperventilasyonla PaCO<sub>2</sub>'nin 20-30 mmHg'ya düşürülmesi serebral ödemin azaltma yollarından biridir. Ancak karbondioksit miktarının bu seviyenin altına düşürülmesi beyin kan akımını azalttığı, dolayısıyla anoksiyi şiddetlendirdiği için kontrendikedir (15-21).

**Konvülziyonlara yönelik tedavi:** Hipoksik iskemik ensefalopatide konvülziyonlar 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 konvülziyon gözlenmeden önce başlanmaktadır. Fenobarbitalin, antikonvülzif etki dışında beyin metabolik hız ve enerji gereksinimini azalttığı, sinirsel impulsları düzenleyip, hücre içi kalsiyum artışını inhibe ettiği, beyin ödeminin azalttığı, serbest oksijen radikalini 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 (57).

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 konvülziyon gelişebileceği için kan glikozu ve elektrolitleri takip edilmeli ve gerekirse bunlara yönelik tedavi yapılmalıdır (57).

### **Potansiyel Tedavi Yaklaşımları**

Asfiksi patogenezinde yer alan olaylara karşı birçok tedavi yöntemleri geliştirilmiş; bunların bazılarının olumlu sonuçlar alınmasına rağmen, deneme aşamasında olduklarından halen rutin tedavi programına sokulmamıştır (32,64).

**Serbest Oksijen Radikal 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 mekanizmalar göz önünde tutularak fosfolipaz ve siklooksijenaz inhibitörleri (İndometazin: 5 mg/kg İV), ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopurinol: 100 mg/kg, oksipurinol: 40 mg/kg İV), demir şelatörü (Desferoksamin: 100 mg/kg SC), Alpha-tocopherol (Vitamin E); Askorbik asit (Vitamin C) gibi tedavi yöntemleri denenmiş ve hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar alınmıştır (65).

**Nitrik Oksidaz Sentaz İnhibitörleri:** Hipoksik hadiselerde NO salınımı artmakta ve zararlı etkilere yol açmaktadır. NO HİE'de beyindeki vasküler endotel hücreleri ve

nöronlardan NOS yardımıyla üretilmektedir. Bu nedenle NO üretiminin azaltılması için NOS inhibitörleri (N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)) geliştirilmiştir (38,65).

**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 (65).

**Eritropoietin:** Yakın zamandaki bir çalışmada orta-şiddetli hipoksik iskemik ensefalopatide düşük doz eritropoietine (300-500 U/kg) ilk 48 saatte bafllanarak 2 hafta süreyle verilmesinin mortaliteyi düşürdüğü ve 18. ayda orta-ağır nörolojik defisit insidensini azalttığı gösterilmiştir (43,8% vs 24,6%;  $p<0,05$ ) (32).

**Allopurinol:** Küçük bir grupta yapılan çalışmada sağkalımda artış ve serebral kan akımında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (32).

**Eksitatör amino asid (EAA) antagonistsleri:** MK-801 ile deneysel hayvan çalışmaları ve sınırlı sayıdaki erişkin çalışmalarında ümit verici sonuçlar alınmıştır. Ancak bu ilacın ciddi kardiyovasküler yan etkileri bulunmaktadır (32).

N-metil-D-aspartat reseptörleri ya da kanallarını bloke ederek etki gösteren dizocilpine (MK-801), dextromethopran, ketamin ya da magnezyum gibi ilaçlar, hipoksi-iskemiden önce ya da hemen sonrasında verildiğinde hipoksik iskemik hasardan koruma sağlar. AMPA ( $\alpha$  amino-3 hydroxy-5-methylisoazole-4-propionic acid) antagonist ilaçlar, NMDA antagonistler kadar etkin bulunmamıştır. HİE tanısı olan olgularla yapılan bir çalışmada, bir AMPA antagonisti olan topiramat, hipotermi ile birarada uygulandığında koruyucu olduğu gösterilmiştir (66).

**Profilaktik barbitürat kullanımı:** Küçük çaplı randomize bir çalışmada şiddetli HİE'li bebeklerde 40 mg/kg gibi yüksek doz fenobarbitalin 1 saat içinde verilmesinin konvülziyon sıklığını ve 3 yaşındaki nörolojik değerlendirmede nörolojik defisitleri azalttığı ortaya konmuştur (32).

**Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri:** Bu grupta hiperglisemi, hiperkapni ve hipotermi oluşturacak tedavi yöntemleri üzerinde durulmaktadır. Altı yüz 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 beyine glukoza göre daha kolay girmesine bağılı olduğu sanılmaktadır (38,65).

Mekanik ventilasyon gerektiren prematür bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda normokapninin ( $PCO_2 = 39$  mmHg) hipokapniye ( $PCO_2 = 26$  mmHg); hafif dereceli hiperkapninin ( $PCO_2 = 54$  mmHg) de normokapniye kıyasla hipoksik iskemik hasarı azaltmada daha faydalı olduğu saptanmıştır (65).

Hipoksik iskemik beyin hasarında kombine ilaç kullanımı tek ilaç kullanımına göre daha faydalıdır. Günümüzde farmakolojik tedavilere ek olarak beyin hasarının önlenmesi için, farmakolojik olmayan bir takım tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar hiperglisemi, orta derecede hiperkapni, sistemik veya lokal hipotermidir. Hipotermi HİE'li hastalarda tüm vücut veya baş soğutulması ile yapılır. Tüm vücut veya sadece baş soğutulması ile beyin hasarının azaldığı gösterilmiştir (66). Özellikle sadece baş soğutulması ile ciddi kortikal lezyonlarda azalma saptanmıştır. Hipotermi 72 saat boyunca uygulanır. Hipotermiye maruz kalan HİE'li hastalarda ölüm oranının veya sakat kalma riskinin azaldığı, ciddi EEG değişikliklerinin düzeldiği saptanmıştır. Soğutmanın belli bir yan etkisi yoktur. Tüm vücut soğutmanın en az 72 saat süre ile yapılması gerektiği de bildirilmiştir (32,64,67).

Asfiktik olay sonrası 6 saati geçirmeden vücut ısısının 3-4 °C düşürülmesinin beyin dokusunu koruyucu etki gösterdiği deneysel olarak kanıtlandıktan sonra, 1998' den başlayarak asfiktik yenidoğanlarda posthipoksik hipotermi tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Hipotermi beyindeki metabolik hızı düşürür ve enerji tüketimini azaltır, eksitator transmitter salınımını azaltır, iyon akışında azalma sağlanır, hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı gelişen apoptozisi, vasküler permeabilite, ödem ve kan beyin engeli fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltır. İki metod kullanılmaktadır; baş soğutma ve tüm vücut soğutma. Selektif baş soğutmada (CoolCap) kanallar içinde soğuk su dolaşan bir başlık bebeğin başına yerleştirilir ve pompalayan bir alet ile soğuk suyun devamlı dolaşımı sağlanır. Nazofarengeal ya da rektal ısı 72 saat süreyle 34-35 °C arasında tutulur. Tüm vücut soğutmada, bebek soğuk su dolaştırılarak soğutmaya elverişli üretilmiş battaniye üzerine yatırılır, böylelikle istenilen hipotermi düzeyine çabuk ulaşılır ve 72 saat süreyle devam ettirilir. HİE'li 767 bebeğin 18 aydaki ölüm ve ağır nörogelişimsel durumunu gösteren 3 çalışma ile sadece mortalite sayısını veren 7 çalışma sonuçlarına göre; 3 çalışmada hipotermi, 18. ayda ölüm ve ağır nörogelişimsel geriliği belirgin olarak azaltmış, normal nörolojik bulgularla yaşam süresini artırmıştır. Serebral palsi ve BAYLEY II mental ve psikomotor gelişimsel indeksi <70 olan bebeklerin sayısını azaltmıştır. Sonuç olarak orta derecede hipotermi HİE'li bebeklerde 18. ayda ölüm ve nörolojik hasar gelişimini belirgin olarak azaltmıştır (32).



Yukarıdaki tedavi yöntemleri halen deneme aşamasında olup, rutin kullanıma girmemiştir. Ayrıca bu tedavi yöntemlerinden çoğu erken dönemde faydalı olmaktadır (67).

Neonatal resüsütasyon konusunda iyi eğitilmiş sağlık personelinin varlığı neonatal morbidite ve mortalitede anlamlı azalma sağlar (64).

### **PERİNATAL ASFİKSİNİN PROGNOZU**

Asfiksinin neonatal mortalite ve morbiditede önemli rol oynadığı, yenidoğan bebek ölümlerinin başta gelen nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Hipoksik iskemik bebeklerde prognoz birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında beyin zedelenmesinin ağırlığı ve süresi, gebelik yaşı, nöbet geçirip geçirmediği, beraberinde enfeksiyon veya metabolik sorunların varlığı sayılabilir. Hipoksi-iskemi erken ve zamanında doğmuş bebekte beyinde değişik alanları tutar. Perinatal asfikside prognoz tam iyileşmeden ölüme kadar çeşitlilik gösterir. Prognoz özellikle metabolik veya kardiyopulmoner komplikasyonların tedavi edilip edilmemesine bağlıdır. Perinatal asfiksi tanısı konulan bebeklerde yaklaşık olarak % 10 eksitus, % 30 nörolojik sekeller ve % 60 normal gelişim beklenir. Preterm bebeklerde ise bu sıralama % 30 eksitus, % 20 nörolojik sekel ve % 50 normal gelişim şeklindedir (68-71).

Perinatal asfiksili hastaların uzun dönem takiplerinde özellikle Apgar skorunun nörolojik morbiditeyi belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Beşinci dakika Apgar skoru dördün altında olan bebeklerin % 90'ı hayatın ilk yılı içinde kaybedilmektedir. Sağ kalanların üçte birinde ağır nörolojik sekeller gözlenir. Hipoksik iskemi olan, zamanında doğmuş bebekler gibi erken doğmuş bebeklerde de uzun dönemde Statik Ensefalopati (SE), mental gerilik, öğrenme güçlükleri, kısmi veya tam körlük, sağırılık gibi sonuçlar gözlenmektedir (72).

Bazı olgularda mikrosefali, hidrosefali ve epilepsi gibi durumlar da gelişebilmektedir (14). 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%) tespiti 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 (73,74).

Serebral palsy için, perinatal asfiksi öyküsü bir risk kabul edilmekle birlikte, etiyolojide intrapartum asfiksiye bağlı serebral palsy oranı % 3-13 arasında saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda perinatal asfiksi sonucunda serebral palsy gelişme oranı yaklaşık

% 15 bulunmuştur. Yaşayan olguların % 85'inde, erken dönemde nörolojik defisit saptansa bile takipte serebral palsinin gelişmediği görülmüştür (75).

Prognozu belirleyen en önemli durum, gestasyonel yaş ve asfiksini süresidir. Asfiktik preterm bebeklerdeki prognoz, miadında doğanlara göre daha kötüdür. Prognozun erken belirlenmesi ve buna göre uygulanacak yaklaşımın planlanması için bir çok kriter geliştirilmiştir (16).

Yapılan çalışmalarda birinci ve beşinci dakika Apgar skoru  $\leq 3$  olması, 20. dakikada bile Apgar skorunun düşük seyretmesi, spontan solunumun başlamaması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir. Beşinci dakika Apgar skoru  $\leq 6$  olan bebeklerin, 6-10 arasında skor alanlarla karşılaştırıldığında bunlarda üç kat daha fazla nörolojik sekel gözlenmiş olduğu saptanmıştır (16,19,35).

Klinik olarak koma süresinin uzaması, hipotoninin varlığı, multiorgan yetmezliği, nörolojik belirtilerin 2 haftadan uzun sürmesi ile kötü prognoz arasında ilişki kurulmuştur. Ayrıca doğumdan sonra erken oligüri ve/veya böbrek yetmezliğinin gelişmesi de kötü prognozu göstermektedir (15,35,76).

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 (15,18-20,68,69). Son yıllarda, yüksek saptanan NSE değerlerinin de kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (18,22).

Fetal kan örneğinde, düşük pH ve düşük  $pO_2$ 'nin mevcudiyeti (metabolik asidoz), fetal kalp hızı monitorizasyonunda ve Doppler USG'de serebral akımın düşüklüğü; intrakraniyal basıncın  $> 10$  mmHg olması, Kraniyal USG'de erken ventrikül dilatasyonunun, multipl veya büyük kistik alanların saptanması, EEG'de multipl odakların veya voltaj supresyonunun bulunması da kötü prognoz delilleri olarak kabul edilmektedir (15,19,20,36).

Perinatal asfiksili bebeklerin uzun süreli prognozu yapılan araştırma ve değerlendirmeler sonrası tahmin edilebilmesine karşın hastalığın gelişimini etkileyen birçok faktör bulunduğundan kesin bir sonuca varmak zor gibi görülmektedir. Prognozu iyi olmayan bu bebeklerin hipoksi-iskemiye maruz kalmaması için tüm çabaların gösterilmesi esas amaç olmalıdır (77).

Postasfiksiyel morbiditeyi belirlemek için bir skora sistemi de geliştirilmiştir. Bu skora sisteminde beşinci dakika Apgar skoru, umbilikal arter kan örneğinde baz açığı ve

fetal kalp hızı izlemlerine göre olgulara 0-3 arasında puan verilmiş ve  $\geq 6$  puan alanlarda morbiditenin yüksek olduğu saptanmıştır (16,29,59).

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 ekibin bulunması önemlidir (57).

### **HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ**

Perinatal asfiksini en ağır sonucudur. Yenidoğanda hayatın erken dönemlerinde solunumun başlama ve sürdürülmesinde güçlük sonucunda, öncelikle beyin oksijensiz kalmasına bağlı olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç düzeyinde bozulma ve çoğunlukla konvülsiyonla karakterize bir sendromdur (17,78). Term bebeklerde beyindeki hasarın derecesine göre ilk kez Sarnat & Sarnat tarafından bir evreleme sistemi oluşturulmuş, daha sonra bu sistem modifiye edilerek geliştirilmiştir (17) (Tablo 3). Etkilenen term bebeklerde klinik olarak 3 grup dikkati çekmektedir. Bunlar; normal tonuslu bebekler, hiperalert (çoğu kez hipertonic) bebekler ve hipotonik bebeklerdir (15,56).

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 midriasis ve taşikardi eşlik edebilir. Bu olguların çoğu normal olarak gelişirler. Bu grup Sarnat & Sarnat Evreleme Sistemine göre 1. evreye karşılık gelir. Bu olguların bir kısmı ileri evreye geçiş gösterebilir ve konvülsiyon, letarji gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir (15, 56).

Hipotonik gruptaki bebeklerin çoğu depresedir. Bu grup Sarnat & Sarnat Evreleme (16-18) Sistemine göre 2. ve 3. evreye karşılık gelir. Bu bebeklerde yenidoğan refleksleri zayıf alınır ve spontan hareketler minimaldir, ileri dönemde deserebre postür ve flask paralizi gözlenir (57,79). 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 okulomotor 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 okulomotor 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 (51).

Hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı konvülziyonlar, orta ve ağır olgularda ortaya çıkmakta ve genellikle doğumdan sonra 1-2. gün içinde saptanmaktadır. Volpe, (24) asfiktik yenidoğan bebeklerin % 60'ında, konvülziyonların yaşamlarının ilk 12 saatinde ortaya çıktığını ortaya koymuştur. HİE'ye bağlı konvülziyonlar yenidoğan dönemindeki konvülziyon sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Tipik olarak fokal veya multifokal klonik konvülziyonlara rastlanmakta olup, amorf, tonik veya apneik konvülziyonlar da görülebilmektedir. Generalize nöbetler, yenidoğan bebeklerde miyelinizasyon ve sinaptogenezis gelişmemiş olduğu için gözlenmez (16,18,25). Asfiktik yenidoğan bebeklerde hipoksiye bağlı oluşan beyin hasarında, kanlanmanın arttığı reperfüzyon döneminde kanamalar gelişebilir ve buna bağlı olarak klinik durum kötüleşir (37).

Hipoksik iskemik ensefalopati bulguları gösteren olgularda spesifik kabul edilen CK-BB, NSE, S-100 proteini, myelin bazal protein (MBP), GFAP, eksitatör aminoasitlerden glutamat ve aspartat seviyelerinde artışın saptanması da diğer laboratuvar bulguları arasındadır (28,40,45-47).

Nöron spesifik enolaz isimli bir proteazın izoenzimi olup, asfiktik yenidoğan bebekler üzerinde yapılmış çalışmalarda da ensefalopatiyle ilişkili olarak yüksek değerler saptanmıştır (76,80).

Hipoksik iskemik ensefalopati evresiyle ilişkili olarak da prognoz değişmektedir. HİE evresi arttıkça prognoz kötüleşmekte ölüm ve sekel oranı artmaktadır. Evre I'deki olgularda ölüm ve sekel hemen hemen hiç gözlenmediği halde, Evre II'deki olgularda ölüm az görülmekte, yaklaşık % 20-50 oranında sekel ortaya çıkmaktadır. Evre III'deki olguların yaklaşık % 50-100'ü ölmekte, yaşayanlarda ise ağır sekeller gelişmektedir (18,34,73,74).

**Tablo 3. Hipoksik iskemik ensefalopati evreleme sistemi (17)**

| <b>Belirtiler</b>                | <b>Evre I</b> | <b>Evre II</b> | <b>Evre III</b>                |
|----------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------|
| <b>Bilinç durumu</b>             | Hiperalert    | Letarjik       | Stupor, koma                   |
| <b>Kas tonusu</b>                | Normal        | Hipotonik      | Flask                          |
| <b>Postür</b>                    | Normal        | Fleksiyon      | Deserebre                      |
| <b>Tendon refleksleri/klonus</b> | Hiperaktif    | Hipoaktif      | Cevapsız                       |
| <b>Miyoklonus</b>                | Var           | Var            | Yok                            |
| <b>Moro refleksi</b>             | Kuvvetli      | Zayıf          | Cevapsız                       |
| <b>Pupiller</b>                  | Midriyatik    | Miyotik        | Anizokori, ışık refleksi zayıf |
| <b>Konvülsif nöbet</b>           | Yok           | Sık            | Deserebrasyon                  |
| <b>Sonuç</b>                     | İyi           | Değişken       | Ölüm/şiddetli defisit          |

### **S-100 B PROTEİNİ**

S100 proteininin biyolojik sistemdeki yeri araştırılmıştır. S-100 proteini, beyinde glial ve Schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunan, moleküler ağırlığı 10-12 kdalton arası olan kalsiyum-bağlayıcı asidik dimerik proteindir. S-100'ün böyle bir tür kalsiyum algılayıcısı olduğu gösterilmiştir (81). Klasik S100 proteini A ve B olmak üzere iki alt ünitelerden oluşur. S100B'nin en zengin kaynağı beyindir, astrositlerden aşırı miktarda salgınır (72). Spesifik hücre içi hedef proteinler ile kalsiyum düzenleyiciler arası ilişkiyi sağladığı bulunmuştur. Böylece hem hücre içi hem de hücre dışı etki gösterir. Hücre dışı etkileri protein alınımlarını arttırmak ve santral sinir sistemi glial hücre çoğalmasında sağlamaktır. Hücre içi fonksiyonları ise enzim aktivitelerinde değişiklik, hücre dönüşüm reaksiyonları olayları, fosforilasyon, çeşitli iskelet hücre elementlerinin polimerizasyonunun düzenlenmesidir (82). S100'ün çok özel hücre hedefleri tanımlanmıştır. Bu hedefler miyozin, membran birleşim proteinleri, tubulin, mikrotübül ile ilişkili proteinler, glial fibriller ve asidik proteinlerdir (83). Protein S100B'nin konsantrasyonuna bağlı olarak yararlı (reaktif sinaptogenezi indüklemeye) ve zararlı (nöronal hücre ölümü indüklemeye) etkileri vardır. Ayrıca protein S100B en yüksek oranda beyin hücrelerinden salgınmasına rağmen, kahverengi yağ dokusu, deri ve iskelet kas hücrelerinden de salgınır (14). Beyin dışında adipoz doku, melanositler ve T lenfositlerde de saptanmıştır. Nöronal hasarda ve bulunduğu organları ilgilendiren tümörlerde arttığı

belirtilmektedir. Protein S100B kan beyin bariyerini de geçebilir. Bu yüzden BOS ve serum S100B seviyeleri iskemik beyin zedelenmesi, primer ve sekonder beyin hasarı ve felçte yükselmektedir (83). Nörogelişimsel engelleri değerlendirebilmek için uzun süreli (> 12 ay) takipli çalışmalar gerekmektedir. Özellikle değişken klinikle karşımıza çıkabilen HİE evre II tanısı alan hastalarda bu daha da önem kazanır. Ensefalopati tanısı alan hastalarda örneklerin 96. saatten sonra alınması anlamsız olarak kabul edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda hasarlı hücreden salınan astroglial bir protein olan S100B'nin asfiktik doğum sonrası 2-6. saatlerde en yüksek değerlere ulaştığını bildirmiştir. Bazı çalışmalar ise düzeylerin 1-2 gün yüksek kaldığını bildirmektedir. Bir diğer çalışmada ise idrar S100B düzeylerinin 4. saatte yükselmeye başlayıp 12. saatte en yüksek değere ulaştığını ve bir hafta boyunca yüksek kaldığını saptamıştır. Tüm bu çalışmalar S100B proteininin bozulmuş oksidatif metabolizmanın gerçek bir belirteci olduğunu göstermektedir (5). Yenidoğanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda (84-86) serum, idrar ve BOS S100B protein düzeylerinin asfiktik yenidoğanlarda beyin hasarının erken göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

## **TAU PROTEİN**

Tau protein MSS nöronlarının aksonlarında lokalize, mikrotübül yapısında yer alan bir proteindir. Bu protein tubulin monomerlerinin birleşerek mikrotübülleri oluşturmada, hücre iskeletinin korunmasında ve akson transportunun devamında önemli rol oynar (11). İnsan Tau proteini 17. kromozom üzerine yerleşmiş genin tek bir transkripsiyonundan çıkarılmış, alternatif eklemeler sonucunda oluşan 6 değişik izoform şeklinde görülür. Tau izoformlarının moleküler ağırlığı 48-68 kDa arasında değişir (11).

Tau proteini çözünürlüğü yüksek bir proteindir ve normalde aksonal mikrotübüllere yapışık halde bulunur. Mikrotübülleri stabilize ederek, rijiditeyi sağlar. Nöronal oluşum ve hücre iskeletindeki aktinle ilişkiye girerek hücre içi vezikül transportunu düzenler. Tau protein bir çok serin/treonin kinaz tarafından fosforile edilir. Bu fosforilasyon proteinin hem normal hem de patolojik fonksiyonlarını düzenler. MSS'nin dejeneratif hastalıklarında BOS'a ve seruma salınır. Bu nedenle BOS ve serum Tau düzeyinin, bazı hastalıkların tanısı ve aksonal hasarın şiddetinin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilmektedir. Tau proteini ile ilgili bilinenlerin temel kaynağını Alzheimer hastalığı konusunda yapılan çalışmalar oluşturulmuştur (11,14,84,85). Alzheimer hastalığında belirli beyin bölgelerinde seçilmiş bazı nöronların içinde bulunan anormal lif demetlerinden oluşan birikintilere, görünümüne dayanarak nörofibriller yumak (Tangle) adı verilir. Yumağı

oluşturan liflerin her birinin iki ince liften oluşan bir sarmal olduğu görülür. Buna helikal filament çifti denilir. Bu filamentlerin ana birleşeni, aslında aksonun mikrotübülünde yapısal olarak bulunan Tau proteindir. Ancak mikrotübüle bağılyken solubl olan Tau proteini hücre içi birikimlerde hiperfosforile şekildedir ve bu nedenle pek solubl değildir. Bu nöron içi birikimler, hücrenin temel iskeletini bozarak iletinin bozulmasına ve giderek hücrenin canlılığının sona ermesine neden olurlar. Hiperfosforilasyon Tau proteinin mikrotübül bağlama fonksiyonunu bozarak Alzheimer hastalarının beyinlerinde mikrotübül stabilizasyonunu bozar, sonuçta nöronal dejenerasyon ortaya çıkar (84-86).

Kortikal bazal dejenerasyon, progresif supranükleer palsi, Pick hastalığı ve Parkinson hastalığının bazı formları gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da Tau filamentlerinin depolanması sorumlu tutulmaktadır (86).

Tau protein, hipoksi veya travma gibi nedenlerle aksonal hasar olduğu zaman SSS nöronlarından ekstrasellüler aralığa salınır. Sonra BOS'a ve seruma geçer. ELISA yöntemi ile tespit edilebilir (87-89).

Beyin omurilik sıvısında Tau protein düzeyi, kafa travmasında, aksonal hasarın derecesini belirlemede, nöroprotektif ajanların etkinliğini izlemede, prognozu belirlemede, klinik iyileşmenin takibinde bir belirteç olarak kullanılabilir (90-92).

Tekrarlayan kısa süreli nöbetlerin nöronal hasara yol açıp açmadığı tartışmalıdır. Beyin omurilik sıvısında ve serumda total Tau ve fosforile Tau ölçümlerinin Alzhemier hastalığı tanısında kullanılabileceği düşünülmektedir, ayrıca total Tau'nun aksonal hasar ve nöronal dejenerasyonun bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (84,85,88).

Literatürde, yenidoğanda perinatal asfiksi konusunda Tau protein ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya bölgesinde dünyaya gelen yüksek riskli yenidoğanların takip edildiği üçüncü basamak tek hastane olan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Şubat 2009-Temmuz 2011 tarihleri arasında doğan veya dış merkezlerde doğup refere edilen, perinatal asfiksi ön tanısı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılarak HİE tanısı alan term yenidoğanlar çalışma grubunu, hastanemizde doğan ve doğum sonrası herhangi bir bulgusu olmayan sağlıklı term yenidoğanlar ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı ile kurallara uygun olarak yapıldı (Ek-1). Çalışmaya katılan yenidoğanların ailelerinden izin belgesi alındı (Ek-2).

Hipoksik iskemik ensefalopati tablosu, Sarnat ve Sarnat skorum sistemi (17) kullanılarak hafif (Evre I), orta (Evre II) ve ağır (Evre III) olarak sınıflandırıldı.

Olguların seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı:

A. Çalışma grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Sarnat ve Sarnat skorum sistemine göre HİE kliniğinin saptanması,
- 2) Term olması (38-40 hafta gestasyonel yaşa sahip olması)

Çalışma grubu için dışlanma kriterleri:

- 1) HİE kliniğinin olmaması,
- 2) Preterm olması,
- 3) Ağır konjenital anomali, derin anemi gibi durumların bulunması,
- 4) Çoğul gebelik.

B. Kontrol Grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) 38-40 hafta gestasyonel yaşa sahip olması,



2) Fizik muayenede patolojik bulgu saptanmaması.

### **Olguların Takibi ve Değerlendirmesi**

Çalışma grubundaki yenidoğanlar prospektif olarak gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, gebelik haftasına göre ağırlık durumu, asfiktik doğum için risk faktörleri, mekonyum varlığı, Apgar skorları, resusitasyon varlığı, HİE evresi, çoklu sistem tutulumu hastalığının seyri, gelişen komplikasyonlar ve mortalite oranı yönünden değerlendirildi.

Her hastanın birinci ve beşinci dakika Apgar skorları kaydedildi. Genel fizik muayenede özellikle nörolojik bulgulara önem verildi. Kas tonusu, nöbet durumu, bilinç durumu, tendon refleksleri, yenidoğan refleksleri (Moro, yakalama, emme), ışık refleksi, solunum düzeni ve kalp atım hızı ayrı ayrı değerlendirilerek not edildi. İlk nörolojik değerlendirme sonrası 24. ve 48. saatlerde değerlendirme yinelendi.

Çalışma grubundaki hastalarda arteriyel kan gazı değerleri, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Transferaz (AST), üre, kreatinin, ürik asit, LDH, Kreatin Kinaz (CK), Kreatin Kinaz Miyogloblin Bandı (CK-MB), amonyak ve laktat değerlerine bakıldı.

Letarji, stupor ya da koma saptanan hastalara yaşamın ilk bir haftasında kraniyal BT çekildi. Kraniyal BT’de hipodens alanların varlığı iskemi, ventriküllerde silinme ise ödem bulguları olarak değerlendirildi.

Yaşayan tüm olgular postnatal birinci ayda nörolojik muayene ile değerlendirildi. Muayenede hipotonisite, hipertonisite ve yenidoğan reflekslerinde azalma saptanan hastaların nörolojik muayenesi patolojik olarak kabul edildi.

### **Örneklerin Alınması ve Saklanması**

Çalışma ve kontrol grubundan doğumdan sonraki 2. saatte kan örnekleri alındı. Çalışma grubundan Tau protein ve S-100 proteini için 48. saatte kan örnekleri (2 cc serum) alınırken kontrol grubunda tek örnek alınmıştır. Alınan örneklerin serum ve plazmaları ayrıştırıldıktan sonra uygun koşullarda -80°C’de saklandı. Daha sonra çözdürülen kan örnekleri Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında uygun kitler kullanılarak çalışıldı.

### **Örneklerin Çalıştırılması**

Protein S100B örnekleri BIO-TEK  $\mu$  Quant cihazı (BIO-TEK, Vermont, USA) ile Dia Metra kitleri (Italy) kullanılarak “Enzyme linked immunsorband assay” (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı. Çalışma prensibi; S100B ELİSA testi, biri mikro kuyucuk plaklarına sabitlenmiş

diğeri ise kırmızı turp peroksidaz enzimi ile konjuge edilmiş iki antikorun bağlanmasına dayanan testtir. Test, herbirinde inkübasyon basamağını takip eden, iki bağlanma basamağıyla gerçekleşmektedir. Bağlanmış veya serbest olan maddeler basit yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır. Daha sonra sübstrat eklenir. Maksimum renk oluşumu için geçen uygun zamandan sonra enzim reaksiyonu durur ve eşik absorbans tespit edilir. Renk yoğunluğu ile orantılı olarak örnekteki S100B konsantrasyonu belirlenir. S100B insan serumu ya da plazmasında saptanabilir. Hemoliz olmuş örnekler kullanılmaz. Örnekler bir gün boyunca +2-8 °C’de daha uzun süre - 20 °C’de saklanabilir. 5 pg/ml üzerindeki örnekler dilüe edilir.

Serum Tau proteinini incelemesi için hastalardan kan örneği alınarak analizi,  $\mu$  Quant cihazı (BIO-TEK, Vermont, USA) ile İnvitrogen Human Tau (total) kiti (Camarillo, CA 93012) kullanılarak Sandwich ELİSA yöntemiyle yapıldı. İnvitrogen Human Tau (total) kiti bir katı faz sandviç ELİSA yöntemidir. Testte kullanılan mikrotitre strip kuyucuklarının yüzeyi Human Tau protein spesifik antikor ile kaplanır. Human Tau protein içerdiği bilinen standartlar, kontrol örnekler ve içeriği bilinmeyen örnekler (hasta serumu) bu kuyucuklara pipetle konulur. Birinci inkubasyon süresince, Human Tau antijenleri bu hareketsiz antikorlara bağlanır, yıkandıktan sonra tavşandan elde edilen poliklonal Human Tau antijenlerine spesifik antikorlar eklenir. İkinci inkubasyon süresince, bu antikorlar birinci inkubasyonda yakalanan Human Tau antijenine bağlanır. İkinci antikorların fazlası yıkandıktan sonra peroksidaz ile işaretlenmiş atlardan elde edilen anti-tavşan antikorları eklenir. Bunun tavşan antikorlarına bağlanması ile dört katlı sandviç tamamlanmış olur. Üçüncü inkübasyondan sonra anti-tavşan antikorlarının fazlası yıkanır. Antikorların üzerindeki enzim ile etkileşen bir substrat eklenir ve enzime bağlanma olursa renk değişimi ortaya çıkar. Bu renk yoğunluğu örnekteki Human Tau proteinin miktarı ile doğru orantılıdır.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizlerde T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalının SPSS 19,0 (Lisans no=10240642) istatistiksel paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma ya da sayı yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmede tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Evrelere göre niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test kullanıldı. Gruplar arası fark bulunduğunda farklılığın hangi evreler arasında olduğunu belirlemede Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi

kullanıldı. Tau ve S100 değerlerinin 2. ve 48. saatleri arasında farklılığı incelemede Wilcoxon sign rank test kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tau ve S100B değerlerinin ‘cut-off’ noktaları ‘receiver operating characteristic’ (ROC) analizi yöntemi kullanılarak belirlendi ve bu noktalardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde HİE tanısı ile izlenen 20 term bebek çalışma grubunu, hastanemizde doğmuş olan ve Kadın hastalıkları ve Doğum servisinde izlenen term sağlıklı 20 bebek kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışma grubumuzdaki hastalar 38-40 gebelik haftasındaki bebeklerden oluşmaktaydı. Çalışma grubundaki olguların 7'si (% 35) kız, 13'ü (%65) erkek, kontrol grubundaki olguların 12'si (%60) kız, 8'i (%40) erkek idi. Olgular cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Hastaların 9'u (%45) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile 11'i (%55) sezaryen ile doğdu. Kontrol grubunu oluşturan bebeklerin 11'i (%55) NSVY ile doğarken 9'u (%45) sezaryen ile doğmuştu. Doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Hipoksik iskemik ensefalopatili olguların vücut ağırlıkları  $3019,5 \pm 523,3$  g iken kontrol grubunun  $3202 \pm 325,5$  g idi. Doğum ağırlıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

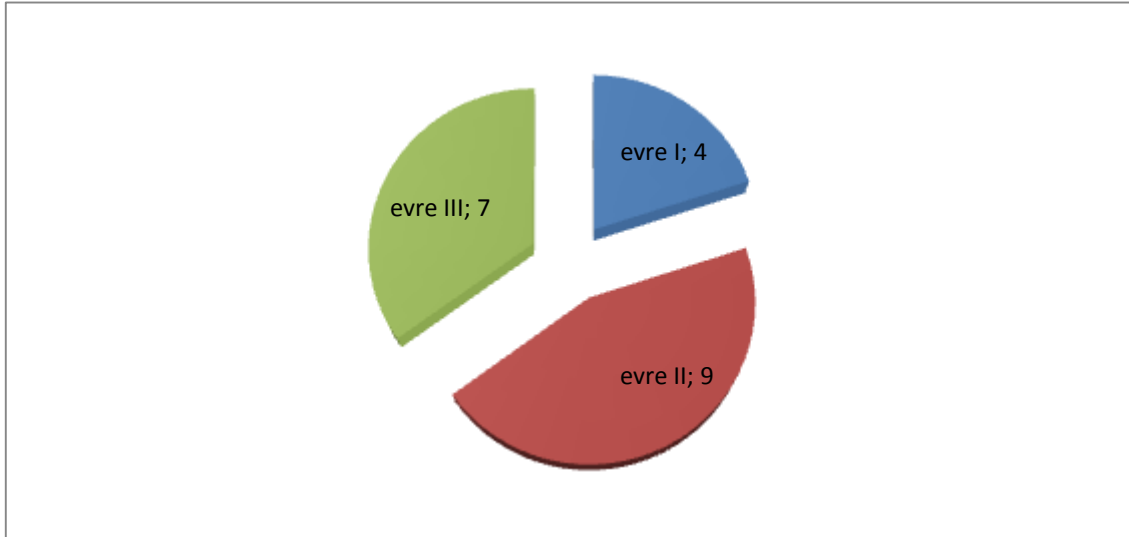
Çalışma grubundaki olguların gestasyon yaşlarına göre ağırlıkları incelendiğinde, 2'si LGA (doğum haftasına göre fazla tartılı) 18'i ise AGA (doğum haftasına uygun tartılı) olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise 1 hasta LGA 19 hasta ise AGA olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık saptanmadı. Tüm olguların demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri**

|                                             | <b>Çalışma grubu</b><br>(n=20) | <b>Kontrol</b><br>(n=20) | <b>p</b>       |
|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>Cinsiyet</b>                             |                                |                          |                |
| <b>Kız</b>                                  | 7 (%35)                        | 12 (%60)                 | <b>0,113*</b>  |
| <b>Erkek</b>                                | 13 (%65)                       | 8 (%40)                  |                |
| <b>Doğum şekli</b>                          |                                |                          |                |
| <b>NSVY</b>                                 | 9 (%45)                        | 11 (%55)                 | <b>0,132*</b>  |
| <b>Sezeryan</b>                             | 11 (%55)                       | 9 (%45)                  |                |
| <b>Doğum ağırlığı (g)</b>                   | <b>3019,5 ±523,3</b>           | <b>3202 ±325,5</b>       | <b>0,073**</b> |
| <b>Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı</b> |                                |                          |                |
| <b>AGA</b>                                  | <b>18 (%90)</b>                | <b>19 (%95)</b>          | <b>0,12*</b>   |
| <b>LGA</b>                                  | <b>2 (%10)</b>                 | <b>1 (%5)</b>            |                |

NSVY: Normal spontan vajinal yol, AGA: Doğum haftasına uygun tartılı, LGA: Doğum haftasına göre fazla tartılı. \* Ki-kare , \*\*Mann Whitney U test.

Hipoksik iskemik ensefalopati Evre I (hafif) tanısı alan 4 (%20), HİE Evre II (orta) tanısı alan 9 (% 45), HİE Evre III (ağır) tanısı alan 7 (% 35) hasta vardı (Şekil 2).



**Şekil 2. Evrelere göre hipoksik iskemik ensefalopatili hasta sayılarının dağılımı**

Hastalar asfiksiye neden olabilecek risk faktörleri yönünden incelendi. Üç hastada fetusla, 6 hastada anne ile ilgili risk faktörleri bulunurken 6 hastada gebelik ve doğum ile ilgili risk faktörleri vardı. Oniki hastada birden fazla risk faktörü mevcuttu. En yüksek oranda saptanan risk faktörlerinin ileri anne yaşı ile plasental yetmezlik olduğu saptandı (Tablo 5).

**Tablo 5. Hipoksik iskemik ensefalopati için risk faktörleri**

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| <b>Fetusla ilgili</b>              |        |
| Postmatüritelik                    | 1 (5)* |
| Aritmi                             | 2 (10) |
| <b>Anne ile ilgili</b>             |        |
| Diyabet                            | 1 (5)  |
| Hipertansiyon                      | 2 (10) |
| İleri yaş (>35)                    | 3 (15) |
| <b>Gebelik ve doğum ile ilgili</b> |        |
| Polihidramniyos                    | 1 (5)  |
| Plasental yetmezlik                | 3 (15) |
| Anormal prezentasyon               | 1 (5)  |
| Uterus rüptürü                     | 1 (5)  |

\*Parantez içerisindeki değerler yüzdelik olarak hesaplanmış değerlerdir.

Mekonyumlu amniyon sıvısı açısından olgular değerlendirildiğinde 20 olgudan 6'sında (%30) mekonyum öyküsü vardı. Bu hastalardan yalnızca 1'inde mekonyum aspirasyonu varken diğer 5 hasta dış merkezde doğup tarafımıza yönlendirildiği için şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 2'si Evre I, 2'si Evre II diğer 2'si de Evre III tanısı aldı.

Her hasta için doğum sonrası birinci ve beşinci dakika Apgar skorları hesaplanıp not edildi. HİE Evre I tanısı alan hastaların birinci dakika Apgar skoru ortalaması  $3,75 \pm 0,95$ , Evre II tanısı alan hastalarda bu değer  $4,11 \pm 1,05$  iken Evre III'te  $3,28 \pm 0,75$  olarak hesaplandı. Beşinci dakika Apgar skoru ortalama değerleri ise HİE Evre I, II ve III' te sırası ile  $7 \pm 0,81$ ,  $6,6 \pm 1,1$  ve  $6,0 \pm 1,15$  olarak bulundu. Evreler arasında yapılan karşılaştırmada 1. ve 5. dk. Apgar skoru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubundaki Apgar değeri 1. dakikada  $8,45 \pm 0,75$ , 5. dakikada  $9,9 \pm 0,3$  olarak hesaplandı. Çalışma grubundaki Apgar değerleri (1. ve 5. dk) kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (1. dk  $p<0,001$ , 5. dk  $p<0,001$ ) (Tablo 6, Şekil 3 ve Şekil 4).

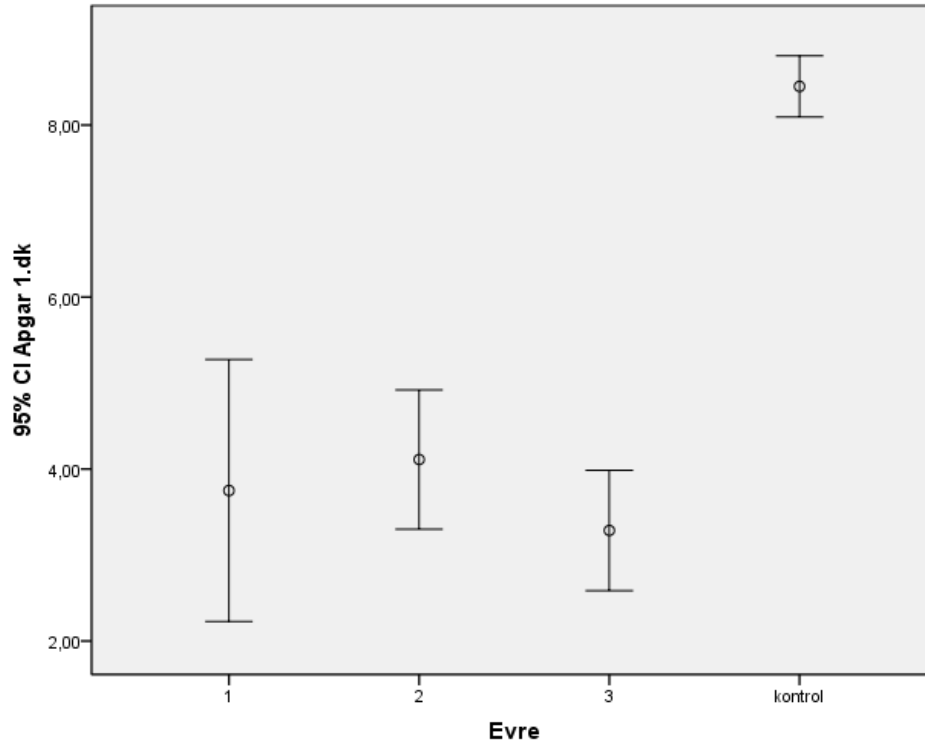
**Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarının birinci ve beşinci dakika Apgar skoru değerleri**

|                    | <b>HİE Evre I<br/>(n=4)</b> | <b>HİE Evre II<br/>(n=9)</b> | <b>HİE Evre III<br/>(n=7)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=20)</b> | <b>P***</b> |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|
| <b>Apgar skoru</b> |                             |                              |                               |                           |             |
| <b>1. dk</b>       | 3,75±0,95                   | 4,11±1,05                    | 3,28±0,75                     | 8,45±0,75                 | <0,001*     |
| <b>5. dk</b>       | 7±0,81                      | 6,6±1,11                     | 6,0±1,15                      | 9,90±0,30                 | <0,001**    |

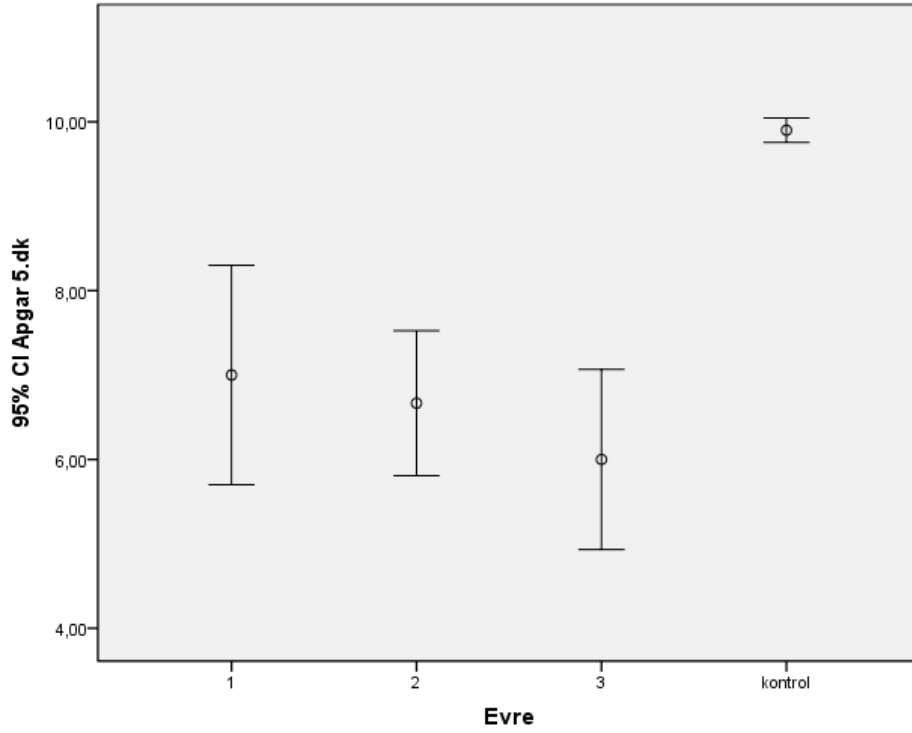
**HİE:** Hipoksik İskemik Ensefalopati.

\*,\*\* Çalışma grubundaki her bir evrede birinci ve beşinci dk Apgar skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü p< 0,001

\*\*\*Kruskal Wallis test.



**Şekil 3. Birinci dakika Apgar skorlarının evrelere göre ortalama değerlerinin dağılımı**



**Şekil 4. Beşinci dakika Apgar skorlarının evrelere göre ortalama değerlerinin dağılımı**

Çalışma grubundaki olguların tümünde arteriyel kan gazı değerlendirilmesi ortalama postnatal 2. saatte yapıldı. Ortalama kan gazı değerleri HİE evrelerine göre verildi. Evre I tanısı alan yenidoğanların ortalama arteriyel kan gazı pH değeri  $7,29 \pm 0,14$ , HİE Evre II tanısı alan hastalarda bu değer  $7,26 \pm 0,98$  HİE Evre III tanısı alan hastalarda ise  $7,19 \pm 0,21$  olarak bulundu. Evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

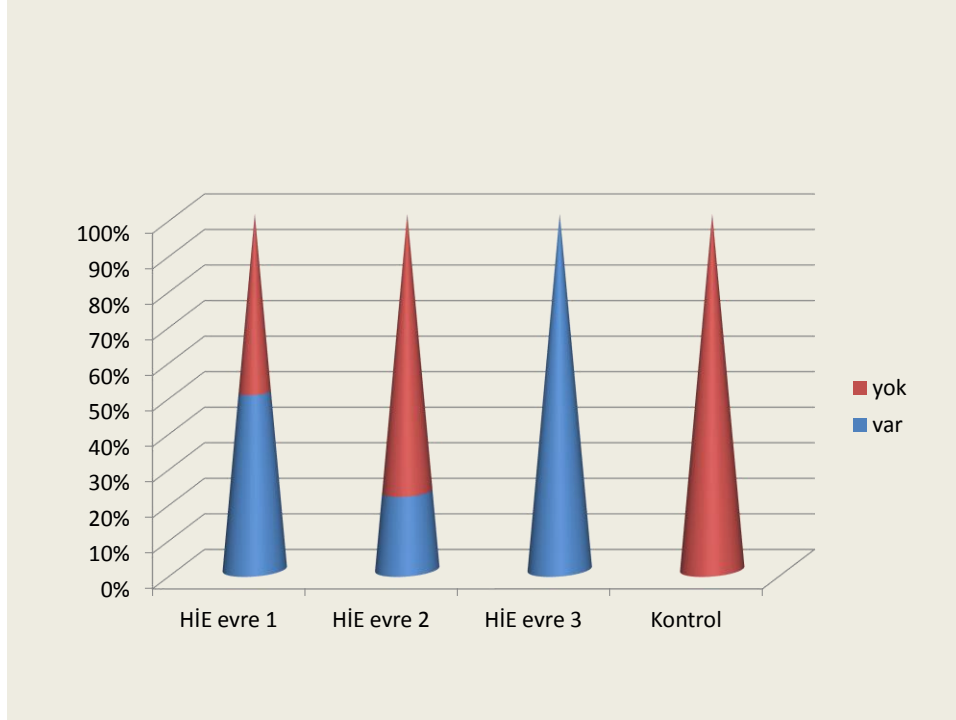
**Tablo 7. Çalışma grubunun evrelere göre ortalama arteriyel kan gazı değerlerinin karşılaştırılması**

|                    | HİE Evre I<br>(n=4) | HİE Evre II<br>(n=9) | HİE Evre III<br>(n=7) | P*   |
|--------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------|
| <b>Kan gazı pH</b> | $7,29 \pm 0,14$     | $7,26 \pm 0,98$      | $7,19 \pm 0,21$       | 0,60 |

\*Kruskal Wallis test, **HİE**: Hipoksik İskemik Ensefalopati



Hipoksik iskemik ensefalopatili olguların 11'inde (% 55) doğum sonrası yapılan resüsitasyon sırasında PBV uygulanırken 9'unda PBV ihtiyacı olmamıştır. HİE Evre III tanılı hastaların 7'sinde de (% 100) da PBV ihtiyacı olduğu görülmüştür (Şekil 5).



**Şekil 5. Çalışma grubunda resüsitasyon sırasında evrelere göre pozitif basınçlı ventilasyon uygulama yüzdeleri**

Çalışma grubundaki olgularda bakılan ALT, AST, amonyak, laktat, ürik asit, üre kreatinin, LDH, CK ve CK-MB düzeylerinin olguların tümünde normal düzeylere göre yüksek olduğu belirlendi. Ancak HİE Evre I, II III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 8).

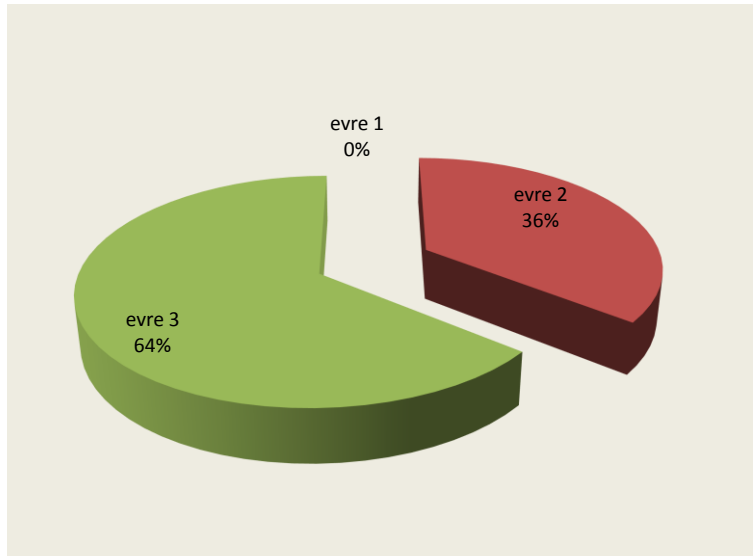
Asfiksiye maruziyet sonrası beyin hasarının erken dönemde değerlendirilmesi açısından çalışma grubundaki yaşayan ve klinik gereklilik görülen yenidoğanlara BBT ile değerlendirme yapıldı. HİE Evre I tanısı olan 4 hastaya kraniyal BT çekilmedi. HİE Evre II tanısı alan 9 hastadan 5'ine kraniyal BT çekildi ve tümünde beyin ödemi bulgularına rastlandı. HİE Evre III tanısı alan 7 hastanın yaşayan 4 tanesine kraniyal BT çekildi ve hepsinde iskemi ve ödem bulgularına rastlandı (Şekil 6).

**Tablo 8. Evrelere göre biyokimyasal değerler**

|                  | <b>HİE Evre I</b><br>(n=4) | <b>HİE Evre II</b><br>(n=9) | <b>HİE Evre III</b><br>(n=7) | <b>P*</b> |
|------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------|
| <b>ALT</b>       | 30,2 ± 10,7                | 52 ± 25,6                   | 173 ± 343                    | 0,426     |
| <b>AST</b>       | 107,5 ± 75                 | 123 ± 66,3                  | 214,5 ± 180,7                | 0,238     |
| <b>Amonyak</b>   | 118,7 ± 5,3                | 109,3 ± 40,9                | 98 ± 41,6                    | 0,663     |
| <b>Laktat</b>    | 72,4 ± 26,8                | 61,8 ± 46,4                 | 100,8 ± 59                   | 0,303     |
| <b>Ürik asit</b> | 6,66 ± 2                   | 6,31 ± 2,9                  | 7,17 ± 1,89                  | 0,784     |
| <b>Üre</b>       | 25,6 ± 14,4                | 32 ± 20,4                   | 30,3 ± 14,7                  | 0,841     |
| <b>Kreatinin</b> | 0,7 ± 0,21                 | 0,82 ± 0,26                 | 1,06 ± 0,62                  | 0,356     |
| <b>LDH</b>       | 2390 ± 567                 | 1525 ± 882                  | 2365 ± 183,7                 | 0,354     |
| <b>CK</b>        | 1153,5 ± 868               | 2122 ± 1768                 | 3590 ± 526,4                 | 0,144     |
| <b>CK MB</b>     | 345,7 ± 299                | 451 ± 499                   | 715,4 ± 927                  | 0,619     |

**ALT:** Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Transferaz **LDH:** Laktat Dehidrogenaz **CK:** Kreatin Kinaz, **CKMB;** Kreatin Kinaz Miyogloblin Bandı.

\*Kruskal Wallis test



**Şekil 6. Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde patolojik bulgu saptanan hastaların evrelere göre yüzde olarak dağılımı**

Hipoksik iskemik ensefalopati gelişen olgularda, klinik evrelerine göre gelişen HİE bulguları dışında, 10 (%50) olguda birden fazla sistemi ilgilendiren bulgular saptanırken, 9

(%45) olguda belirgin respiratuar distres bulguları vardı. Evre I’de solunum sistemi bulguları hakimdi.

On olguda birden fazla sistemi ilgilendiren patolojik bulgular saptanırken, bunlardan 3’ünde multi organ yetmezliği gelişti. Bu hastaların klinikleri ağır seyretti ve 2’si kaybedildi.

Hipoksik iskemik ensefalopatili olgular sistem tutulumları açısından değerlendirildiğinde, sinir sistemi bulguları dışında olguların 17’sinde (%85) kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi bulguları (taşipne-bradipne-apne) mevcuttu. Gastrointestinal sistemin 5 (%25), hematopoetik sistemin 7 (%35), böbreklerin ise 5 (%25) olguda etkilendiği gözlemlendi.

Hastalarda biyokimyasal tanı ölçütü olarak Tau protein ve S100B protein düzeyleri 2. ve 48. saatlerde ölçüldü. Kontrol grubunda ise 2. saatte alınan kandan ölçümler yapıldı. Elde edilen değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan hastalarda 2. saatte alınan protein S100B değeri  $179,3 \pm 70,9$  ng/ml, 48. saat değeri  $279,9 \pm 70,9$  ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda ise  $347 \pm 187,7$  ng/ml saptandı. S100B protein 2. saat düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha düşüktü ( $p=0,001$ ), bu farkın 48. saatte kaybolduğu gözlemlendi. (Tablo 9). İkinci saat değerleri Evre I, II ve III’te sırasıyla  $168,6 \pm 65$  ng/ml,  $180,7 \pm 87$  ng/ml ve  $183,5 \pm 60$  ng/ml, 48. saat değerleri ise Evre I’de  $148,2 \pm 50,4$  ng/ml, Evre II’de  $390,7 \pm 410$  ng/ml ve Evre III’te  $212,7 \pm 195,6$  ng/ml olarak hesaplandı (Tablo 10, Şekil 7, Şekil 8).

**Tablo 9. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda ve kontrol grubunda serum S100B protein düzeyleri**

|                       | Vaka grubu (n=20) | Kontrol grubu (n=20) | P*    |
|-----------------------|-------------------|----------------------|-------|
| <b>S100B proteini</b> |                   |                      |       |
| <b>(ng/ml)</b>        |                   |                      |       |
| <b>2. saat</b>        | $179,3 \pm 70,9$  | $347 \pm 187,7$      | 0,001 |
| <b>48. saat</b>       | $279,9 \pm 307,4$ |                      | 0,410 |

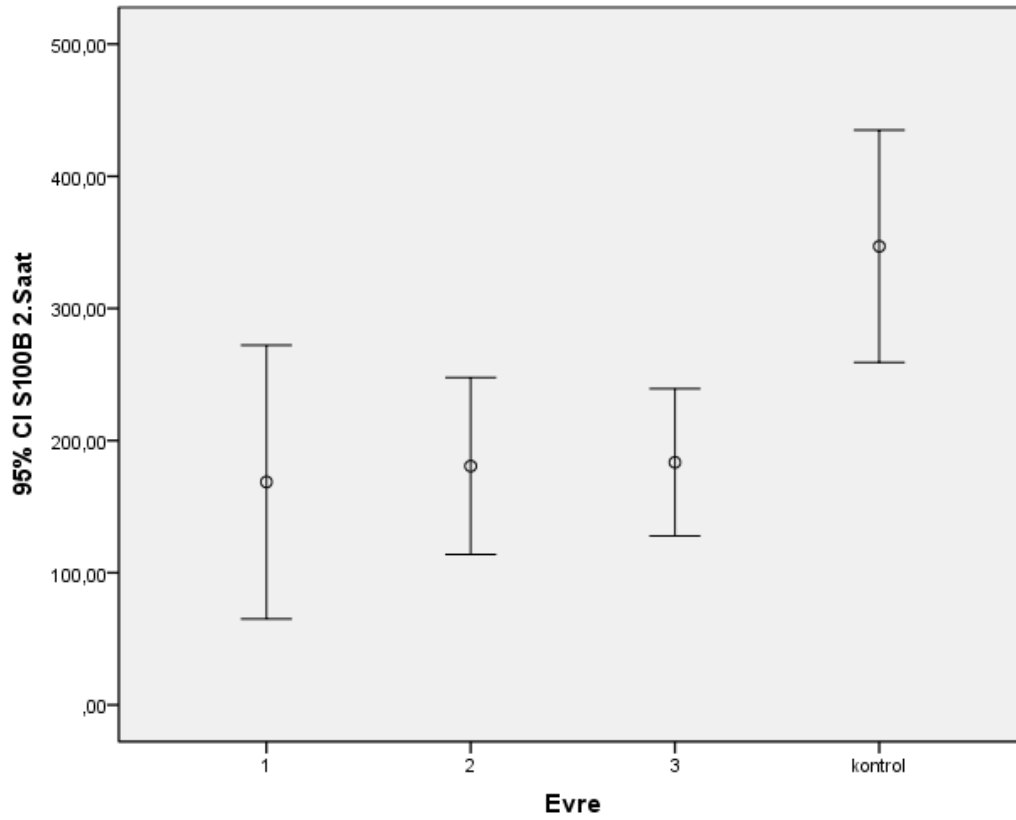
ng/ml: nanogram/mililitre, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

\*Mann Whitney U test

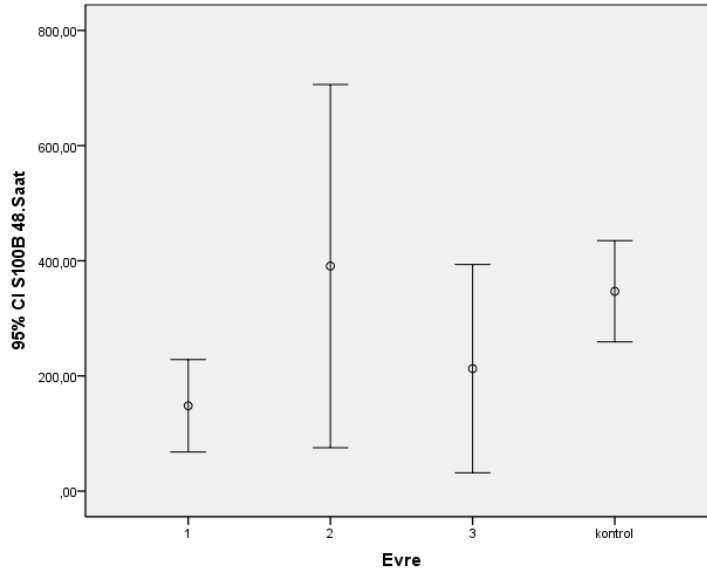
**Tablo 10. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda evrelere ve kontrol grubuna göre serum S100B protein düzeylerinin karşılaştırılması**

|                                    | <b>HİE Evre I<br/>(n=4)</b> | <b>HİE Evre II<br/>(n=9)</b> | <b>HİE EvreIII<br/>(n=7)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=20)</b> | <b>P*</b> |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------|
| <b>Protein S 100 B<br/>(ng/ml)</b> |                             |                              |                              |                           |           |
| <b>2. saat</b>                     | 168,6 ± 65                  | 180,7 ± 87                   | 183,5 ± 60                   | 347 ± 187,7               | 0,010     |
| <b>48. saat</b>                    | 148,2 ± 50,4                | 390,8 ± 410                  | 212,7 ± 195,6                |                           | 0,269     |

ng/ml: nanogram/mililitre, **HİE**: Hipoksik iskemik ensefalopati, \*Kruskal Wallis test

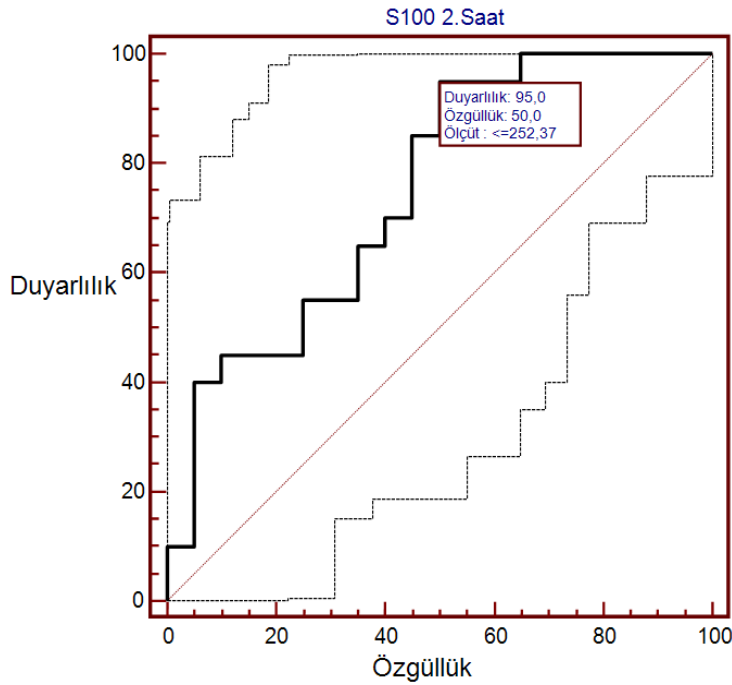


**Şekil 7. İlk alınan örneklerde S100B düzeylerinin evrelere göre dağılımı**



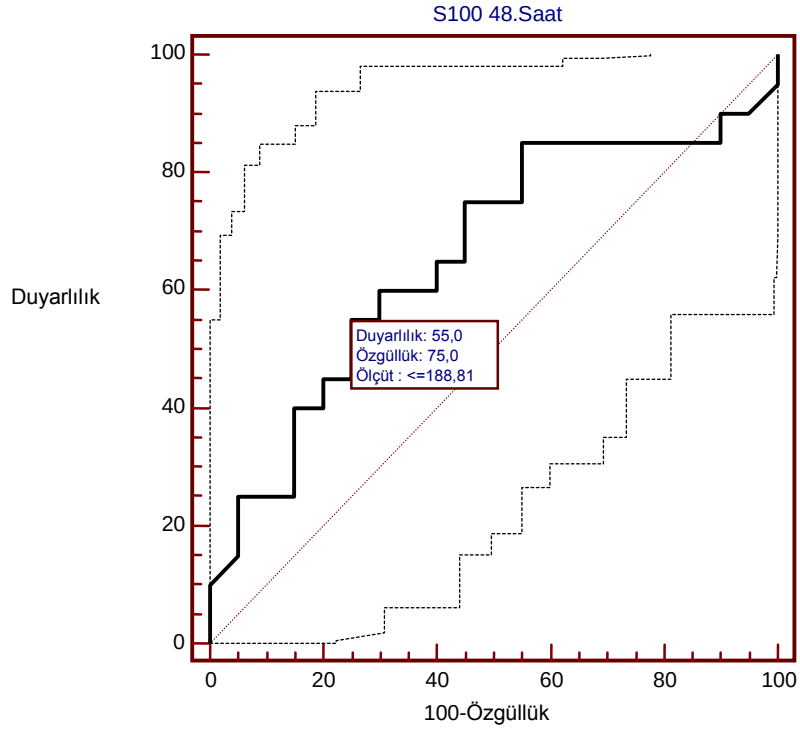
**Şekil 8. İkinci alınan örneklerde S100B düzeylerinin evrelere göre dağılımı**

İkinci saate alınan örneklerde HİE tanısı için “cut-off” değeri olarak 252,37 ng/ml alındığında özgüllük % 50 duyarlılık % 95 olarak saptanırken, 48. saatte bu değerler sırası ile 188,8 ng/ml, % 75, % 55 tespit edildi (Şekil 9, Şekil 10).



**Duyarlılık: % 95, Özgüllük: % 50, Ölçüt: 252,37**

**Şekil 9. S100B proteini 2. saat ölçüt (cut-off), özgüllük ve duyarlılık değerleri**



**Duyarlılık: % 55, Özgüllük: % 75, Ölçüt: 188,81**

**Şekil 10. S100B proteini 48. saat ölçüt (cut-off), özgüllük ve duyarlılık değerleri**

İkinci ve 48. saatlerde Tau protein düzeyleri çalışma grubunda sırasıyla  $724,86 \pm 1339,9$  ve  $620,9 \pm 822,6$  pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda ise  $201,3 \pm 129,5$  pg/ml olarak tespit edildi. İkinci ve 48. saatlerde saptanan değerler kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (2. saat  $p=0,057$ , 48. saat  $p=0,067$ ) (Tablo 11). İkinci saatte tau protein düzeyi evre I’de  $251,9 \pm 132,5$  pg/ml, evre II’de  $1259 \pm 1893$  pg/ml, evre III’te  $307,9 \pm 342$  pg/ml, 48. saat değerleri ise sırası ile  $357,1 \pm 360$  pg/ml,  $1093 \pm 1035$  ve  $164,1 \pm 153,3$  pg/ml olarak saptandı. Evreler arasında karşılaştırma yapıldığında 2. saatte Evre II’de kontrol grubuna ( $p=0,017$ ), 48. saatte Evre II’de Evre III’e ( $p=0,035$ ) ve kontrol grubuna ( $p=0,001$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı. Tau protein düzeylerinde 2. ve 48. saat değerleri arasında anlamlı bir azalma saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 12, Şekil 11 ve 12).

**Tablo 11. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda ve kontrol grubunda serum Tau protein düzeyleri**

|                             | Çalışma grubu (n=20) | Kontrol grubu (n=20) | P*    |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| <b>Tau proteini (pg/ml)</b> |                      |                      |       |
| <b>2. saat</b>              | 724,8 ± 1339,9       | 201,3 ± 129,5        | 0,057 |
| <b>48. saat</b>             | 620,9 ± 822,6        | -                    | 0,067 |

pg/ml: pikogram/milimetre

\*Mann Whitney U testi

**Tablo 12. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda evrelere ve kontrol grubuna göre serum Tau protein düzeylerinin karşılaştırılması**

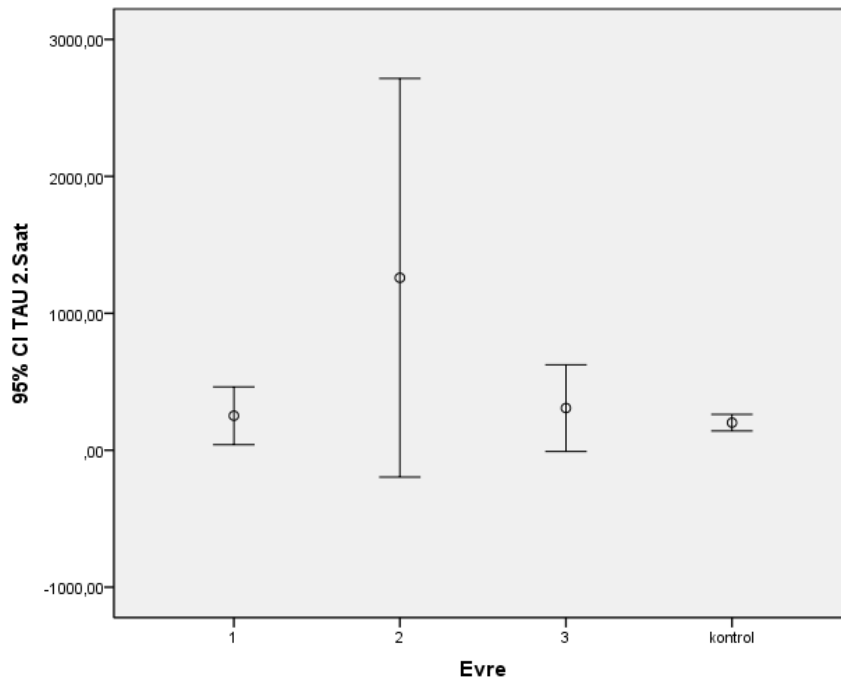
|                                | HİE Evre I<br>(n=4) | HİE Evre II<br>(n=9) | HİE Evre III<br>(n=7) | Kontrol<br>grubu<br>(n=20) | P*                    |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>Tau protein<br/>(pg/ml)</b> |                     |                      |                       |                            |                       |
| <b>2. saat</b>                 | 251,9 ± 132,5       | 1259 ± 1893          | 307,9 ± 342           | 201 ± 129,5                | 0,017**               |
| <b>48. saat</b>                | 357,1 ± 360         | 1093,5 ± 1035        | 164,1 ± 153,3         |                            | 0,035***<br>0,001**** |

pg/ml: pikogram/milimetre, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati.

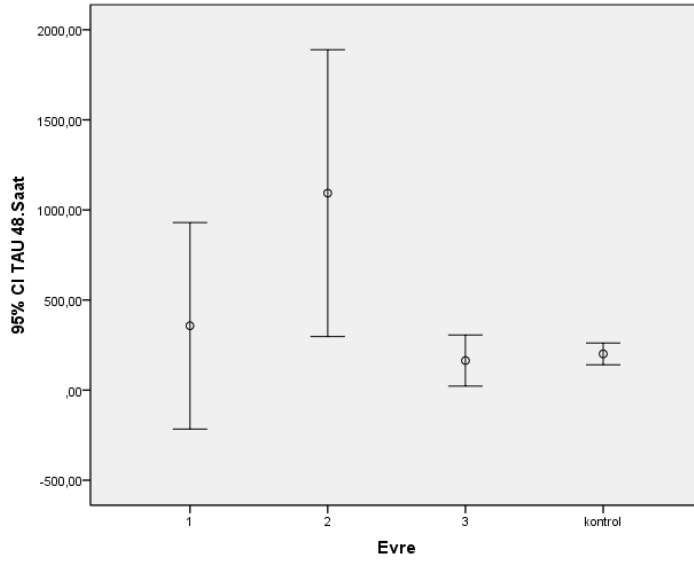
\*Kruskal Wallis test

\*\*2. saatte alınan örneklerde Evre II ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

\*\*\*, \*\*\*\*48. saatte alınan örneklerde Evre II ile Evre III (\*\*\*) ve kontrol grubu (\*\*\*\*) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

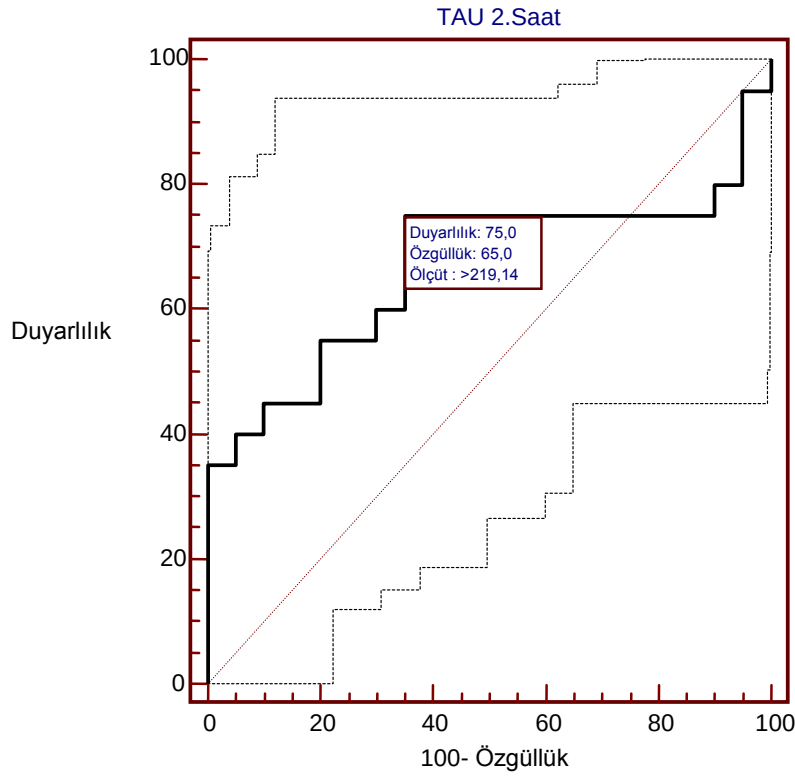


**Şekil 11. İlk alınan örneklerde tau protein düzeylerinin evrelere göre dağılımı**



**Şekil 12. İkinci alınan örneklerde tau protein düzeylerinin evrelere göre dağılımı**

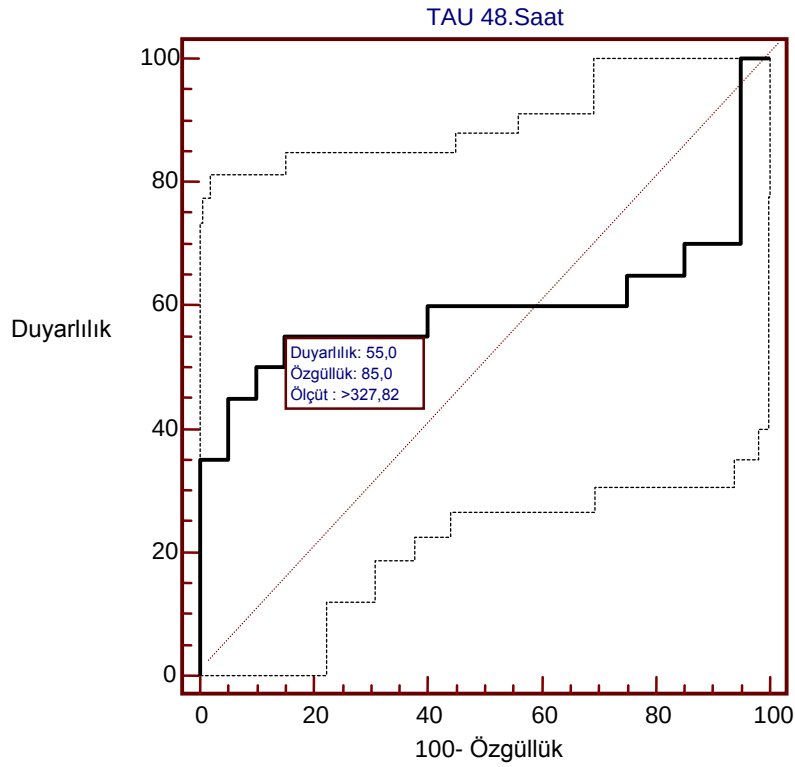
İkinci saatte alınan örneklerde HİE tanısı için “cut-off” değeri olarak 219,14 pg/ml alındığında özgüllükü % 65 duyarlılık % 75 olarak saptanırken, 48. saat için bu değerler sırası ile 327,82 pg/ml, % 85, % 55 olarak tespit edildi (Şekil 13 ve 14).



**Duyarlılık: % 75, Özgüllük: % 65, Ölçüt: 219,14**

**Şekil 13. Tau proteini 2. saat ölçüt (cut-off), özgüllük ve duyarlılık değerleri**





**Duyarlılık: % 55, Özgüllük: % 85, Ölçüt: 327,82**

**Şekil 14. Tau proteini 48. saat ölçüt (cut-off), özgüllük ve duyarlılık değerleri**

Yaşayan tüm olgular postnatal birinci ayda nörolojik muayene ile değerlendirildi. Evre III tanısı alan ve yaşayan tüm olgularda belirgin hipotonisite ve reflekslerde azlık saptanırken Evre II'deki 9 olgunun 6'sında (%66) nörolojik muayenede patoloji (hipotonisite, hipertonisite, reflekslerde azlık) saptandı. Evre I tanısı alan olguların tümü normal nörolojik muayeneye sahipti. Evre II ve Evre III'te Evre I'e göre nörolojik muayenede patoloji yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ( $p=0,008$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Birinci ay sonunda nörolojik muayene değerlendirmesinin evrelere göre dağılımı**

|                                           | <b>HİE Evre I<br/>(n=4)</b> | <b>HİE Evre II<br/>(n=9)</b> | <b>HİE Evre III<br/>(n=4)</b> | <b>P*</b>      |
|-------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|
| <b>Nörolojik muayenede patoloji n (%)</b> | <b>0 (0)</b>                | <b>6 (66)</b>                | <b>4 (100)</b>                | <b>0,008**</b> |

\*Ki-kare

\*\*Evre II ve evre III'te evre I'e göre anlamlı yükseklik saptandı. **HİE**: Hipoksik İskemik Ensefalopati

Nörolojik muayenesi patolojik ve normal olan olguların serum protein S100B ve Tau protein düzeyleri karşılaştırıldığında; serum protein S100B ve Tau protein 2. ve 48. Saat değerleri nörolojik muayenesi patolojik grupta normal olan gruba göre yüksek olmasına rağmen, muhtemelen olgu sayısının azlığına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14. Postnatal birinci ay sonunda yapılan nörolojik muayene ile S100B ve Tau protein düzeylerinin karşılaştırılması**

|                             | Normal nörolojik<br>muayene<br>(n=7) | Patolojik nörolojik<br>muayene<br>(n=10) | p <sup>*</sup> |
|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
| <b>S100 protein 2. Saat</b> | 290,9 ± 165,1                        | 437,8 ± 182,5                            | 0,111          |
| <b>S100 protein 48.saat</b> | 161,2 ± 55,5                         | 350,6 ± 405,2                            | 0,243          |
| <b>Tau protein 2. Saat</b>  | 285,1 ± 204,4                        | 1191,6 ± 1809,1                          | 0,211          |
| <b>Tau protein 48. Saat</b> | 431,9 ± 431,1                        | 921,5 ± 1035,1                           | 0,259          |

**ng/ml:** nanogram/mililitre, **pg/ml:** pikogram/mililitre, **HİE:** Hipoksik iskemik ensefalopati

\*T-test, ki-kare

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tüm verileri Tablo 15 ve Tablo 16’da verilmiştir.

**Tablo 15. Vaka grubundaki hastaların tüm verilerinin dökümü**

| Sıra No | Olgu (Adı-Soyadı) | Prot. No. | Doğum Tarihi | Cinsiyet | Gestasyon Yaşı | Doğum Ağırlığı (gr) | 1. Dak. Apgar Skoru | 5. Dak. Apgar Skoru | HİE Evresi | Mekonyum Öyküsü | PBV | ALT (IU/L) | AST (IU/L) | LDH (IU/L) | ÜRE (mg/dl) | KREATİNİN (mg/dl) | ÜRİK ASİT (mg/dl) | AMONYAK (mmol/l) |
|---------|-------------------|-----------|--------------|----------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------|-----------------|-----|------------|------------|------------|-------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 1.      | B.E.              | 379381    | 17.03.2009   | E        | 40             | 4000                | 3                   | 5                   | 3          | VAR             | VAR | 950        | 550        | 6398,0     | 48,0        | 2,0               | 9,0               | 174              |
| 2.      | B.B.              | 374951    | 16.02.2009   | E        | 40             | 3030                | 3                   | 6                   | 2          | YOK             | YOK | 73         | 230        | 1931       | 52,0        | 1,0               | 7,0               | 120              |
| 3.      | B.K.              | 376673    | 27.02.2009   | E        | 40             | 2700                | 4                   | 7                   | 1          | YOK             | YOK | 28         | 20         | 3192       | 26,0        | 0,8               | 4,2               | 117              |
| 4.      | B.İ.              | 384437    | 21.04.2009   | E        | 40             | 2800                | 5                   | 8                   | 2          | YOK             | YOK | 33         | 69         | 2547       | 74,0        | 0,8               | 3,6               | 141              |
| 5.      | İ.Ö.              | 381398    | 31.03.2009   | K        | 40             | 3130                | 5                   | 8                   | 1          | VAR             | YOK | 22         | 63         | 2100       | 14,0        | 0,4               | 5,9               | 123              |
| 6.      | B.O.              | 379216    | 17.03.2009   | E        | 38             | 2970                | 5                   | 8                   | 3          | YOK             | VAR | 13         | 100        | 1650       | 26,0        | 1,5               | 5,7               | 126              |
| 7.      | B.T.              | 397412    | 24.07.2009   | E        | 40             | 2480                | 3                   | 7                   | 3          | VAR             | VAR | 68         | 169        | 1830       | 39,0        | 1,33              | 5,2               | 57               |
| 8.      | S.A.              | 400445    | 17.08.2009   | K        | 40             | 3100                | 3                   | 7                   | 2          | YOK             | VAR | 74         | 178        | 3060       | 15,0        | 1,2               | 13,0              | 65               |
| 9.      | B.İ.              | 399522    | 11.08.2009   | K        | 41             | 3640                | 3                   | 6                   | 3          | YOK             | VAR | 68         | 116        | 1700       | 12,0        | 1,1               | 4,7               | 76               |
| 10.     | B.D.              | 405947    | 02.10.2009   | E        | 40             | 3440                | 3                   | 6                   | 3          | YOK             | VAR | 12         | 64         | 2433       | 23,0        | 0,4               | 8,0               | 61               |
| 11.     | D.Ç.              | 413714    | 08.01.2010   | K        | 36             | 3560                | 3                   | 5                   | 2          | YOK             | VAR | 67         | 88         | 804        | 35,0        | 0,74              | 3,7               | 58               |
| 12.     | B.Ş.              | 415012    | 21.12.2009   | E        | 40             | 3300                | 3                   | 5                   | 2          | VAR             | YOK | 32         | 83         | 768        | 13,0        | 0,7               | 4,2               | 81               |
| 13.     | B.T.              | 446600    | 03.09.2010   | E        | 40             | 2970                | 3                   | 7                   | 1          | VAR             | VAR | 25         | 191        | 1900       | 17,0        | 0,7               | 8,6               | 123              |
| 14.     | B.K.              | 451900    | 16.10.2010   | K        | 40             | 2600                | 5                   | 7                   | 2          | YOK             | YOK | 18         | 55         | 557        | 15,0        | 0,95              | 5,4               | 86               |
| 15.     | B.P.              | 451920    | 17.10.2010   | E        | 36             | 2850                | 5                   | 8                   | 2          | VAR             | YOK | 94         | 208        | 1951       | 18,0        | 0,34              | 7,5               | 168              |
| 16.     | B.V.              | 479840    | 24.05.2011   | E        | 40             | 2900                | 5                   | 7                   | 2          | YOK             | YOK | 32         | 67         | 960        | 37,0        | 0,6               | 6,7               | 105              |
| 17.     | B.D.              | 478771    | 15.05.2011   | E        | 40             | 3380                | 5                   | 7                   | 2          | YOK             | YOK | 45         | 129        | 1155       | 29,0        | 1,05              | 5,7               | 160              |
| 18.     | B.E.              | 478396    | 11.05.2011   | E        | 37             | 2960                | 3                   | 6                   | 1          | YOK             | VAR | 46         | 129        | 2371       | 46,0        | 0,9               | 8,0               | 112              |
| 19.     | B.Y.              | 475263    | 15.04.2011   | E        | 40             | 3200                | 3                   | 5                   | 3          | YOK             | VAR | 77         | 381        | 1704       | 15,0        | 0,9               | 9,0               | 84               |
| 20.     | B.O.              | 483439    | 22.06.2011   | K        | 40             | 3330                | 3                   | 5                   | 3          | YOK             | VAR | 23         | 124        | 842        | 47,0        | 0,2               | 8,6               | 108              |

**HİE:** Hipoksik iskemik ensefalopati, **PBV:** Pozitif basınçlı ventilasyon, **ALT:** Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Transferaz **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **E:** Erkek, **K:** Kız

**IU/L:** Uluslararası ünite/ Litre, **mg/dl:** miligram/desilitre, **mmol/l:** milimol/litre.

**Tablo 15. (devamı) Vaka grubundaki hastaların tüm verilerinin dökümü**

| Sıra No | Olgu (Adı-Soyadı) | Prot. No. | Laktat | CK   | CK-MB  | Kan gazı pH | Nörolojik muayene (postnatal 1.ay) | Kraniyal BT | S100B protein 2. saat (ng/ml) | S100B protein 48. saat (ng/ml) | Tau protein 2. saat (pg/ml) | Tau protein 48. saat (pg/ml) | Sonuç   |
|---------|-------------------|-----------|--------|------|--------|-------------|------------------------------------|-------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------|
| 1.      | B.E.              | 379381    | 177    | 5875 | 2770   | 7,17        | Yapılamadı                         | Yapılamadı  | 165.05                        | 168.91                         | 223.79                      | 53.6                         | Eksitus |
| 2.      | B.B.              | 374951    | 163    | 651  | 338    | 7,32        | Patolojik                          | Patolojik   | 175.17                        | 160.46                         | 1632.21                     | 48.24                        | Şifa    |
| 3.      | B.K.              | 376673    | 112    | 2326 | 378    | 7,38        | Normal                             | Yapılamadı  | 242.28                        | 188.81                         | 256.72                      | 97.3                         | Şifa    |
| 4.      | B.İ.              | 384437    | 45     | 1900 | 58     | 7,16        | Patolojik                          | Yapılamadı  | 219.15                        | 1390.25                        | 843.96                      | 3420.32                      | Şifa    |
| 5.      | İ.Ö.              | 381398    | 56     | 1040 | 131,5  | 7,11        | Normal                             | Yapılamadı  | 207.12                        | 90.17                          | 72.93                       | 52.6                         | Şifa    |
| 6.      | B.O.              | 379216    | 133    | 5491 | 565,3  | 7,14        | Yapılamadı                         | Yapılamadı  | 100.45                        | 161.99                         | 55.16                       | 44.1                         | Eksitus |
| 7.      | B.T.              | 397412    | 44     | 6919 | 678    | 7,34        | Patolojik                          | Patolojik   | 189.63                        | 117.1                          | 38.92                       | 35.28                        | Şifa    |
| 8.      | S.A.              | 400445    | 98     | 3607 | 256    | 7,33        | Normal                             | Patolojik   | 346.86                        | 100.45                         | 54.61                       | 35.67                        | Şifa    |
| 9.      | B.İ.              | 399522    | 87     | 3400 | 238,7  | 6,75        | Yapılamadı                         | Patolojik   | 258.88                        | 632.13                         | 306.25                      | 81.67                        | Eksitus |
| 10.     | B.D.              | 405947    | 15     | 633  | 338    | 7,28        | Patolojik                          | Patolojik   | 460.28                        | 22.64                          | 20.72                       | 189.23                       | Şifa    |
| 11.     | D.Ç.              | 413714    | 30     | 1200 | 660    | 7,28        | Normal                             | Yapılamadı  | 637.67                        | 179.94                         | 6147.36                     | 796.04                       | Şifa    |
| 12.     | B.Ş.              | 415012    | 5      | 2320 | 678    | 7,42        | Normal                             | Yapılamadı  | 149.99                        | 211.38                         | 659.87                      | 1170.18                      | Şifa    |
| 13.     | B.T.              | 446600    | 68     | 226  | 116    | 7,42        | Normal                             | Normal      | 621.12                        | 192.08                         | 286.9                       | 826.12                       | Şifa    |
| 14.     | B.K.              | 451900    | 75     | 736  | 265    | 7,2         | Patolojik                          | Patolojik   | 515.71                        | 679.87                         | 524.87                      | 1546.42                      | Şifa    |
| 15.     | B.P.              | 451920    | 60     | 2354 | 1630,6 | 7,17        | Normal                             | Yapılamadı  | 145.59                        | 224.4                          | 273.54                      | 389.62                       | Şifa    |
| 16.     | B.V.              | 479840    | 48     | 378  | 33     | 7,14        | Patolojik                          | Patolojik   | 679.87                        | 276.92                         | 224.96                      | 964.14                       | Şifa    |
| 17.     | B.D.              | 478771    | 33     | 5954 | 142,2  | 7,34        | Patolojik                          | Patolojik   | 472.3                         | 293.52                         | 972.49                      | 1470.46                      | Şifa    |
| 18.     | B.E.              | 478396    | 55     | 1022 | 758    | 7,25        | Normal                             | Yapılamadı  | 323.82                        | 121.77                         | 391.25                      | 452.5                        | Şifa    |
| 19.     | B.Y.              | 475263    | 158    | 1207 | 345    | 7,35        | Patolojik                          | Patolojik   | 556.85                        | 232.48                         | 950.32                      | 414.44                       | Şifa    |
| 20.     | B.O.              | 483439    | 92     | 1610 | 74     | 7,36        | Patolojik                          | Normal      | 472.3                         | 153.69                         | 560.43                      | 330.76                       | Şifa    |

**CK:** Kreatin Kinaz, **CKMB;** Kreatin Kinaz Miyogloblin Bandı, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **ng/ml:** nanogram/mililitre, **pg/ml:** pikogram/mililitre.

**Tablo 16. Kontrol grubundaki hastaların tüm verilerinin dökümü**

| Sıra No | Olgu (Adı-Soyadı) | Prot. No. | Cinsiyet | Gestasyon Yaşı | Doğum Ağırlığı (gr) | 1. Dak. Apgar Skoru | 5. Dak. Apgar Skoru | Mekonyum Öyküsü | PBV | S100B protein 2. saat | Tau protein 2. saat |
|---------|-------------------|-----------|----------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|-----|-----------------------|---------------------|
| 1.      | B.G.              | 490647    | E        | 38             | 3210                | 3                   | 5                   | YOK             | YOK | 165,05                | 282,85              |
| 2.      | B.B.              | 489625    | K        | 40             | 3300                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 175,17                | 121,8               |
| 3.      | B.A.              | 421140    | K        | 40             | 2900                | 7                   | 9                   | YOK             | YOK | 242,28                | 406,07              |
| 4.      | B.Ö.              | 467565    | E        | 39             | 3250                | 10                  | 10                  | YOK             | YOK | 219,15                | 327,82              |
| 5.      | B.D.              | 467893    | K        | 40             | 3100                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 207,12                | 532,65              |
| 6.      | B.A.              | 489339    | K        | 38             | 3100                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 100,45                | 178,81              |
| 7.      | B.G.              | 472178    | K        | 38             | 2700                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 189,63                | 277,51              |
| 8.      | B.A.              | 394686    | K        | 38             | 3200                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 346,86                | 339,68              |
| 9.      | B.E.              | 402175    | E        | 39             | 2750                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 258,88                | 71,73               |
| 10.     | B.K.              | 485316    | K        | 40             | 3670                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 460,28                | 130,8               |
| 11.     | B.D.              | 491429    | E        | 40             | 2830                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 637,67                | 82,96               |
| 12.     | B.Ö.              | 166316    | E        | 40             | 3100                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 149,99                | 26,26               |
| 13.     | B.A.              | 461912    | E        | 39             | 3200                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 621,12                | 268,29              |
| 14.     | B.G.              | 489055    | E        | 39             | 4000                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 515,71                | 86,92               |
| 15.     | B.Ç.              | 310708    | K        | 38             | 3800                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 145,59                | 157,1               |
| 16.     | B.D.              | 191270    | E        | 39             | 3200                | 9                   | 10                  | YOK             | YOK | 679,87                | 219,14              |
| 17.     | B.T.              | 379672    | K        | 39             | 3150                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 472,3                 | 75,37               |
| 18.     | B.G.              | 455299    | K        | 40             | 3010                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 323,82                | 130,98              |
| 19.     | B.Ö.              | 155643    | K        | 40             | 3380                | 8                   | 10                  | YOK             | YOK | 556,85                | 181,9               |
| 20.     | B.M.              | 477127    | K        | 39             | 3190                | 7                   | 9                   | YOK             | YOK | 472,3                 | 127,59              |

**E:** Erkek, **K:** Kız, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **ng/ml:** nanogram/mililitre, **pg/ml:** pikogram/mililitre.

## TARTIŞMA

Perinatal asfiksi, doku zedelenmesine yol açacak kadar dokuya oksijen verilmesinin bozulması sonucu hipoksemi ve hiperkapninin beraberliğidir. Asfiksini neden olduğu beyin hasarı hem zamanından önce hem de zamanında doğmuş bebeklerde nörolojik hasar bırakmaktadır. HİE santral sinir sistemi hücrelerinde kalıcı hasar, ölüm, SE veya MG'ye yol açabilir. Yenidoğan döneminde karşılaştığımız ölümlerin % 15-20'sini, SE, MG gibi kalıcı nörogelişimsel anomalilerin de % 25-30'unu oluşturmaktadır. Ayrıca HİE tanısı alan bebeklerin üçte birinde akciğer, böbrek ve kardiyak fonksiyon bozukluklarına rastlanmaktadır. Bu nedenle HİE'de erken tanı, önlem ve tedavi açısından önem taşır (27,35). Beyin hasarı yapacak nedenler arasında hipoksemi, iskemi, kanama, enfeksiyon, metabolik bozukluklar olmasına karşın en önemli kısmını HİE oluşturmaktadır (28).

Perinatal asfiksi tanısında; umbilikal kan pH'sının  $\leq 7,00$  olması, Apgar skorunun 5. dakikadan sonra da  $\leq 3$  devam etmesi, HİE bulgularının saptanması ve multiorgan disfonksiyonu bulgularının olması tanı kriterleri olarak bilinmektedir. Ancak birçok araştırmacı bu kriterler içinden ikisinin olmasını yeterli bulmaktadır (1,57). Apgar skorlaması çoğu kez hekimler tarafından retrospektif olarak değerlendirilmesi nedeni ile güvenilirliği zayıftır. Ancak uygulaması kolay olması nedeni ile kullanılmaya devam edilmektedir. Moster ve ark (93), bebek üzerinde yaptığı geniş kapsamlı (n=235,165) bir çalışmada Apgar skoru birinci ve beşinci dakikalarda 0-3 arası olanların 7-10 skor alan bebeklerle karşılaştırıldığında SE ve ölüm riskinin sırası ile 145 ve 642 kat arttığını göstermişlerdir. Nagdyman ve ark (94), 30 asfiktik bebekle yaptıkları bir çalışmada, birinci ve beşinci dakika Apgar skorlarını, kontrol grubu hastaların skorlarına göre karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı

derecede düşük saptamışlardır. Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki evreler arasında yapılan karşılaştırmada 1. ve 5. dk. Apgar skoru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubundaki Apgar değeri 1. dakikada  $8,45 \pm 0,75$ , 5. dakikada  $9,9 \pm 0,3$  olarak hesaplandı. Çalışma grubundaki Apgar değerleri (1. ve 5. dk) kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (1. dk  $p<0,001$ , 5. dk  $p<0,001$ ).

Andres ve ark. (95), yenidoğan umbilikal arter gazları üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Ağır HİE gelişen hastalarda arter pH 6,69-6,93 arası, kardiyopulmoner yeniden canlandırma uygulanan hastalarda pH 6,83-6,93 arası, konvülziyon geçirenlerde pH 6,75-6,93 arası bulmuşlardır. Özellikle arter kan gazı pH'sı 7,00 altına düştükten sonra HİE'de dahil olmak üzere ağır metabolik, solunumsal ve kardiyovasküler sorunların geliştiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tüm evrelerde arteriyel kan gazı pH'sı tüm hastalarda normal değerlere göre düşük bulunurken, HİE evreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hipoksik iskemik ensefalopatide karaciğer ve böbrek fonksiyonları da bozulmakta olduğu için karaciğer enzimleri ile üre, kreatinin tanıda kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda HİE tanısı alan tüm hastalarda ALT, AST değerleri normal referans değerlere göre yüksek saptandı. Bu yükseklik HİE evrelerinin üçünde de saptandı. Ancak evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu da bize serum değerlerindeki yükselmenin asfiksi nedeni ile olacağını ancak HİE'nin ağırlığı konusunda yeterli bilgi veremeyeceğini göstermektedir. Benzer şekilde yine perinatal asfiksi tanısında yüksek saptanması beklenen belirteçlerden amonyak, laktat, CK ve CK MB de olguların tümünde üç evrede de normal değerlerin üzerinde saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Böbrek fonksiyonlarını gösteren üre ve kreatinin düzeyleri de hastalarımızda yüksek saptandı. Ancak HİE evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Protein S100B'nin iskemi ve beyin ödeminde astrositlerden salındığı ve kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçerek serumda yüksek düzeyde saptanabildiği, bu nedenle de erken tanı açısından güvenilir bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (50).

Nagdyman ve ark. (84), yaptıkları bir diğer çalışmada, asfiksili yenidoğanları hafif ve orta/ağır dereceli asfiksi olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. İkinci, altıncı, 12. ve 24. saatlerde serum protein S100B düzeylerine bakmışlar. İkinci ve altıncı saat protein S100B

düzeyleri orta/ciddi HİE’de, hafif HİE’li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit etmişler, ancak 12-24. saatlerde bu farkı gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda da 48. saatte serum protein S100B değerleri evre II’de en yüksek bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen evre II’de evre I ve evre III’e göre daha yüksekti.

Murabayashi ve ark. (85) 62 term yenidoğanla yaptıkları bir çalışmada kafa içi lezyon saptanan hastalarda klinik bir belirteç olarak serum S100B’nin yararlılığını araştırmışlardır. Bu hastaların 40’ı klinik, biyokimyasal değerler ve görüntüleme yöntemleri sonuçlarına göre beyin hasarı saptanan hastalardan seçilmiştir. Hastalar, HİE tanısı alan perinatal asfiktikler, perinatal asfiksi öyküsü olanlar, intrakraniyal kanama olan ve beyin malformasyonu saptananlar şeklinde dört gruba ayrılmış. Hastalardan 1., 2. ve 6. günlerde serumda S100B düzeyi bakılmıştır. Yirmi sağlıklı term yenidoğan kontrol grubu olarak seçilmiş ve doğum sonrası 1. ve 6. günlerde serum S100B düzeylerine bakılmıştır. Hastalar postnatal 18. ayda S100B protein düzeyi ile prognoz karşılaştırması için değerlendirilmiştir. Birinci günde alınan serum protein S100B düzeyleri HİE tanısı alan grupta diğer gruplara göre belirgin yüksek saptanmış. Diğer günlerde hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Doğum asfiksisi olan yenidoğanlarda serum S100B düzeyi HİE evre III tanısı alanlarda HİE evre I ve II tanısı alanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Serum S100B düzeyi 1. ve 2. günlerde  $\geq 10$  µg/l olan iki hastada serebral palsy gelişmiştir. Sonuç olarak, akut perinatal beyin hasarında serum protein S100B’nin yararlı bir belirteç olduğu ve asfiktik yenidoğanlarda HİE’nin biyokimyasal belirteçi olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Gazzalo ve ark. (86) yaptıkları bir çalışmada asfiktik term yenidoğanlarda (n=38) beyin hasarının erken göstergesi olarak idrar S100B protein düzeyine doğum sonrası 1., 12., 24 ve 72. saatlerde bakmışlar. Sonuçlar, nörolojik bulguların varlığı ve yokluğu ile 12. ayda yapılan kontrollerde değerlendirilmiş ve paralellik gösterdiği gözlenmiştir. İdrar S100B protein düzeyleri dört ayrı zamanda da kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik göstermiştir (p<0,001). Onikinci ve 72. saatlerde duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 98,2 olarak hesaplanmış, doğum sonrası bakılan idrar S100B düzeyi asfiktik yenidoğanlarda uzun dönemde gelişebilecek nörolojik sekel riskini belirlemede yararlı bir belirteç olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ikinci saate alınan örnekte HİE tanısı için cut-off değeri olarak 252,37 ng/ml alındığında özgüllük % 50 duyarlılık % 95 olarak saptanırken, 48. saatte bu değerler sırası ile 188,8 ng/ml, % 75, % 55 şeklinde belirlendi.



Gazzalo ve ark. (96) yaptıkları başka bir kesitsel bir çalışmada perinatal asfiksi tanısı ile izlenen hastalardan ölenlerin idrarda S100B proteininin ile erken tanısını amaçlamışlardır. Perinatal asfiktik 60 hasta doğum sonrası ilk hafta ölenler (n=12) ve yaşayanlar (n=48) olmak üzere iki gruba ayrılmışlar. Bu 2 hasta grubu ve 72 sağlıklı term yenidoğanda doğum sonrası ilk idrar ile 24, 48 ve 96. saatlerde idrar örneğinde S100B düzeylerine bakmışlardır. Alınan ilk idrar örneğinde protein S100B düzeyi ölümle sonuçlanan grupta, diğer gruba göre belirgin yüksek saptanırken ilerleyen dönemlerde de artış görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise muhtemelen çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların sayısının azlığına bağlı, çalışma grubundaki olguların serum S100B protein düzeyleri kontrol grubundakilere göre yüksek saptanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız sonuçlarına göre serum S100B proteininin HİE'nin erken tanısında biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılamamıştır.

Blennow ve ark. (97) ciddi asfiksiye maruz kalan 22 term yenidoğanla yaptıkları bir çalışmada, yüksek konsantrasyonda beyine özgü proteinlerin (nörofilament protein (NFp), glial fibriler asidik protein (GFAP), S 100B ve NSE protein) beyin omurilik sıvısına (BOS) geçtiğinden uyarlanarak asfiktik yenidoğanlarda bu proteinlerin BOS düzeylerini araştırmışlar. Çalışmada araştırılan dört protein de asfiksiye maruz kalan yenidoğanlarda belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Bir yıllık süreç içerisinde gelişen nörolojik hasar ile korole değerler bulunurken özellikle kaybedilen beş hastada çok daha yüksek değerler saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, ciddi düzeyde asfiksiye maruz kalan yenidoğanlarda uzun dönem prognozu belirlemede erken ve objektif belirteçlere ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur.

Bennet ve ark. (5) hasarlı hücreden salınan astroglial bir protein olan S100B'nin asfiktik doğum sonrası 2-6. saatlerde en yüksek değerlere ulaştığını bildirmiştir. Bazı çalışmalar ise düzeylerin 1-2 gün yüksek kaldığını bildirmektedir. Bashir ve ark.(5) idrar S100B düzeylerinin 4. saatte yükselmeye başlayıp 12. saatte en yüksek değere ulaştığını ve bir hafta boyunca yüksek kaldığını saptamıştır. HİE tanısı alan hastalarda doğum sonrası 2. saatte baktıkları S100B ve kreatin kinaz düzeylerini yüksek bulmalarına karşın, bu hastaların 20 yaşındaki nörogelişimsel sonuçları ile belirgin bir korelasyon gösterememişlerdir. Nörogelişimsel engelleri değerlendirebilmek için uzun süreli (> 12 ay) takipli çalışmalar gerekmektedir. Özellikle değişken klinikle karşımıza çıkabilen HİE evre tanısı alan hastalarda bu daha da önem kazanır. Ensefalopati tanısı alan hastalarda örneklerin 96. saatten sonra alınması anlamsız olarak kabul edilmektedir. Tüm bu çalışmalar S100B proteininin bozulmuş oksidatif metabolizmanın gerçek bir belirteci olduğunu göstermektedir (5).

Nagdyman ve ark. (84), asfiksili hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada ikinci, altıncı, 12. ve 24. saatlerde protein S100B serum örneği alarak kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Asfiksili yenidoğanların protein S100B değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. Özellikle ikinci ve altıncı saatteki yüksek değerlerin 12. saatten itibaren hızla gerilediğini gözlemlemişlerdir. Ancak uzun dönem izlemlerinde normal sonuçlanan bebekler ile ölüm ve nörolojik sorunlar gelişen bebekler arasında protein S100B sonuçları açısından bir ilişki kuramamışlardır. İkinci ve altıncı saatlerde protein S100B değeri ölen veya komplikasyon gelişen bebeklerde daha yüksek olmasına karşın, bunun uzun dönem sonuçlarına yansımaları açısından bir anlamlılık gösterilememiştir. Maschman ve ark. (98), yaptıkları bir çalışmada, protein S100B serum örneklerinin santral sinir sistemi bulguları olan bebeklerde bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ancak yapmış oldukları çalışmalarda, buldukları sonuçların uzun dönemde gelişecek nörolojik sisteme olan etkisini standartize edememişlerdir.

Şengül ve ark. (99) yaptıkları bir çalışmada protein S 100B seviyelerini 2. ve 72. saatte ölçmüşler. Serum S100B değerinin, tüm HİE'li olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır. Hafif dereceli HİE'de orta ve ağır dereceli HİE'ye göre hem ikinci hem de 72. saatte anlamlı bir düşüklük vardı. Ancak her üç evrede de 72. saate gelindiğinde protein S100B değerlerinin ikinci saate göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı görüldü. Bu da bize erken saatlerde alınabilecek protein S100B serum örneklerinin HİE tanısı için yararlı olabileceğini gösterebilir. Yine ölüm ile sonuçlanan ve SE gelişen hastalarda protein S100B değerlerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, normal sonuçlanan hastalara göre daha yüksek olması tanı için yol gösterici olabilir. Ancak ikinci ve 72. saatler arasında tüm HİE grupları ve ölüm ile sonuçlanan hastalarda belirgin protein S100B serum değeri düşüşleri gözlenirken, ilginç bir şekilde SE gelişenlerde düşmenin olmadığı gözlenmiştir. Bu da protein S100B'nin 72. saatte halen yüksek değerlerde seyretmesinin ileriki dönemlerde SE veya nörolojik gelişimsel bozuklukların gelişebileceğini düşündürülebilir. Bizim çalışmamızda da evreler arasında protein S100B ve Tau protein 2. ve 48. saat değerleri arasında (özellikle HİE Evre II Tau protein düzeyleri) anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Ayrıca Tau protein düzeyi yüksek olan Evre II vakalarının postnatal 1. aydaki nörolojik muayeneleri Evre I'dekilere göre anlamlı olarak daha patolojikti ve nörolojik muayenesi patolojik olan olguların serum protein S100B ve Tau protein düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Son zamanlarda hipoksik nöronal hasarın göstergesi olarak araştırılan Tau protein ise bir mikrotübül yapısına sahiptir ve MSS nöronlarının aksonlarında yer alan bir maddedir. Bu protein tubulin monomerlerinin birleşerek mikrotubülleri oluşturmada, hücre iskeletinin korunmasında ve akson transportunun devamında önemli rol oynar (79). Tau proteini çözünürlüğü yüksek bir proteindir ve normalde aksonal mikrotubüllere yapışık halde bulunur. Mikrotubülleri stabilize ederek, rijiditeyi sağlar. Nöronal oluşum ve hücre iskeletindeki aktinle ilişkiye girerek hücre içi vezikül transportunu düzenler. Hipoksik ya da travmatik aksonal hasar Tau proteininin MSS nöronları tarafından hücre dışına salınmasına neden olmaktadır (80). Bu yüzden intrakraniyal hasarın belirteçlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Bir çok çalışmada minör kafa travmasında, akut iskemik inmede ve sınırlı sayıda araştırmada erişkinde konvülsiyon sonrasında intrakraniyal hasarın belirlenmesinde Tau protein düzeyleri çalışılmıştır (15,57,87). Sağlıklı yenidoğanlarda normal Tau protein değerlerine ilişkin henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak nöronal hasar sonucunda yükseldiği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (100).

Cengiz ve ark. (101) hidrosefali saptanan ve ventriküloperitoneal şant takılması ya da revize edilmesi planlanan 0-18 yaşlar arasında 11 çocuk ve 9 kontrol grubunda beyin omurilik sıvısında c-tau protein düzeylerine bakmışlar. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında hidrosefalisi olan hastalarda belirgin yüksek değerler saptamışlar. C-tau düzeylerini hastaların yaşı ve semptomların süresi ile karşılaştırdıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptayamamışlardır. Sonuç olarak c-tau düzeyindeki artışı aksonal hasarlanmaya bağlı olduğu düşünülmüştür.

Okumuş ve ark. (102) bilirubin kaynaklı nörotoksisite gelişmiş term yenidoğanlarda (n=92) total bilirubin düzeyleri ile serum tau ve S 100B düzeylerini karşılaştırmışlar. 92 sarılıklı hastanın tümünde serum Tau ve S 100B düzeyleri normal değerlerin üzerinde saptamamışlardır. Ortalama total bilirubin, S 100B ve tau protein düzeyleri, nörolojik anomali, işitme kaybı ya da elektroensefalogram anomali gelişenlerde gelişmeyenlere oranla belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

Zemlan ve ark. (11)'nin yapmış oldukları şiddetli kafa travmalı hastaları kapsayan çalışmada artmış serum ve BOS Tau protein düzeyleri ile artmış kafa içi basınç ve kötü klinik sonuçlar arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Postmortem yapılan incelemede de kafa travması sonrası ölen insanların oligodendrositlerinde Tau protein düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (11).

Yine Zemlan ve ark. (103)'nın yapmış oldukları başka bir çalışmada kafa travmasına bağlı aksonal yaralanmanın ölçülmesinde BOS Tau protein düzeyi belirlenmesinin klinik olarak faydalı olduğunu göstermişlerdir. Shaw ve Jauch'un (90) yapmış oldukları kapalı kafa travmalı hastaları kapsayan çalışmada serum Tau protein düzeyi ile intrakraniyal yaralanma ve ölüm, sakatlık gibi kötü sonuçlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Tau proteinin akut iskemik atakta bir beyin hasarı belirtici olarak kullanabileceğini destekleyen çalışmalar da vardır. Wunderlich ve Lins (104) 66 hiperakut iskemik inmeli hastayla yaptıkları çalışmada; NSE ve Tau protein serum düzeyini değerlendirmişlerdir. Hastalardan inme sonrası ayrı zaman dilimlerinde kan örneği alınmıştır ve serum Tau protein ve NSE'nin inme sonrası 3. saatte artmaya başladığı 5. günde pik seviyesine ulaştığı tespit etmişlerdir. Bu artışın ciddi nörolojik defisit ve BBT'deki enfarkt volümü ile yüksek uyum göstermiş olduğunu belirtmişlerdir. Strand ve ark. (105) akut inmeli 40 hastayla yaptıkları çalışmada; BOS'ta Tau protein düzeylerini analiz etmişlerdir. BOS'daki Tau protein düzeyindeki artışlar BBT'deki lezyonun büyüklüğü ile uyum göstermediği ve kısa dönem prognozu belirlemede etkili olmadığını belirtmişlerdir.

Tau proteini daha çok kafa travmalı ve konvülziyon geçiren hastalarda araştırılmış ve beyin omurilik sıvısındaki düzeyleri değerlendirilmiştir. Çocuklarda serum düzeyleri ile ilgili yapılan araştırmalar kısıtlı sayıdadır.

Mutlu ve ark. (81)'nin yaptığı bir çalışmada afebril (n=30) ve febril konvülsiyon (n=30) geçiren çocuklarda nöbet sırasında oluşan hipoksiye bağlı oluşabilecek nöronal hasarın belirtici olarak serum Tau protein düzeyinin yerini ve risk faktörlerini tanımlamadaki önemi araştırılmıştır. Çalışma grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum tau protein düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Konvülziyonlarda nöronal hasara yol açan mekanizmaların serum Tau protein düzeyini artırdığı, ama bu durumun nöbetin febril veya afebril olması, bir kez veya tekrarlayan şekilde geçirilmesi, febril konvülziyonun basit veya komplike olması, konvülziyon klinik tipi, konvülziyon süresi, ailede epilepsi ve febril konvülziyon öyküsü, nöbetin idiyopatik veya semptomatik olması gibi risk ve prognoz belirleyici parametrelerden etkilenmediği sonucuna varılmıştır.

Tunç ve ark. (106) doksan yenidoğan bebekle yaptıkları bir çalışmada sezeryan ile doğumun ve doğum sırasında kullanılan forsepsle vakumun perinatal morbiditeyi arttırdığını savunarak kordon kanında tau proteini düzeyi bakmışlar. Hastaları NSVY ile doğan (n=30), sezeryan ile doğan (n=30) ve doğum sırasında forseps/vakum kullanılmış (n=30) hastalar olmak üzere üç gruba ayırmışlar. En yüksek değerler forseps uygulamış olan bebeklerde

saptanırken NSVY ile doğanlarda sezeryan ile doğanlardan daha yüksek değerler bulunmuştur. Bunun nedeni olarak sezeryanların 18'inin elektif olması olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak forseps uygulamasının, perinatal asfiksi gelişmedikçe kordon kanı tau protein düzeyini etkilemediği gösterilmiştir.

Roka ve ark. (107) perinatal asfiksi tanısı alan term yenidoğanlarda sistemik hipoterminin serum S100B ve NSE düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma yaptılar. Yoğun bakımda 72 saat tüm beden soğutma yöntemi kullanılarak hipotermi tedavisi uygulanan (n=13) ve normotermik (n=11) hastalarda doğum sonrası 6, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde serum S100B ve NSE düzeyi bakılmıştır. İlk 72 saat içerisinde her iki protein de tüm hastalarda yüksek saptanmış. Hipotermik grupta serum S100B düzeyi daha düşük saptanmış ve bu bulgular iki yaşında yapılan nörolojik değerlendirme ile paralellik göstermiştir.

Bizim çalışmamızda HİE tanısı alan 20 hasta ile 20 olgudan oluşan kontrol grubunda tau protein düzeylerine bakılmıştır. İkinci ve 48. saatlerde Tau protein düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre oldukça yüksek olmasına rağmen, muhtemelen vaka sayısının azlığına bağlı istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Evreler arasında karşılaştırma yapıldığında 2. saatte evre II'de kontrol grubu, 48. saatte ise evre II'de evre III ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları çalışma ve kontrol grubundaki olgu sayısının azlığı, tek bir merkezde takip edilen hastaların çalışmaya alınması ve sadece HİE gelişen hastaların çalışmaya alınmasına karşın perinatal asfikside kalıp HİE geliştirmeyen olguların alınmaması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda S100B proteini yönünden çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik saptanmadı. Tau proteininde ise 48. saat değerlerinde HİE Evre II vakalarında Evre I, Evre III ve kontrol vakalarına göre yükseklik tespit edilmiştir. Ayrıca çalışma grubunda 2. ve 48. saat ortalama Tau protein düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir. Ayrıca evreler arasında protein S100B ve Tau protein 2. ve 48. saat değerleri arasında (özellikle HİE Evre II Tau protein düzeyleri) anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Tau proteininin 2. saatteki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 65 ve % 75 olarak bulunurken, 48. saatte özgüllüğü daha yüksek (% 85) tespit edildi. Tau protein düzeyi yüksek olan Evre II vakalarının postnatal 1. aydaki nörolojik muayeneleri Evre I'dekilere göre anlamlı olarak daha patolojiktir. Sonuç olarak özellikle Tau proteininin HİE'li olgularda nörolojik disfonksiyonun göstergesi olarak

bir belirteç şeklinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde HİE tanısı ile izlenen 20 term bebek çalışma grubunu, hastanemizde doğmuş olan ve Kadın hastalıkları ve Doğum servisinde izlenen term sağlıklı 20 bebek kontrol grubunu oluşturdu. HİE'li olgularda nörolojik disfonksiyonun göstergesi olarak S100B ve Tau proteinlerinin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Çalışmamızda birinci örnek alma zamanı doğum sonrası 2. saat ikinci örnek alımı için ise 48. saat seçildi.

1. Çalışma grubun'daki olguların 7'si kız, 13'ü erkek, kontrol grubun'daki olguların 12'si kız, 8'i erkek idi. Olgular cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
2. Hastaların 9'u NSVY, 11'i sezaryen ile kontrol grubunu oluşturan bebeklerin ise 11'i NSVY, 9'u sezaryen ile doğmuştu. Doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
3. Hastalar asfiksiye neden olabilecek risk faktörleri yönünden incelendi. 3 hastada fetusla, 6 hastada anne ile ilgili risk faktörleri bulunurken 6 hastada gebelik ve doğum ile ilgili risk faktörleri vardı. 12 hastada birden fazla risk faktörü mevcuttu.
4. Hipoksik iskemik ensefalopati evre I (hafif) tanısı alan 4 (%20), HİE evre II (orta) tanısı alan 9 (% 45), HİE evre III (ağır) tanısı alan 7 (% 35) hasta vardı.
5. Yirmi olgu arasında 6 (%30) olguda mekonyum öyküsü vardı.
6. Hipoksik iskemik ensefalopatili olguların 11'inde doğum sonrasında PBV uygulanırken 9'unda PBV ihtiyacı olmamıştır.
7. Hasta grubundaki Apgar değerleri (1. ve 5. dk) kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü.

8. Tüm hastalarda CK, CK-MB, LDH, amonyak, laktat, üre, kreatinin, ürik asit, ALT ve AST düzeyleri yüksek saptandı. Ancak HİE evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
9. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı olan 20 hastanın 9'unda (%45) BT'de patolojik bulgular saptandı.
10. On olguda birden fazla sistemi ilgilendiren patolojik bulgular saptanırken, bunlardan 3'ünde multi organ yetmezliği gelişti. Bu hastaların klinikleri ağır seyretti ve 2'si kaybedilirken, diğerinde ağır sekel gelişti.
11. Yaşayan tüm olgular postnatal birinci ay sonunda değerlendirildiğinde evre I tanısı alan olguların tümü normal nörolojik muayeneye sahipti. Evre II ve Evre III'te Evre I'e göre nörolojik muayenede patoloji yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı.
12. Çalışma grubunda 2. ve 48. saatlerde saptanan protein S100B değerlerinde kontrol grubuna göre daha düşüktü. Evreler kendi arasında değerlendirildiğinde protein S100B yönünden istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. İkinci ve 48. saat değerleri arasında anlamlı bir azalma saptanmamıştır.
13. S100B proteininde ikinci saate alınan örneklerde duyarlılık yüksek bulunurken, özgüllüğü düşük saptandı. Kırksekizinci saatte hem duyarlılık hem özgüllük düşük saptandı.
14. Tau proteininde ikinci saatte saptanan değer kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. İkinci saatte Evre II ile kontrol grubu 48. saatte Evre II'de Evre III'e ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı. İkinci ve 48. saat değerleri arasında anlamlı bir azalma saptanmamıştır. İkinci saatteki duyarlılık ve özgüllüğü düşük saptanırken, 48. saatte özgüllüğü yüksek bulundu.
15. Sonuç olarak özellikle Tau proteininin HİE'li olgularda nörolojik disfonksiyonun göstergesi olarak bir belirteç şeklinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

Hipoksik iskemik ensefalopati, merkezi sinir sistemi hücrelerinde kalıcı hasara, neonatal mortaliteye ya da ileriki dönemlerde statik ensefalopati ve mental geriliğe yol açması nedeni ile çok önemlidir. S100B ve Tau proteinleri beyin hasarını ilgilendiren serebrovasküler olaylar, kafa travması, koma ve perinatal asfiksi gibi durumlarda artmakta olup, beyin omurilik sıvısı ve serum düzeyleri tanı ve prognoz belirlemede kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Hipoksik iskemik ensefalopatili term yenidoğanlarda nörolojik disfonksiyonun göstergesi olarak S100B ve Tau proteinlerinin yeri araştırılmıştır. Çalışma grubunu hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan 20 term yenidoğan ile kontrol grubu olarak fizik muayenelerinde patolojik bulgu saptanmayan sağlıklı 20 term yenidoğan oluşturmaktaydı. Olgulardan S100B ve Tau proteinleri için ilk 2 saat içinde ve 48. saatte olmak üzere iki kez serum örneği alındı. Kontrol grubundan ise doğum sonrası 2. saatte tek kan örneği alındı. Çalışma grubunda 2. ve 48. saatte saptanan protein S100B düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik yoktu. Tau protein düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tau proteininde, 2. saatte Evre II'de kontrol grubuna göre ( $p=0,017$ ) 48. saatte Evre II'de, Evre III'e ( $p=0,035$ ) ve kontrol grubuna ( $p=0,001$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı. S100B proteininde ikinci saatte alınan örneklerde duyarlılık yüksek (% 95) bulunurken özgüllüğü düşük (% 50) saptandı. Kırksekizinci saatteki duyarlılık (% 75) ve özgüllük (% 55) düşüktü. Tau proteininde ise ikinci saatte duyarlılık (% 75) ve özgüllük (% 65) düşük saptanırken 48. saatte özgüllük yüksek (% 85) duyarlılık düşük (% 55) saptandı. Postnatal 1. ayda yapılan nörolojik muayenede Evre II ve Evre III'te Evre I'e

göre patoloji yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı. Nörolojik muayenesi patolojik olan olguların serum protein S100B ve Tau protein düzeyleri normal olan gruba göre daha yüksekti. Sonuç olarak özellikle Tau proteininin hipoksik iskemik ensefalopatili olgularda nörolojik disfonksiyonun göstergesi olarak bir belirteç şeklinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Perinatal asfiksi, hipoksik iskemik ensefalopati, Tau protein, S100B protein

# **THE VALUE OF SERUM TAU AND S100B PROTEINS AS INDICATORS OF NEUROLOGIC DYSFUNCTION IN HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHIC NEWBORNS**

## **SUMMARY**

Hypoxic ischemic encephalopathy is very important as it causes permanent central nervous system damage and neonatal mortality or static encephalopathy and mental retardation in future stages. Since S100B and Tau proteins increase during cerebrovascular events such as head injury, coma and perinatal asphyxia, cerebrospinal fluid and serum levels of these proteins have been used to determine diagnosis and prognosis.

In this study the aim was to determine the importance of serum S100B and tau proteins in the diagnosis and prognosis of hypoxic ischemic encephalopathy in term newborn infants. The study group consisted of 20 term newborn infants with a diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy and 20 term newborn infants with normal physical examination findings were included as the control group. For S100B and tau proteins, serum samples were taken twice in the first two hours and on the 48<sup>th</sup> hour postnatally from the subjects with hypoxic ischemic encephalopathy. Blood samples of the control group were taken once on the 2<sup>nd</sup> hour postnatally. S100B protein levels of the study group were not significantly high compared to the control group. Although Tau protein levels were higher compared with the control group, the difference was not statistically significant. Tau protein levels obtained at 2<sup>nd</sup> hour postnatally from infants with stage II ( $p=0,017$ ) and at 48<sup>th</sup> hours of life from infants with stage II, were significantly higher than stage III ( $p=0,035$ ) infants and those in the

control group ( $p=0,001$ ). While sensitivity was high (95%), specificity (50%) was found low in S100B protein obtained at the 2nd hour. Sensitivity (75%) and specificity (%55) at the 48th hour were low. In Tau protein obtained at the 2nd hour, sensitivity (75%) and specificity (%65) were low, while in tau protein obtained at the 48th hour specificity (85%) was found high and sensitivity (55%) was low. Neurological examination performed at one month of age revealed that pathological findings were more frequently encountered in those infants with stage II and III hypoxic ischemic encephalopathy compared to those with stage I. In those infants whose neurologic examination were pathologic, protein S100B and Tau levels were higher. As a result, it was seen that especially Tau protein is a relatively significant indicator in determining the neurologic dysfunction in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. We thought that the reason why we found S100B protein meaningless, is due to the lack of case number in our study. Further studies are needed in this field.

**Key words:** Perinatal asphyxia, hypoxic ischemic encephalopathy, Tau protein, S100B protein

## KAYNAKLAR

1. Acunaş B, Çeltik C, Garipardiç M, Karasalihoğlu S. Perinatal asfiksili yenidoğanların etiyoloji klinik ve prognoz açısından değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri, Pediatri 1999; 21-6.
2. Phibbs R. The newborn infant. In: Rudolph A, Hoffmann IEJ, Rudolph CD (Eds.). Rudolph's Pediatrics. 20<sup>th</sup> ed. Connecticut: Simon & Schuster;1996. p.197-263.
3. Lee CI, Haims AH, Monico EP, Brink JA, Forman HP. Diagnostic CT scans: assessment of patient, physician, and radiologist awareness of radiation dose and possible risks. Radiology 2004;231(2):393-8.
4. Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Laggiou P, Ekbom A et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. BMJ 2004;19:328-33.
5. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. Semin Fetal Neonatal Med. 2010 ;15(5):253–60.
6. Thorngren K, Allign C, Herbst A, Wahlin IA, Marsal K. S100B protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Res 2004;55(3):406-12.
7. Mbele GO, Deloulme JC, Gentil BJ, Delphin C, Ferro M, Garin J et al. The Zinc and calcium-binding S100B interacts and co-localizes with IQGAP1 during dynamic rearrangement of cell membranes. J Biol Chem 2002;277(51):49998-50007.
8. Thornberg E, Thiringer K, Hogberg H, Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns; association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;72(1):39-42.
9. Pekny M, Pekna M. Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. J Pathol 2004;204(4):428-37.

10. Petzold A, Keir G, Green AJ, Giovannoni G, Thompson EJ. An ELISA for glial fibrillary acidic protein. *J Immunol Methods* 2004;287(1-2):169-77.
11. Kapural M, Bengez K, Barnett G, Perl J, Masarayk T, Apollo D et al. Serum S 100B protein as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002:102-4.
12. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin D, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2002;73:542-6.
13. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebke PA, Campbell TA, Dean GE, Weiner NE et al. Quantification of axonal damage in traumatic brain injury: affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid Tau proteins. *J Neurochem* 1999;72:741-50.
14. Maschke SS, Sergeant N, Dhaenens CM, Bombois S, Deramecourt V, Boudin MLC et al. Tau as a biomarker of neurodegenerative diseases. *Biomark Med* 2008;2(4):363-84.
15. Augusto S, George AG. Delivery room emergencies and newborn resuscitation. In: Rudolph AM, Hoffman IEJ, Rudolph CD (Eds.). *Rudolph's Pediatrics*. Connecticut: Appleton&Lange;1996.p.1790-810.
16. Menkes JH, Sarnat HB. Perinatal asphyxia and trauma. In: Menkes JH, Sarnat HB (Eds.). *Child neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.367-420.
17. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33 696-705.
18. Schaarschmidt H, Hilmar W, Prange HW, Reiber H. Neuron specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994;25:558-65.
19. Ballard RA. The newborn-stabilization and initial evaluation. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (Eds.). *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia:WB Saunders Company;1991. p193-206.
20. Gomella TL. Perinatal asphyxia. In: Cunningham MD, Eyal FG (Eds.). *A Large Clinical Manual- Neonatology*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Practice Hall International Limited;1992. p.391-9.
21. Synder EY, Cloherty JP. Perinatal asphyxia. In: Cloherty JP, Stark AR (Eds.). *Manual of Neonatal Care* 3<sup>rd</sup> ed. London: Little-Brown Company;1993. p.393-411.
22. Persson L, Hardemark H-G, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T et al. S-100 protein and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: Markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-8.
23. Donna M Ferriero. J. Neonatal encephalopathies. In: McMillan J (Ed.). *Oski's Pediatrics*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.279-83.
24. Barbara JS, Robert MK. The fetus and the neonatal infant. In : Behrman RE, Kliegman R, Hal BJ (Eds.). *Nelson Pediatrics*. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p.561-9.

25. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. In: Volpe JJ (Ed.). Neurology of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.331-94.
26. Koenigsberger RM. Acute encephalopathies of infancy. In : Rudolph AM, Hoffman IEJ, Rudolph CD (Eds.). Rudolph's Pediatrics. Connecticut: Appleton & Lange; 1996. p.1882-3.
27. Berg PP, Nelen WLDN, Jongsma HW, Nijland R, Kollee LAA, Nijhuis JG et al. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery < 7,00. Am J Obstet Gynecol 1996;175(5):1152-7.
28. Çeltik C. Perinatal Asfiksi Tanı ve Prognozunda Nöron Spesifik Enolaz'ın Yeri (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1999.
29. Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman ER, Kliegman RM, Arvin AN (Eds.). Nelson's Textbook of Pediatric's. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.469-471.
30. McGuire. Perinatal asphyxia. Child Health. Clinical Evidence 2007;11:1-13.
31. Spitzer AR, White RD. Neuroprotection in the newborn. Clin Perinatol 2008; 35(4):11-2.
32. Tekin N. Perinatal asfiksini önlenmesi ve yönetimi. Perinatoloji Dergisi 2011;19(1):536-9.
33. Menkes JH. Perinatal central nervous system asphyxia and trauma-perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its consequences. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (Eds.). Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p.413-21.
34. Passernak JF. Hypoxic-ischemic brain damage in the term infant (lessons from the laboratory). Pediatr Clin of North Am 1993;40-5:1061-73.
35. Can G. Neonatal asfiksi. Neyzi O, Ertugrul T (Editörler). Pediatri'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010. s.403-8.
36. Rees S, Harding R, Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. Int. J Devl. Neuroscience 2011:551-63.
37. Elterman RD. Neurologic complications of hypoxia In: Levin DL, Morriss FC (Eds.). Essentials of Pediatric Intensive Care. London: Quality Medical Publishing;1990. p.221-5.
38. Hogberg H, Rousset CL, Wang X. Mechanisms of perinatal brain damage and protective possibilities. Elsevier 2006;3(4):397-406.
39. Perlman JM. Brain injury in the term infant. Semin Perinatol 2004;28:415-24.
40. American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists. The Apgar score. Pediatrics 2006;117(4):1444-7.
41. Fellman V, Raivio KO. Reperfusion injury as a mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. Pediatr Res 1997;41(5):599-606.

42. Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage from pathophysiology to prevention. *European J of Obstetric and Gynecology* 2003;110:570-9.
43. Morley GM. Birth brain injury: etiology and prevention-Part I: Hypoxic-ischemic-encephalopathy and cerebral palsy. *Medical Veritas* 2005:500-6.
44. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S et al. Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol* 1997;110(3):492-9.
45. Akisu M, Kültürsay N, Coker I, Hüseyinov A. Plasma platelet- activating factor levels in newborn infants with and without perinatal asphyxia: is it an additional marker of perinatal asphyxia?. *Acta Pediatr Jpn* 1998;40(5):427-31.
46. Vilanova JM, Figueras-Aloy J, Rosello J, Gomez G, Gelpi E, Jimenez R. Arachidonic acid metabolites in CSF in hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn infants. *Acta Paediatr* 1998;87(5):588-92.
47. Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998;43(6):746-51.
48. Martin- Ancel A, Garcia-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabanas F, Valcerce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics* 1997;100(5):789-94.
49. Edwards AD, Yue X, Cox P, Hope PL, Azzopardi DV, Squier MV et al. Apoptosis in the brains of infants suffering intrauterine cerebral injury. *Pediatr Res* 1997;42:684-9.
50. Menkes H J. Paroxysmal Disorders In: Taeusch HW, Bauard RA, Avery ME (Eds.). *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company;1991. p.445-9.
51. Sasidharan P. Breathing pattern abnormalities in full term asphyxiated newborn infants. *Arch Dis Child* 1992;67:440-2.
52. Elçioğlu N, Şirin A, Can G, Tanınan F, Emre S, Nayır A. Asfiksili term yenidoğanlarda böbrek fonksiyonları. *İÜ Tıp Fak. Mecm* 1992;55:437-44.
53. Myers RE. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:246-55.
54. Can E, Bülbül A, Nuhoglu A. Hipoksik iskemik ensefalopati tanılı term yenidoğanlarda laboratuvar testlerinin mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Balkan Med J* 2011;28: 256-60.
55. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. In: *Neurology of the Newborn*. Volpe JJ (Ed.). 5<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia;2008. p.247-480.
56. Koenigsberger MR. The Nervous system-acute encephalopathies of infancy. In: Rudolph AM, Hoffman J LE, Rudolph CD (Eds). *Rudolph's Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. London: Prentice Hall International Limited;1996. p.1882-4.



57. Can G. Perinatal asfiksi. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2010. s.403-9.
58. Parer J T: Prenatal care and the at-risk pregnancy. In: Rudolph A M, Hoffman J i E, Rudolph CD (Eds). Rudolph's Pediatrics 20<sup>th</sup> ed. London: Prentice Hall International Limited;1996. p.198-208.
59. American Academy of Pediatrics. Use and abuse of the Apgar score. Pediatrics 1996;98(1):141-2.
60. Chen HJ, You KT, Tsai KS. Urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. J Formos Med Assoc 2000;99:771-4.
61. Girard N, Gouny SC, Schneider J. J Neurorad 2007;34(3):167-82.
62. Kuenzle C, Baenziger O, Martin. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia Neuropediatr 1994;25:191-200.
63. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society Neurology 2002;58:1726-38.
64. Biban P, Grcic BF, Biarent D, Manzoni P. New cardiopulmonary resuscitation guidelines 2010: Managing the newly born in delivery room. Early Hum Dev 2011;87:59-511.
65. Belet NH, Küçüköyük S. Hipoksik iskemik ensefalopatide tedavi yaklaşımı ve yeni görüşler. OMÜ Tıp Dergisi 1998;15(1):87-94.
66. Adre J du Plessis MBChB, MPH. Clinics in Perinatology. Guest editor. Neurology of the newborn infant. WB Saunders Philadelphia. Elsevier 2009;36(4):835-49.
67. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, Cowan F, Renowden S, Edwards AD, Thoresen M. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2005;11:1001-6.
68. Koenigsberger RM. Acute encephalopathies of infancy. In: Rudolph AM, Hoffman IJ, Rudolph CD (Eds.). Rudolph's Pediatrics. Connecticut: Appleton&Lange;1996. p.1882-3.
69. Vannucci RC. Hypoxia-ischemia: Clinical aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant. 6<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.877-99.
70. Goddard-Finegold J, Mizrahi EM, Lee RT. The newborn nervous system. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (Eds.). Avery's Neonatology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005. p.838-91.
71. Xia YX, Sameshima H, Ikeda T, Higo T, Ikenoue T. Cerebral blood flow distribution and hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. J Obstet Gynecol Res 2002;28:320-6.

72. Handel M, Swaab H, Vries LS, Jongmans MJ. Long term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr* 2007;166:645-54.
73. Robertson C MT, Finer NN. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993;483-97.
74. Cordes I, Roland E, Lupton B, Hill A. Early prediction of the development of microcephaly after hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn, *Pediatrics* 1994 93(5):703-7.
75. Edwards AD, Azzopardi DV. Perinatal hypoxia-ischemia and brain injury. *Pediatr Res* 2000;47(4):431-2.
76. Perlman JM, Taek ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: Relationship to neurologic outcome. *J Pediatr* 1988;113:875-9.
77. Shirasaki Y, Edo N, Sato T. Serum S-100 B protein as a biomarker for the assesment of neoprotectant. *Brain Res* 2004;102:159-66.
78. Nelson BK, Levintan A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *AJDC* 1991;145:1325-31.
79. Thonberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron spesific enolase in asphyxiated newborn association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child* 1995;72:39-42.
80. Lie KK, Groholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants. *BMJ* 2010;341:1-6.
81. Mutlu A. Febril ve Afebril Konvülziyon İle Başvuran Hastalarda Nöronal Hasarın Belirlenmesinde Serum Tau Protein Düzeyinin Yeri ve Prognozun Belirlenmesinde Önemi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
82. Cotman CW, Poon WW, Rissman RA, Blurton-Jones M. The role of caspase cleavage of Tau in Alzheimer disease neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(2):104-12.
83. Shankaran S. Identification of term infants at risk for neonatal morbidity. *J Pediatr* 1998;132(4):571-2.
84. Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2004;49:502-6.
85. Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, Makimoto M, Hosono S, Masaoka N. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. *Pediatr Int* 2008;50:17-22.
86. Gazzalo D, Marinoni E, Iorio R, Bruschetti M, Kornacka M, Lituania M. Measurement of urinary S100B protein concentrations for the early identification of brain damage in asphyxiated full-term infants. *Arch Pediatr* 2003;1163-8.
87. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 1998;21:428-33.

88. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E et al. Transient increase in total Tau but not phospho-Tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001;297(19):187-9.
89. Wen Y, Yang S, Liu R, Simpkins JW. Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of Tau protein. *Brain Res* 2004;1022:30-8.
90. Shaw J, Jauch E, Zemlan FP. Serum cleaved Tau protein levels and clinical outcome in adult patients with closed head injury. *Ann Emerg Med* 2002;39:254-7.
91. Bulut M, Koksall O, Bolca N, Dogan S, Akkose S. Serum Tau protein levels in adult patients with mild head injury. *Eur J Emerg Med* 2005;12(4):208-11.
92. Ost M, Nylen K. Initial CSF total Tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006;67(9):1600-4.
93. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001;138:798–803.
94. Nagdyman N, Grimmer I, Schols T, Muller C, Obladen M. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2003;54:270-5.
95. Andres RL, Saude G, Gilstrap LC, Wilkins I, Within A, Zlatnik F et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:867-71.
96. Gazzalo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *Plos One* 2009;4(2):1-7.
97. Blennow M, Savman K, Ilves P, Thoresen M, Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Pediatr* 2001;90:1171-5.
98. Maschmann J, Erb, Heinemann MK, Ziemer G, Speer CP. Evaluation of pattern s100 serum concentrations in healthy newborns and seven newborns with perinatal acidosis. *Acta Paediatr* 2000;89:553-5.
99. Şengül İ. Hipoksik İskemik Ensefalopatili Hastalarda Erken Tanıda Kullanılan Biyokimyasal Değerler ve Geç Dönem Sekellerle İlişkisi (tez). Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
100. Zehng CL, Peng SF, Zhau HY, Su ZY, Ting AL. Evaluation of urinary S100B protein level and lactate/creatinin ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology* 2010;97:41-4.

101. Cengiz P, Zemlan F, Ellenbogen R, Hawkins D, Zimmerman JJ. Cerebrospinal fluid cleaved-tau protein and 9-hydroxyoctadecadienoic acid concentrations in pediatric patients with hydrocephalus. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(5):524-9.
102. Okumuş N, Türkyılmaz C, Önal E, Atalay Y, Serdaroğlu A, Elbeg S et al. Tau and S100B proteins as biochemical markers of bilirubin-induced neurotoxicity in term neonates. *Pediatr Neurol* 2008;39(4):245-52.
103. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey J, Gabbita SP, Rosenberg WS, Speciale SG, Zuccarello M. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res* 2002;947:131-9.
104. Wunderlich MT, Lins H. Neuron-specific enolase and Tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course pediatric and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;6:558-63.
105. Strand T, Alling C, Karlsson B, Karlsson I, Winblad B. Brain and plasma proteins in spinal fluid as markers for brain damage and severity of stroke. *Stroke* 2004;15:138-44.
106. Tunç T, Karaoğlu A, Çaycı T, Demirkaya E, Kul M, Yaman H. The relation between delivery type and tau protein levels in cord blood. *Pediatr Int* 2010;52:872-5.
107. Roka A, Kelen D, Halasz J, Beko G, azzopardi D, Szabo M. Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Pediatr* 2011:1-5.

## **EKLER**

# Ek 1

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

|                   |                               |                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU                 | TÜTFEK 2009 / 184                                                                                                                                                      |
|                   | PROTOKOL ADI                  | Asfiksini Tetiklediği Nörolojik Disfonksiyonun Göstergesi Olarak Serum Tau ve S100B Protein Düzeyleri                                                                  |
|                   | ŞORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI | Yrd. Doç. Dr. Rıdvan DURAN                                                                                                                                             |
|                   | ARAŞTIRMA MERKEZİ             | T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı                                                                                                                   |
|                   | BAŞVURULAN ETİK KURUL         | T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu                                                                                                                                             |
|                   | DESTEKLEYİCİ FIRMA            | Araştırmacıların Kendileri                                                                                                                                             |
|                   | FAZİ                          |                                                                                                                                                                        |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | <input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez<br><input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası |

|                                 |                                            |            |                  |                                                                               |
|---------------------------------|--------------------------------------------|------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER | Belge Adı                                  | Tarihi     | Değişiklik No.su | Dili                                                                          |
|                                 | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                        | 19.06.2009 |                  | <input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce |
|                                 | ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ                         |            |                  | <input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce            |
|                                 | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ | 19.06.2009 |                  | <input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce |
|                                 | OLGU RAPOR FORMU                           |            |                  | <input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce            |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 12 / 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tarih: 25.06.2009 |
|                 | Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Rıdvan DURAN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Özlem ŞAHALOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye velveya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir. |                   |

| ETİK KURUL BİLGİLERİ                         |                             |                                                                                               |           |                                                              |                                                              |           |  |
|----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|--|
| ÇALIŞMA ESASI                                |                             | Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu |           |                                                              |                                                              |           |  |
| UYELER                                       |                             |                                                                                               |           |                                                              |                                                              |           |  |
| Ünvanı / Adı / Soyadı<br>Ek Üyeliği          | Uzmanlık<br>Dalı            | Kurumu                                                                                        | Cinsiyeti | İlişki<br>(*)                                                | Katılım<br>(**)                                              | İmza      |  |
| Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ<br>Başkan           | Farmakoloji                 | T.Ü.T.F.<br>Farmakoloji A.D.                                                                  | K         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | izinli    |  |
| Çğ. Dr. Ümit N. BAŞARAN<br>Başkan Yardımcısı | Çocuk<br>Cerrahisi          | T.Ü.T.F.<br>Çocuk Cerrahisi A.D.                                                              | E         | <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |           |  |
| Prof.Dr. Betül Biner ORHANER<br>Üye          | Çocuk Sağ. ve<br>Hst.       | T.Ü.T.F.<br>Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.                                                        | K         | <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |           |  |
| Doç. Dr. Dilek MEMİŞ<br>Üye                  | Anesteziyoloji              | T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.                                                                  | K         | <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |           |  |
| Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK<br>Üye              | Romatoloji                  | T.Ü.T.F.<br>İç Hst. A.D.                                                                      | E         | <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |           |  |
| Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ<br>Üye             | Biyokimya                   | T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.                                                                       | E         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | İzinli    |  |
| Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA<br>Üye               | Patoloji                    | T.Ü.T.F. Patoloji A.D.                                                                        | E         | <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |           |  |
| Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA<br>Üye          | Deontoloji ve<br>Tıp Tarihi | T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp<br>Tarihi A.D.                                                     | K         | <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |           |  |
| Ecz. Emine SAKMAN<br>Üye                     | Eczacı                      | T.Ü.T.F. Başhekimliği                                                                         | K         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | İzinli    |  |
| Avukat Barış DEMİREL<br>Üye                  | Hukuk                       | T.Ü.<br>Rektörlüğü                                                                            | E         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>            | katılmadı |  |

\* Araştırma ile ilişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL  
Dekan

## Ek 2

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Hipoksik İskemik Ensefalopatili yenidoğanlarda nörolojik gelişimin göstergesi olarak serum Tau proteini ve S100B proteininin yeridir.

Çalışmamızın amacı HİE’li yenidoğanlarda sinir hasarının gösterilmesinde serum Tau proteini ve S100B proteininin yerinin olup olmadığıdır. Tau proteini ve S100B proteini beyindeki sinir kılıflarında yer alan ve sinirler arası iletişimde rol oynayan bir proteindir. Bu çalışma sonrasında Tau proteininve S100B proteininin düzeyinin yüksekliği ile HİE arasındaki ilişki olup olmadığı hakkında da bilgi sahibi olunacaktır.

Şubat 2009 ve Temmuz 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesine HİE tanısıyla yatırılan 20 hasta ve Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde yatan 20 sağlıklı term incelemeye alınacaktır.

Bu çalışmada çocuğunuzun hastalığı ile gerekli bilgiler alınacak, fizik muayeneleri yapılacak ve tüm bilgiler hazırlanmış olan takip formlarına kaydedilecektir. Bu işlemler 45 dakika ile 1 saat içinde tamamlanacaktır. Çocuğunuzdan yaklaşık 3 cc venöz kan örneği alınacaktır. Bu işlem sırasında kan alınan bölgede hafif ağrı hissi, kanamaya bağlı kızarıklık gibi sorunlar görülebilir.

Bu çalışmada çocuğunuzda yukarıda bahsedilen nadir riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yarar çocuğunuzda sinir hasarının değerlendirilmesinde pahalı ve girişim gerektiren, radyasyon içeren ve bazen hasarın belirlenmesinde yetersiz kalan görüntüleme yöntemlerinin yerine serum Tau Protein ve S100B protein düzeylerine bakılarak sinir hasarının değerlendirilmesidir. Bu çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı en az 40 olarak planlanmaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacılar tarafından yapılacak, bu işlemler için ücret talep edilmeyecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 2357641/4908 no.lu telefondan Doç. Dr.Rıdvan Duran’a ya da 0284 2357641/ 2900 numaralı telefonlardan araştırma görevlisi Dr.Özlem Şahaloğlu’na başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Çocuğunuzun Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan Yoğunbakım servisinde yapılacak fizik muayenesi ve serum Tau ve S100B proteinlerinin tetkiki için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol ağmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, ağışma programını aksatmanız gibi nedenlerle sizi araştırmadan ağıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amağla kullanılacaktır; ağışmadan ağkilmeniz ya da araştırıcı tarafından ağıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amağla kullanılabilir.

Size ait tım tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gınüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sızlı olarak dinledim. Aklıma gelen tım soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sızlı olarak bana yapılan tım açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yırütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük gınüllölük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gınüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:



Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Doç. Dr. Rıdvan Duran

Görevi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Öğretim Üyesi

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD

Tel. no: 0284 2357641 / 4908 , Faks no: 0284 2352338

Tarih ve İmza:

Adı-Soyadı: Araş. Gör. Dr. Özlem Şahaloğlu

Görevi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Araştırma Görevlisi

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD

Tel. no: 0284 2357641 / 2900

Tarih ve imza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: