TM70

TC.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

TM170 /1-1

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİLİ TERM YENİDOĞANLARDA SERUM VE BOS İNTERSELÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ-1 VE E-SELEKTİN DÜZEYİ,PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

NEONATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Yelda Mumcu

Tez Yönetmeni: Profesör Dr. Nihal Oygür

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

"Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 90.02.0103 07 Proje No ile Desteklenmiştir"

"Kaynakça gösterilerek tezimdem yararlanılabilir"

ANTALYA, 2000

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar 1

Giriş ve Amaç 2-4

Genel Bilgiler 5-32

Olgular ve Yöntem 33-35

Bulgular 36-44

Tartışma 45-55

Sonuçlar 56

Özet 57-58

Kaynaklar 59-68

KISALTMALAR

HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
Hİ	: Hipoksi İskemi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü –1
VCAM-1	: Vasküler Cell Adezyon Molekülü-1
IL-1-β	: İnterlökin-1 beta
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-α
IL-6	: İnterlökin –6
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
ATP	: Adenozin Trifosfat
ADP	: Adenozindifosfat
AMP	: Adenozinmonofosfat
NMDA	: N-metildeaspartat
AMPA-QA	:α -amino-3hidroksi-5-metil-4-isoksal propionat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
KT	: Komputerize Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
KUS	: Kranial Ultrasonografi
EEG	: Elektroensefalogram
DGTT	: Denver Gelişim Tarama Testi
LAD	: Lökosit Adezyon Defekti

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) sonucunda gelişen santral sinir sistemi (SSS) hasarı, yenidoğan dönemindeki akut mortalite ve kronik nörolojik sekellerin major nedenlerinden birisidir. Term yenidoğanlarda insidansı 2-4/1000 arasında olup olguların %20-50'si yenidoğan döneminde kaybedilirken, %25'i serebral palsi, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü veya epilepsi gibi nörolojik sekeller gösterir (1-3).

Günümüzde etiyopatogenezde hücresel enerji yetmezliği, glutamat ve nitrik oksit toksisitesi, serbest oksijen radikallerinin oluşumu, hücre içi kalsiyum birikimi ve lipid peroksidasyonunun kombine etkileri yanında immunolojik-inflamatuvar reaksiyonların rol oynadığına ait kanıtlar giderek artmaktadır (4-7). Santral sinir sisteminde hipoksiyle tetiklenen inflamatuvar reaksiyonlar; mikroglia aktivasyonu, sitokinlerin salınımı ve spesifik adezyon molekülü ekspresyonu ile nötrofilerin takiben monositlerin infiltrasyonundan oluşur. Önceleri lökositlerin santral sinir sisteminde bulunmasının hasarlanmaya karşı patofizyolojik bir cevaba bağlı olduğu düşünülmüşse de son yıllarda yapılan çalışmalar santral sinir sistemi hasarının yaygınlığında ve patogenezinde direkt rol oynadığına işaret etmiştir. Gerçekten nötrofil ve makrofajların iskemik beyin dokusunu infiltre ettiği çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir(7,8). Sonuçta lökositler, eritrosit ve trombositlerle birlikte kapiller lümende tıkanıklık ve mikrovasküler kan akımında bozulmaya neden olur. Takiben dokuyu infiltre ederek bazı proteazlar, mediatörler ve serbest oksijen radikalleri salgılayarak SSS hasarı yapar. Kısacası lökositlerin dokuya infiltre olarak hasar meydana getirebilmesi için mutlaka endotele adezyonu gereklidir. Lökositlerin dokuya adezyonları ve infiltrasyonlarını sağlayan çeşitli adezyon molekülleri tanımlanmış olup bunlar integrinler (CD11,CD18), selektinler (L-P ve E-Selektin) ve integrin ligandları

(ICAM-1-2,VCAM-1-2)'dır(9). Dokuya infiltrasyon üç aşamada gerçekleşir. Birinci aşama yuvarlanma olarak adlandırılır ve selektin ailesi tarafından yönlendirilir. Daha sonraki ikinci aşamada lökositler endotel üzerinde yayılır. Adezyon olarak adlandırılan bu aşamada integrinler interselüler adezyon molekülleri ile bağlanır. Bu dönemde lökositler endotel üzerinde çok yavaş hareket ederek endotele bağlanmak için gerekli olan adezyon molekülü miktarlarını artırırlar. Son aşamada lökositler extravaze olarak dokuya geçer (10). Yapılan deneysel çalışmalar ile santral sinir sisteminde hipoksi sonrasında adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (7). Hipoksi sırasında ekspresyonu artan adezyon moleküllerinin muhtemelen inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nitekim deneysel çalışmalar yanında HİE'li yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerin HİE ciddiyeti ve prognozu ile orantılı olarak arttığı saptanmıştır(11-13). Bunun yanında monoklonal ICAM-1 antikorları kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda ise iskemik beyin dokusuna lökositlerin infiltrasyonunun azaltılmasıyla iskemik lezyonun büyüklüğünün, ödemin ve nörolojik hasarların önlenebildiği gösterilmiştir(14). Matsuo ve arkadaşlarının (15) CD11a, CD18 ve ICAM-1'e karşı monoklonal antikorlar kullanılarak yaptıkları bir çalışmada 24 saatte santral sinir sisteminde infarkt büyüklüğünde azalmanın sırasıyla %50,%60,%80 oranında olduğunu saptamıştır.

Literatür incelendiğinde hipokside adezyon moleküllerinin rölünü değerlendiren çalışmaların daha çok deneysel araştırmalarda ve stroke tanısı alan erişkin hastalarda yapıldığı görülmüştür. Stroke tanısı alan 51 hastada ilk 24 saatte serum ICAM-1 ve E-Selektin düzeyi değerlendirildiğinde ICAM-1 düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur(16). Buna karşılık Clark ve arkadaşlarının(17) akut iskemik stroke tanısı alan hastalarda yaptığı diğer bir çalışmada ise ICAM-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük ve nötrofil adezyonunun ise anlamlı olarak artmış olduğunu gösterilmiştir. Ancak term yenidoğanlarda, hipoksik santral hasar ile sitokinler arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışmalar olduğu halde adezyon moleküllerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır

Ciddi doğum asfiksisine bağlı hipoksik iskemik beyin hasarı obstetrik ve neonatal bakımdaki ilerlemelere karşın hala önemli bir klinik problem olmaya

devam etmektedir. Patogenez üzerine çok sayıda faktör tanımlanmış olmasına karşın santral sinir sisteminin hasarına yol açan mekanizma hala tam olarak açıklık kazanmamıştır ve oldukça komplekstir. Ayrıca asfiksi sonrası gelişen sekellerin ciddiyetini önceden belirleyebilecek paremetreleri tanımlamak ve santral hasara yol açan mekanizmaları daha iyi anlayabilmek oldukça önemlidir.

Bu çalışma HİE tanısı alan term yenidoğanlarda etiyopatogenezde sorumlu olabileceği düşünülen lökositlerin endotele adezyonlarında rol oynayan adezyon molekülü ICAM-1 ve E-Selektini, serum ve beyinomurilik sıvısı (BOS) örneklerinde değerlendirmek, ICAM-1 ve E-Selektin düzeyi ile iskemik hasarın ciddiyeti ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

TANIM VE ETİYOLOJİ

Term yenidoğanlarda nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni hipoksik iskemik santral sinir sistemi hasarıdır. Hipoksemi kandaki oksijen miktarının azalması, iskemi ise dokuya giden kanın azalması olup birlikte ortaya çıktıkları gibi genellikle birbirini takip etmektedir. Sonuçta dokularda oluşan oksijen yetersizliği, hipoksemi veya iskemi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (5).

Perinatal dönemde ciddi hipoksinin major nedenleri;

1-intrauterin dönemde plesantada ve doğum sonrasında solunum yetersizliği sonucunda gelişen asfiksi,

2-ciddi respiratuvar distres sendromu veya apneik spel sonucu gelişen postnatal solunum yetersizliği,

3-persistan fetal dolaşım veya kardiyak hastalık nedeniyle olan ciddi sağ sol şantdır.

Ciddi iskeminin major nedenleri ise;

1-kardiyak yetmezliğe ve cerebral otoregülasyonun bozulmasına neden olan belirgin hipoksi,

2-intrauterin asfiksi (hipoksemi,hiperkarbi ve asidoz),

3-postnatal kardiyak yetmezlik,

4-postnatal dönemde patent duktus arteriyozusa veya sepsise bağlı dolaşım yetersizliğidir(6).

Asfiksi ise pulmoner veya plasental gaz alışverişinin hasarlanması sonucunda progresif hipoksemi ve hiperkarbi gelişmesidir ve sıklıkla miks

veya metabolik asidoz ile birliktedir. Amerikan Pediatri Akedemisi ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji derneği ortak kararına göre perinatal asfiksi kriterleri;

1-Umbilikal arterde miks veya metabolik asidoz Ph<7,00,

2-Beşinci dakika veya daha uzun süre Apgar skorunun <3 olması,

3-Doğumu takiben erken dönemde hipotoni, konvülsiyon gibi nörolojik bulguların varlığı ve

4-Multiorgan tutulumu olarak tanımlanmıştır(18).

Term yenidoğanda hipoksik iskemik hasarlanma sonucunda postpartum erken dönemde bazı nörolojik bulgular ortaya çıkar. Asfiktik bir yenidoğanda ilk 72 saat içerisinde ortaya çıkan bu nörolojik bulguların toplamı ise ***hipoksik iskemik ensefalopati*** olarak adlandırılır(19).

Asfiksi HİE'ye en sık neden olan patogenetik mekanizmadır. Asfiksi yaratarak HİE'ye yol açan nedenler antepartum, intrapartum veya postpartum herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir (Tablo-1). Antepartum nedenler %20, intrapartum %35, antepartum–intrapartum %35 ve postpartum nedenler %10 oranında HİE'den sorumludur(3,5)

Tablo-I : Asfiksiye Neden Olan Durumlar

Antepartum	Toksemi	**İntrapartum**	Anormal prezentasyon
	Diabetes Mellitus		Uzamış Travay
	Kardiyovasküler Hastalıklar		IUGR
	İnfeksiyon Hastalıkları	**Postpartum**	Prematurite
	İsoimmunizasyon		RDS
	Kollejen Vasküler Hastalık		İnfeksiyoz Hastalık
	Plesanta Dekolmanı		Kardiyopulmoner Anomali
	Plesanta Previa		Hemolitik Hastalık
	Umbilikal kord prolapsusu		Şok
	Çoğul Gebelik		
	Erken Membran Rüptürü		

Yenidoğanda santral hasar mekanizmaları matür santral sinir sisteminden pek çok yönden farklıdır. Progresif hipoksi veya asfiksi büyük çocuk ve adultlarda çok çabuk ölüm ve santral hasara neden olurken immatür santral sinir sistemi aynı hasara daha dirençlidir. Tek başına hipoksemi büyük olasılıkla kanın kalp ve beyin gibi hayati organlara yönlenmesi ve kardiyak outputun korunması nedeniyle beyin hasarına yol açmaz (4). Yapılan hayvan deneylerinde serebral iskemi olmaksızın tek başına olan sistemik hipokseminin beyin hasarlanmasına yol açmadığı gösterilmiştir. Beyin hasarı hipoksi ile birlikte sistemik hipotansiyona sekonder serebral iskemi olduğunda meydana gelmektedir (20). Ayrıca yüksek enerjili fosfat rezevlerinden ATP'nin doku konsantrasyonlarının özellikle hipoksi sırasında korunurken sistemik hipotansiyona sekonder olarak oluşan iskemi sırasında azaldığı gösterilmiştir (21). Kısaca fetus ve yenidoğanlarda sistemik hipoksi ve iskeminin birlikte santral hasara yol açtığı konusunda herhangi bir şüphe yoktur.

Santral Sinir Sistemi Hasarlanmasında Hücresel Mekanizmalar

Enerji Transformasyonu

ATP nöronlar dahil bütün hücrelerin enerji düzenleyicisidir. Yalnızca enerji kullanan reaksiyonları değil iyon pompası gibi fizyolojik işlemleri de yürütür. Böylece nöronal hücrenin yaşaması için gerekli olan enerjiyi sağlar. Fizyolojik koşullarda hücresel ATP stabil halde bulunur. ATP üretim hızı tüketim hızıyla dengededir. En önemli ATP oluşturan mekanizma NADH'ın oksidatif fosforilasyonudur. Bu mitokondride olur. Ayrıca az miktarda ATP fosforilasyon ile mitokondri ve sitozol içerisinde oluşur. Hücresel ATP mekanizmasını dengeleyen diğer iki mekanizma ise kreatininfosfokinaz ve adenilat siklaz dengesidir. Dokunun parsiyel oksijen basıncı kritik düzeye indiği zaman mitokondri sitokrom sistemleri unsature olur. Oksidatif fosforilasyon ile üretilen ATP durur, ADP ve AMP birikir. Yükselen ADP ve AMP glikolizi uyarır. Oksidatif fosforilasyonun aksine glikoliz ile üretilen ATP

miktarı oldukça inefektiftir. Oksidatif fosforilasyon ile üretilen ATP kadar üretim sağlamak için glikolizin 18 kat fazla çalışması gerekmektedir. İrreversible doku hasarı oluşturacak ciddiyetteki hipoksi iskemi beynin enerji dengesinde major bir karışıklık yaratır. Hİ (hipoksi iskemi) boyunca dokularda yüksek enerjli fosfat rezevlerinde değişiklik erken dönemlerde meydana gelir ve iyileşme fazı boyunca devam eder. Sonuçta ATP ve total adenilat düzeyi resusitasyon sonrası bile normal düzeylerine gelmez. Selüler ATP kaybı metabolik işlemleri etkiler ve ATP bağımlı Na^+-K pompası bozularak hücre içerisine Na^+-Cl^- birikir ve sitotoksik ödem meydana gelir (4). Vannuci ve arkadaşları (22,23) Hİ sırasında immatür ratlarda yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin dakikalar içerisinde azaldığını, ilk düşmenin ise özellikle fosfokreatininde olduğunu göstermiştir. Köpeklerde yapılan bir diğer çalışmasında ise yine fosfokreatinindeki düşmenin ilk dakikalardan ihtibaren anlamlı olduğunu, ATP'deki seviyesinin ise 6 dakika korunduğunu 10 dakikadan sonra azalma olduğunu saptamıştır. Yüksek enerjili fosfat bileşiklerini değerlendiren MR spektroskopi çalışmalarında ise fosfokreatinin/fosfor oranında %40, ATP/fosfor oranında ise %30 oranında azalma olduğu gösterilmiştir(6).

Serbest Radikal Oluşmu

Serbest radikaller DNA, protein ve unsature membran lipidlerini içeren target moleküllerin kimyasal yapısını bozma kapasitesine sahip bileşiklerdir. Beyin özellikle poliunsature lipidlerden zengin olması nedeniyle serbest radikal hasarına oldukça açıktır. Serbest demir, nitrik oksit önemli oksidatif maddeler olup daha toksik serbest radikal oluşumuna neden olabilirler. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan ürünlerin eliminasyonu hidrojen peroksit, superoksit veya katalitik reaksiyonlar ile sağlanır. Bu hücre içerisinde oluşan serbest radikallerin eliminasyonu hem enzimatik (superoksit dismutaz, katalaz, peroksidaz) hem de enzimatik olmayan (kolesterol, vitamin E, C, glutatyon) yollar ile gerçekleşir. Yenidoğanlar ve özellikle prematürlede santral sinir sisteminde antioksidan sistemler yetersiz olduğu için serbest oksijen radikal (SOR) hasarına oldukça hassastırlar. Hİ sonrasında serbest radikaller çeşitli yollar ile oluşur. Parsiyel Hİ'de dokularda bulunan oksijen sitokrom ile reaksiyona girerek serbest radikal oluşturur. Bunun dışında

prostoglandin, ksantin ve ürik asit sentezi sırasında da SOR oluşur Hİ takiben oluşan SOR'nin hasar oluşturmada etkisi olduğu çeşitli kanıtlarla desteklenmiştir. Birincisi izole beyin bölgesinin damarlarının anoksiye maruz kalması, hidroksil radikal oluşumunu uyarır. İkincisi endojen SOR oluşumu kan beyin bariyerinde permeabilite artışına neden olur. Üçüncüsü reaktif oksijen metabolitleri nötrofil ve trombositlerin endotele adezyonlarını artırır (4,24,25). SOR membran fosfolipid yapısındaki poliunsature serbest yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca DNA ve protein hasarı yapar (6). Palmer ve arkadaşları (26) tavşanlarda yaptıkları plasebo kontrollü çalışmasında serbest radikal oluşumunu önleyen ksantin oksidaz inhibitörü kullanan olgularda beyin ödeminin, Hİ beyin hasarının daha az olduğunu göstermişlerdir

Eksitatör Nörotransmiter Nörotoksisitesi

Son yıllarda invivo ve invitro yapılan çalışmalarla glutamat toksisistesinin Hİ hasar oluşumunda major bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bunlar;

1-Glutamat kültür ortamında matür nöronlara direk toksiktir (27).

2-Anoksiye maruz kalan hipokampal bölge kesitlerinde ve nöron kültürlerinde hasar magnezyum veya glutamat reseptör antogonistleriyle önlenebilir(28,29).

3-Glutamat veya glutamat agonistlerinin beyinde spesifik bölgelere injeksiyonu bu bölgelerde iskemik hasarlanmaya benzer bulgular ortaya çıkarır(30)

4-Hipokampusa glutaminerjik eksitatör girişinin önlenmesi Hİ'nin yaptığı hasarı azaltır (31).

5-İmmatür hayvanlardaki Hİ hasarlanmanın topografisi ekstitatör aminoasit reseptörlerinin dağılımı ile uyumludur.

6-Spesifik glutamat reseptör antogonistleriyle Hİ beyin hasarı azaltılır.

Eksitatör aminoasitler toksik etkileri ile plazma membranından iyon geçişini bozarlar İyon bağımlı nöronal hasarlanmanın iki mekanizması vardır. Birincisi ve erken oluşan toksisite glutamata bağlı Na^+ girişine bağlıdır. Na^+ girişi muhtemelen AMPA-QA reseptörleriyle olur. Hİ sırasında oluşan depolarizasyon intraselüler extraselüler Cl^- dengesini hasarlar ve Cl^- hücre

içerisine girer. Na^+ ve Cl^- girişi osmolariteyi artırır sitotoksik ödem meydana gelir. Eğer olay ciddi ise nöron lizise uğrar İkinci ve gecikmiş nörotoksisite NMDA reseptörlerine bağlı kanallardan aşırı kalsiyum girişi sonucu olur. Kalsiyum nöronun ölümüne yol açar(4). Deneysel çalışmalar ve hayvan deneyleri dışında hipoksik yenidoğanlarda yapılmış çalışmalarda da glutamat ve aspartat gibi exitatör aminoasitlerin BOS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve hipoksik hasarın ciddiyeti ile orantılı bulunmuştur (32,33).

İntraselüler Kalsiyum Birikimi

Kalsiyumun hücre içerisindeki konsantrasyonu çok sıkı şekilde kontrol edilir. %100'e yakını subselüler organellerin içerisinde bağlıdır. Serbest kalsiyum ($<10^{-7}$) çok az miktarda ortaya çıkar. İntraselüler kalsiyumun bağlanma yeri mitokondri ve endoplazmik retikulumdur. Daha az olarak nöron nükleusu ve plazma membranına bağlanır. Bağlanma ATP bağımlı ve bağımsız şekilde olur Ayrıca intraselüler Ph'ya bağlıdır. Spesifik kalsiyum bağlayan proteinler sitozol içerisinde dağınık halde bulunur ve serbest kalsiyumu düşük miktarda tutmaya çalışır. Bütün hücrelerde var olan kalsiyum için spesifik iyon kanalları ya voltaj duyarlı veya NMDA tipi reseptörler ile kontrol edilir. Bu kanallar kalsiyumun reseptör aktivasyonu veya membran depolarizasyonu yolu ile hücreye girişine izin verir. Fizyolojik şartlarda iyon veya reseptör kanalları yoluyla intraselüler kalsiyumun yükselmesi plazma membranları yoluyla dışarı atılarak veya subselüler organellerin sekestrasyonu ile hemen temizlenir. Hİ'de sitozol kalsiyum konsantrasyonu artar. Bu iki kaynaktan olur. İntraselüler depolardan salınım ile veya plazma membranlarından içeriye girişin artmasıyla gerçekleşir. Sonuçta hücre içi kalsiyum potansiyel olarak toksik seviyeye gelir. Kalsiyum seviyesinde meydana gelen bu değişiklik çeşitli lipaz, proteaz ve endonükleaz reaksiyonları etkiler, mitokondride oksidatif fosforilasyonu bozar. Fazla miktarda kalsiyum birikimi sonucu oluşan toksik etkiler ile membran bütünlüğü bozulur ve nöron ölümü meydana gelir (4,34,35,36).

Nitrik Oksit Toksisitesi

Nitrik oksit (NO) beyinde selektif nöronlarda üretilir. Sentezi L-argininin NO sentetaz (NOS) ile sitruline dönüşümü sırasında olur. Yapısal olarak üç NOS enzimi tanımlanmıştır. Bunlar nöronal, endoteyal ve immunolojik NOS'dır. Sitoplazmik kalsiyumda herhangi bir dalgalanma NOS'ı aktive eder. Farklı NOS ile sentez edilen NO faydalı veya zararlı olabilmektedir. Erken Hİ döneminde üretilen endotelyal NOS adaptif vazodilatasyonu uyarır ve lökosit, trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Geç dönemde oluşan immunolojik NOS ise oksidatif fosforilasyonu etkiler ve serbest radikal oluşumuna neden olur. Ayrıca NO glikolitik enzimleri inhibe eder, glutamat salınımını artırır ve direk DNA hasarı yapar (4,37). Yapılan hayvan deneylerinde serebral iskemiyi takiben NO'in nöronal ölümü artırdığı ve nöronal kaybın NO sentetaz inhibisyonu ile önlendiği gösterilmiştir (38,39). Asfiktik yenidoğanlarda yapılmış bir çalışmada ise BOS NO düzeyinin orta ve ağır hipoksik infantlarda hafif hipoksik olanlara göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (40).

İntraselüler Asidoz

Hİ'de laktik asite ek olarak H^+ iyonu yoluyla da selüler asidoz ortaya çıkar. Selüler asidoz mitokondri fonksiyonlarını inhibe eder, iyon homeostazisini bozar, intraselüler kalsiyum birikimi yapar ve ödem formasyonunu artırarak nöronal nekrozise katkıda bulunur (4).

Sitokinler-Hipoksi iskemi

Son yıllarda inflamatuvar yanıtların santral sinir sistemi hasarlanmasında önemli rol oynadığına ait kanıtlar giderek artmıştır. Mikroglia aktivasyonu, lökosit infiltrasyonu, spesifik adezyon molekülleri ve kemotaktik faktörlerin ortaya çıkması iskemi ile tetiklenen inflamatuvar reaksiyonlardır (41-45). İnflamatuvar olayların pek çoğu çeşitli sınıftan sitokinler tarafından kontrol edilmektedir. Proinflamatuar sitokinler ise mikroglial hücreler, astrositler ve lökositleri de içeren çeşitli hücreler tarafından üretilmekte olup direk santral sinir sistemi hücrelerinin apoptozisi,

diferansiyasyonu, proliferasyonu ve takiben nötrofillerin infiltrasyonlarına neden olmaktadır (17).

Sitokinler moleküler ağırlıkları 8-30000 dalton arasında değişen küçük proteinlerdir ve düşük konsantrasyonda aktif olup primer olarak external uyarılar ile üretilirler. Hİ sonrasında oluşan hücresel metabolik değişikliklerin muhtemelen proinflamatuvar sitokin kaskadını uyardığı düşünülmektedir. İlk oluşan proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF-α olup bu sitokinleri daha sonra diğer proinflamatuvar sitokinler olan IL-6,IL-8'nın üretimi, lökosit infiltrasyonu ve takiben antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve IL-4'ün üretimi takip etmektedir. Proinflamatuvar sitokinler çeşitli mekanizmalar ile SSS hasarı yapar Sitokinler, direk nöron, astrosit ve mikroglial hücrelerine etki eder, diğer proinflamatuvar moleküllerin ortaya çıkmasına neden olur ve programlanmış hücre ölümünde rol oynayan heat shock proteinini artırır. Son olarak da lökositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlarlar. Kısaca inflamatuvar cevaplar SSS iskemik hasarının önemli bir komponentidir ve interlökinler bu cevapta önemli bir rol oynarlar(17,46) Yapılan çalışmalarda TNF-α ve IL-1'in iskemi sonrasında santral sinir sisteminde arttığı gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları (47,48) TNF-α mRNA'sının orta serebral arter oklüzyonunu takiben en erken 1 saat içerisinde yükseldiği, 12 saatte pik yaptığı ve 5 gün süreyle devam ettiğini, IL-1 mRNA'sının ise 6 saatte ortaya çıktığı, 12 saatte pik yaptığı ve 5 gün süreyle azalarak devam ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca her iki sitokin santral sinir sisteminde inflamatuvar olayları tetiklemektedir. Hayvan deneylerinde IL-1 antogonistleriyle beyin ödeminin ve santral hasarın azaldığı, nörolojik bulguların düzeldiği saptanmıştır(49,50). Deneysel çalışmalarda SSS iskemisi sonrasında IL-1, TNF-α ve IL-6'nın artmış olduğu gösterilmiş, son yıllarda hipoksik yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda ise BOS'da çeşitli sitokinlerin arttığı saptanmıştır. Oygür ve arkadaşlarının (11) 30 hipoksik term yenidoğanda yaptığı çalışmada TNF-α ve IL-1-β'nın Hİ patogenezine katıldığı ve IL-1-β'nın HİE prognozunda iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer bir çalışmada yenidoğanlarda IL-6'nın HİE ciddiyeti, santral hasar ve nörolojik sekel ile belirgin bir ilişkisi olduğu ve hipoksik santral hasarda önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır(12). Bunun yanında Savman ve arkadaşlarının (13)

20 asfiktik infantta yaptıkları çalışmada ise IL-6 ile IL-8'in BOS düzeylerinin HİE ciddiyeti ile korele olarak yüksek olduğu gösterilmiş, fakat IL-10, TNF-α, IL-1 ve GM-CSF düzeylerinde herhangi bir fark bulunmamıştır.

Adezyon Molekülleri

Adezyon molekülleri, bir hücrenin diğer hücreye veya extraselüler matrikse adezyonunu sağlayan ligant veya reseptörlerden oluşan heterojen bir molekül grubudur ve bu moleküller immunolojik cevap, inflamasyon, hemostaz, yara iyileşmesi, morfogenez ve dokuların bütünlüğünün devamında görev alırlar. İntegrin ailesi, immunglobin süperailesi ve selektinler olarak 3 gruba ayrılırlar.

I-İntegrinler : İntegrinler nonkovalan bağ ile birbirine bağlı olan, yaklaşık ağırlığı 150-180 kDa arasında değişen alfa polipepetid ve ağırlığı 95 kDa olan beta polipepetid zincirinden oluşan, extraselüler matrix ile hücre arasındaki integrasyonu sağlayan moleküllerdir. 21 farklı integrin molekülü tanımlanmıştır ve beta subunitine göre gruplara ayrılır İntegrinler, embriyogenez, morfogenez, yara iyileşmesi ve lökosit integrinleri ise endotel ve diğer hücreler ile yabancı partiküllere adezyonda görev alırlar.

II-İmmunglobin Süperailesi : İnflamasyon için gereken hücre-hücre adezyonuna katılan adezyon molekullerinin diğer bir grubudur. Bu grubun iki üyesi olan VCAM-1 ve ICAM-1 lökosit integrinleri için ligant görevi görürler. ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) için fonksiyonel bir ligand olarak tanımlanmıştır. Bu grup ICAM–1-2-3 olarak üç farklı molekülden oluşur. Normalde ICAM-1 düşük düzeylerde bazı vasküler endotel hücreleri ve lenfositler üzerinde bulunur. IL-1 ve TNF-α uyarısından sonra belirgin bir artış

gösterir. VCAM-1 de lökosit-endotel etkileşimine aracılık eder. E selektin ve ICAM-1 gibi VCAM-1'de IL-1, TNF-α ve endotoksin ile stimüle edilir.

III-Selektinler : İlk tanımlandıkları hücre tipine göre E-Selektin (Endotel Hücreleri), P-Selektin(Trombosit), L-Selektin (Lökosit) olarak isimlendirilirler. E-Selektin, endotelyal hücrelerde bulunur ve IL-1 veya TNF-α ile aktive edildiğinde exprese olurlar. IL-1 ve TNF-α, E Selektin transkripsiyonunu aktive eder. En fazla 4-6 saat içerisinde hücre yüzeyinde görülürken 24 saat içinde bazal düzeye iner. E Selektine karşı reseptörler granülosit, monosit ve T lenfositlerde bulunur. E Selektinin birçok yatakta ortaya çıkması lökosit migrasyonu için önemlidir

Her üç selektinde endotelyuma lökosit adezyonunu sağlar ve inflamasyon olan dokuya lökosit migrasyonu için gereken endotelyal hücrelerde lökosit yuvarlanmasından sorumludur. Bu olay integrinlerin yönettiği sıkı yapışmadan daha önemlidir. Bunun yanında selektinler lenfositlerin inflamasyon olan dokuya veya lenf noduna buradan da tekrar kana dönüşlerini regüle eder (51-54).

İntegrin, immungobin superailesi ve selektinlerin özellikleri Tablo-2-3-4'de gösterilmiştir.

Tablo-2 : İntegrin Ailesi

	Hücre Dağılımı	Hedef Hücredeki Ligandı	Hedef Hücre
VLA-4	Monosit,lenfosit	VCAM,fibronektin	Endotel,epitel,mezengial
	Eozinofil		Vasküler düz kas hücreleri
CD11a/CD18	Lökositler	ICAM-1,ICAM-2	Endotel,epitel,mezengial
			Vasküler düz kas hücreleri
CD11b/CD18	Granülosit,monosit	ICAM-1,C3b,fibrinojen	Endotel,epitel,mezengial
		Faktör-X	Vasküler düz kas hücreleri
			Aselüler yüzeyler
CD11c/CD18	Granülosit,monosit	Bilinmiyor	Endotel,mezengialhücreler

Tablo-3 : İmmunglobülin Super Ailesi

	Hücre Dağılımı	Hedef Hücredeki Ligand	Hedef Hücre
ICAM-1	Endotel, epitel	CD11a/CD18	Lökositler
	Mezengial,	CD11b/CD18	
	Düz kas		
	Bazı kanser hücreleri		
ICAM-2	Endotel	CD11a/CD18	Lökositler
VCAM-1	Endotel, epitel	VLA-4	Monosit,lenfosit
	Mezengial,düz kas		

Tablo-4 : Selektin Ailesi

	Hücre Dağılımı	Hedef Hücredeki Ligand	Hedef Hücre
L-Selektin	Lökositler	Glikoproteinler	Endotel
		Glikolipidler	
P-Selektin	Trombosit,endotel	Glikoproteinler	Granülosit monosit
		Glikolipidler	T lenf. subgrupları
			Kanser hücreleri
E-Selektin	Endotel	Glikolproteinler	Nötrofil, monosit
		Glikolipidler	Lenf. Subgrupları
			Kanser hücreleri

İskemi-Reperfüzyon ve Adezyon Molekülleri

Santral sinir sisteminin çok az miktarda Major Histokompatabilite antijenleri içermesi nedeniyle immunolojik olarak sessiz olduğu kabul edilse de bu hücreler bir kez uyarıldığı zaman çeşitli sitokin ve adezyon molekülleri ortaya çıkarabilmektedir (7). IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi üç major sitokinin santral sinir sisteminde çeşitli uyarılar sonucu astrositler tarafından üretildiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (55,56). İskemi ve reperfüzyon sırasında beyin dahil olmak üzere pek çok dokuda inflamatuvar cevaplar olmaktadır. IL-1, IL-6, TNF-α, transforming growth faktör, fibroblast growth faktör gibi pek çok sitokinin expresyonu yükselmektedir. Sitokinlerin üretimi muhtemelen adezyon moleküllerinin artmasına neden olmakta ve artmış adezyon molekülleri o bölgeye inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olarak doku hasarı yapmaktadır(7,57). Kültür ortamında yapılan çalışmalarda mikroglia hücreleri TNF-α veya IL-1 uyarısına ICAM-1, VCAM-1 oluşumunda artma şeklinde yanıt vermektedir(58,59). Bunun dışında yine ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin, kültür ortamında beyin vasküler hücrelerinde IL-1 ve TNF-α ile artma göstermektedir (60,61). Wang ve arkadaşları (62) iskemik fare beyninde E-selektin mRNA'sının 12 saate pik yaparak arttığını ve daha sonra giderek azaldığını göstermiştir. Sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin bu zamana bağlı artışının iskemik fare beyininde inflamatuvar hücrelerin toplanması ile parelellik gösterdiği saptanmıştır(63). Bunun dışında Jander ve arkadaşları (64) iskemik fare beyinlerinde hasarlı bölgeye ICAM-1 pozitif hücrelerin toplandığını göstermiştir. Sonuç olarak endotel hücrelerindeki E-Selektin, P-Selektin ve ICAM-1 ile lökositlerdeki integrinlerin ortaya çıkması nötrofillerin endotele adhere olup damar duvarından extravaze olarak intertisyuma birikmesine neden olur. Bölgeye biriken nötrofiller ise çeşitli proteazlar, lipid kaynaklı mediatörler ve reaktif oksijen radikalleri salarak dokularda hasar oluşturur (57).

İnflamatuvar cevabın oluşmasında en önemli mekanizma olan lökositlerin kandan inflamasyonun olduğu dokuya geçmesi çeşitli aşamalarda gerçekleşir. Normal koşullarda lökositler damar içerisinde hızla hareket

ederler ve endotele yapışmazlar. İnflamasyonlu dokuya geçiş üç aşamada gerçekleşir.

İlk aşama yuvarlanmadır ve selektin adezyon (E-selektin, P-Selektin, L-Selektin) molekülleri ile yönlendirilir. Bu aşamada kan içinde yuvarlanan lökositler ilk kez inflamasyonlu doku ile bir kontakt kurar ve en son olarak dokuya geçiş yapacağı bölgeye doğru yuvarlanır

İkinci aşama yuvarlanmanın bitişini takiben lökositlerin endotel üzerinde yayılması ile gerçekleşir. Bu aşama endotel üzerindeki ICAM-1 ve ICAM-2'ye lökositler üzerindeki CD18 ailesi adezyon moleküllerinin bağlanması ile yönetilir. Lökositler damar endoteli içerisinde çok yavaş bir şekilde hareket eder. Hücrenin bütün enerjisi şekil değiştirmeye ve yüzeyini artırarak endotel ile daha fazla yüzey oluşturmaya harcanır. Böylece endoteldeki reseptörlere bağlanmayı sağlayan lökositlerin üzerindeki adezyon moleküllerinin sayısı artar.

Lökositlerin extravazasyonu olan üçüncü ve son aşama yine vasküler endotelde bulunan ICAM ile CD18 adezyon molekülü ailesinin birleşmesiyle oluşur. Bu dönemde vasküler endotele tutunmuş lökositler endotel hücreleri arasında kıvrılır ve damar içerisinden dokuya geçer (Şekil-1) (7).

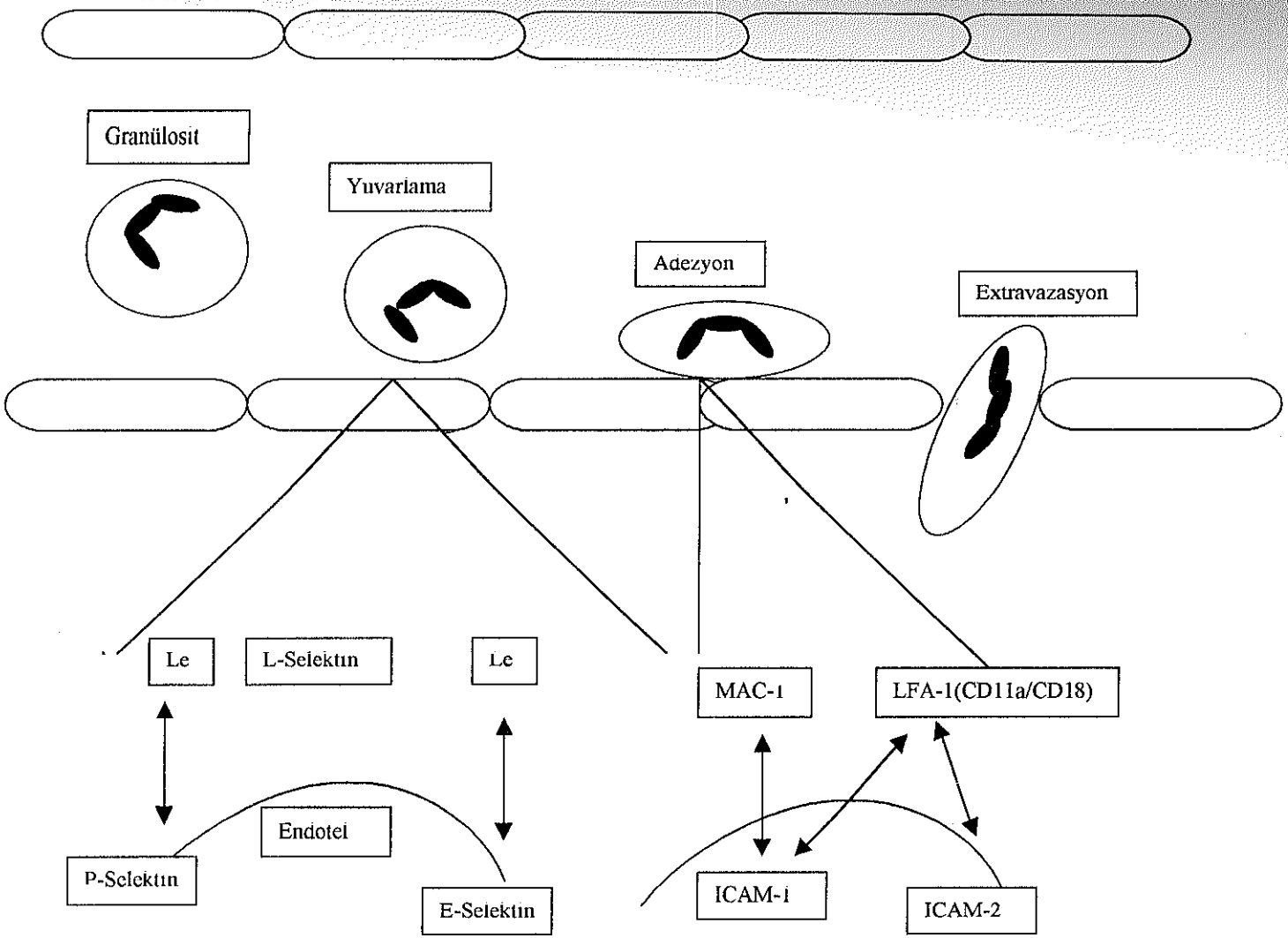
Çeşitli hayvan deneylerinde iskemik reperfüzyon sonrasında ICAM-1 seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Farelerde fokal orta serebral arter oklüzyonu sonrasında ICAM-1 seviyesinin, maymunlarda ise damar endotelinde expresyonun arttığı saptanmıştır(65,66). Bunun yanında ICAM-1 eksikliği olan kobaylarda yapılan çalışmalarda santral sinir sisteminde infarktın ve nörolojik sekellerin az olduğu gösterilmiştir(67). Aynı şekilde E-selektin ile yapılan hayvan deneylerinde orta serebral arter oklüzyonunu takiben E-Selekti'nin arttığı saptanmıştır. Bunun yanında tavşanlarda fokal iskemi sonrasında santral sinir sisteminde E-Selektin mRNA'sının arttığı gösterilmiştir(68,69)

Klinik çalışmalarda Clark ve arkadaşları (17) 39 stroke tanısı alan hastada ilk 72 saat içerisinde serum ICAM-1 seviyesini ve lökosit adezyonunu değerlendirmiş, serum ICAM-1 seviyesinin kontrol grubuna göre düşük ve lökosit adezyonunun ise artmış olduğunu saptamıştır. Teorik olarak dolaşımda bulunan lökositlerde ICAM-1 için ligand görevi gören CD18'in miktarının arttığı düşünülmüştür. Bu teori konjenital lökosit adezyon

eksikliğinin (LAD) olduğu hasta grubunda yüksek ICAM-1 seviyesinin bulunmasıyla desteklenmiştir. Gerçekten LAD olan olgularda CD18 yüzey reseptörü eksiktir ve buna bağlı olarak dolaşımdan serbest ICAM-1'in reseptöre bağlanması gerçekleşmemektedir. Akut stroke olan hastalarda da lökosit adezyonu artmıştır, lökositler daha fazla reseptör içerir ve daha fazla serbest ICAM-1 bağlar. Böylece ICAM-1 seviyesi düşer. Buna karşın CD18 taşıyan hücrelerin ICAM-1 absorbe etmesine dayalı invitro yapılan bir çalışmada bu desteklenmemiştir (70). Shyu ve arkadaşları (16) ise 51 stroke tanısı alan hastada ilk 24 saatte serum ICAM-1 ve E-selektin düzeyini değerlendirmiştir. ICAM-1 seviyesi ve lökosit sayısı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunurken E-selektin düzeyinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Bir bölgede doku hasarı için lökosit-endotel bağlanması ön koşuldur. E-selektin yuvarlanma aşamasında etkin bir molekül olduğu için serbest E-selektin düzeyinde fark bulunmaz iken yuvarlanma sonrasında endotel-lökosit etkileşiminde rol oynayan ICAM-1'in yüksek bulunması, bu molekülün membran adezyonunu yansıtması açısından anlamlı bir molekül olacağını düşündürmüştür.

Yenidoğan döneminde adezyon molekülü düzeyine ait çalışmalar daha çok sepsisli olgularda ve gestasyon yaşına bağlı değişiklikleri değerlendirmek için yapılmıştır. Term yenidoğan sepsisinde serbest ICAM-1 ve E-selektin düzeyleri tanısal amaçlı olarak kullanılabilir. Fakat premetürlerde aynı duyarlılık ile kullanılamaz. Çünkü pretermlerde infeksiyon ile tetiklenen immun cevap yeterli değildir. Çalışmalarda ayrıca term yenidoğanlarda serum ICAM-1 düzeyinin ilk bir ay içerisinde giderek artış gösterdiği ve bunun immun sistemin progresif olarak matürasyon kazanması nedeniyle geçekleştiği vurgulanmıştır(71,72).

...ÜNİVERSİTESİ
...Müdürlüğü



Şekil-1 Granülositin Endotele Adezyonu

NÖROPATOLOJİ

Hİ hasar santral sinir sisteminin belirli topografik bölgelerini tutmaktadır. Tutulum bölgesi sıklıkla infantın gestasyon yaşına ve hipoksik hasarın yapısına göre değişiklik gösterir. Görülen nöropatolojik bulgular Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo-5 : Hipoksik İskemik Ensefalopati Nöropatolojik Sınıflaması

Term İnfant	
	Selektif nöronal nekroz
	Status marmoratus
	Parasagittal hasar
	Fokal ve multifokal iskemik hasar
Prematür İnfant	
	Periventriküler lökomalazi

Selektif Nöronal Nekroz

Selektif nöronal nekroz santral sinir sisteminin belirli bölgelerinde olmaktadır. Sıklıkla term infantları etkilemektedir. Hipokampus CA1 bölgesi, cerebral kortex derin tabakaları ve serebeller Pukinje lifleri sıklıkla etkilenir. Ayrıca inferior colliculus, okulomotor, troklear, trigeminal, fasial nukleuslar ve vagus dorsal nukleusları etkilenen bulbar bölgelerdir. Klinik olarak yenidoğan döneminde konvülsiyon, stupor, koma, hipotoni, okulomotor bozukluklar, fasiyal paralizi, emme yutma ve dil hareketlerinde bozukluk olur. Hemisferlerdeki solunum merkezi etkilenmesi ile apne ve solunum anormallikleri yapar. Kronik izlemlerinde mental retardasyon, spastik quadriparazi, ataxi, bulbar, pseudobulbar palsi, konvülsiyon, hiperaktivite ve atonik quadriparazi olur.

Status Marmoratus

Status marmoratusda bazal ganglion ve talamus tutulumu esastır. Lezyon term infantlarda prematürlerden daha sıktır. Tutulum yerleri putamen,

caudat, globus pallidus , talamus ve serebral kortekstir. Kronik izlemlerinde koreoatetoz, mental retardasyon ve spastik quadriparezi görülür.

Parasagital Hasar

Term infantların primer iskemik lezyonudur. Tutulum bölgesi serebral kortex, subkortikal beyaz cevher ve parasagittal konveksitedir. Posterior bölge (parietoksipital) daha sık tutulmaktadır. Klinik olarak yenidoğan döneminde üst extremitelerde daha belirgin olan hipotonisite olmaktadır. Kronik izlemlerinde ise spastik quadriparezi ve intellektüel bozukluklar saptanır.

Periventriküler Lökomalazi

Prematür infantların primer lezyonudur Lateral ventrikül dış kısmının dorsal ve lateral bölgesi, periventriküler beyaz cevher nekrozu sıklıkla tutulan bölgelerdir Akut fazda nekroz ile birlikte konjesyon ve hemoraji, kronik dönemde ise miyelin gelişmesinde gecikme, gliotik alanlar ve kalsifikasyon olmaktadır Yenidoğan döneminde özellikle alt extremitelerde olan hipotoni, kronik dönemde ise spastik dipleji görülmektedir. Ciddi periventriküler lökomalazide spastik quadriparezi ve görme bozuklukları olabilmektedir

Fokal ve Multifokal İskemik Hasar

Term infantlarda görülmektedir. Sıklıkla infarkt şeklinde olan lezyonlar vasküler dağılım alanlarında saptanmaktadır Serebral korteks ve subkortikal beyaz cevherde nekrozlar olmaktadır. Kaviter lezyonlar eşlik edebilir, unilateral veya bilateral olabilmektedir. Klinik olarak yenidoğan döneminde sıklıkla fokal nöbetler görülmekte, quadriparazi veya hemiparezi olabilmektedir. Kronik izlemlerinde ise spastik hemiparezi, quadriparezi, kognitif bozukluklar ve nöbetler görülmektedir (5,73).

Santral Sinir Sistemi Bulguları

HİE tanısı dikkatli hamilelik ve doğum anamnezi ile birlikte yine yenidoğanın dikkatli fizik muayenesi ile konabilir. Klinik nörolojik bulgular sıklıkla HİE ciddiyeti ile korele olup ilk kez 1976 yılında Sarnat ve Sarnat tarafından tanımlanmıştır ve HİE'nin yaygınlığını doğru ve çabuk olarak değerlendirme olanağı sağlamaktadır(20). Sarnat kriterlerine göre evrelendirme klinik ve EEG bulgularına dayanmaktadır.(Tablo-6). Evre-1, hafif ensefalopatide olgular hiperalertdir. Tonus normal veya artmış, yenidoğan refleksleri ve derin tendon refleksleri canlı olup pupiller midriyatiktir. Konvülsiyon yoktur ve EEG bulguları normaldir. Prognoz iyidir, olgular sekelsiz iyileşir. Evre-2, orta derece ensefalopatide ise konvülsiyon sıklıkla vardır. Letarji, hipotoni, yenidoğan reflekslerinde azalma olup, pupiller myotiktir ve EEG bozuktur. Prognoz klinik bulgulara ve bu bulguların süresine göre farklılık gösterir. Evre-3, ciddi ensefalopatide olgularda koma bulguları hakimdir, hipotoniktirler, primitif ve derin tendon refleksleri alınamaz. Konvülsiyon sık ve uzundur. Olguların büyük bir kısmı kaybedilirken yaşayanlarda prognoz kötüdür.(19,74)

Diğer Sistem Bulguları

Belirgin bir süre iskemi, asidoz ve hipoksemi HİE'nin nörolojik sekellerine ek olarak multipl sistem bulgularının gelişmesine neden olur. Nelson ve Leviton (75) sistemik kan akımında beyine zarar verecek düzeydeki bozukluğun diğer organları da etkileyebileceğini belirtmiştir. Multisistemik organ tutulumu fetal kardiak debinin gövde ve vital olmayan organlardan (böbrek, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer) kalp, beyin, adrenal gland gibi organlara redistribisyonu sonucu gelişmektedir. HİE'nin sistemik organ bulguları Tablo-7'de gösterilmiştir (19).

Perlman ve arkadaşları (76) 35 aşfiktik term infantta yaptıkları çalışmada olguların yaklaşık 1/3'ünde herhangi bir sistemik organ tutulumunun olmadığını, renal tutulumun ise olguları %77'sinde olduğunu göstermişlerdir. 20 asfiktik infant üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise

Tablo-6 HİE Klinik Evreleri

	Evre-1	Evre-2	Evre-3
Bilinç Düzeyı	Hiperalert	Letarjik	Stupor, Koma
Tonus	Normal	Hipotonik	Flaks
Postür	Normal	Fleksion	Deserebre
DTR	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Myoklonus	Var	Var	Yok
Nöbet	Yok	Sık	Sık
Kompleks Refleksler			
Emme	Var	Zayıf	Yok
Moro	Canlı	Yetersiz	Yok
Yakalama	Normal,canlı	Canlı	Yok
Okulosefalik	Normal	Aktif	Azalmış,Yok
Otonomik Fonksiyon			
Pupil	Midrıyazis	Miyozis	Eşit Değil
Solunum	Düzenli	Düzensiz	Ataksik,Apne
Kalp Atımı	Normal,Taşikardi	Bradikardi	Bradikardi
EEG	Normal	Düşük Voltaj PeriyodikParoksismal	Periyodik İzoelektrik

oligüri ve HİE klinik bulguları, konvülsiyon, ölüm ve uzun süreli nörolojik sekeller arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (77). Goodwin ve arkadaşları da (78) yine asfiktik olgularının %43'ünde sistemik organ tutulumunun olmadığını, %26'sında renal, %31'inde kardiyak ve %38'inde ise pulmoner tutulum olduğunu göstermişlerdir.

Tablo-7: Perinatal Asfiksi Sistemik Bulguları

Santral Sinir Sistemi	HİE,Serebral Ödem,Konvülsiyon,Nörolojik Sekelller
Pulmoner	Pulmoner Hipertansiyon, Surfaktan Hasarı, Mekonyum Aspirasyonu
Renal	Oligüri, Renal yetmezlik
Kardiyovasküler	Triküspit Yetmezliği, Miyokardiyal Nekroz, Şok, Hipotansiyon
Metabolik	Metabolik Asidoz, Hipoglisemi, Hipokalsemi, Hiponatremi
Gastrointestinal	Nekrotizan Enterokolitis, Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu
Hematolojik	Trombositopeni, Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması
Endokrin	Uygunsuz ADH Salınımı, Adrenal Kanama, Adrenal Yetmezlik, Pankreatik Yaralanma

LABORATUVAR BULGULARI

1-Görüntüleme Yöntemleri

Komputerize Tomografi (KT)

Hİ sonrası KT değerlendirmesi özellikle term infantlarda oldukça faydalıdır. Hİ sonrasında serebral hemisferlerde beyaz ve gri cevherde fokal, multifokal veya diffüz hipodens alanlar saptanır. Bu hipodens alanlar iskemik

infarkt bölgeleri veya serebral ödem sonucu gelişmektedir (4). KT, ciddi nöronal nekrozda, bazal ganglion ve talamus hasarında, periventriküler lökomalazide, fokal, multifokal iskemik beyin hasarı ve diffüz kortikal hasarın değerlendirilmesinde oldukça değerli bilgiler verir. Buna karşılık parasagittal serebral hasar ve venöz trombozu değerlendirmede etkinliği sınırlıdır. Ayrıca talamus ve bazal ganglion hasarında kranial ultrasonografi ve manyetik rezonans KT'ye göre daha üstündür. Ayrıca hipoksi ile %10-25 oranında görülebilen intraventriküler, subaraknoid ve intraserebral gibi kanama lezyonlarını da saptamaktadır. (6).

Kranial Ultrasonografi (KUS)

Kranial ultrasonografi etkili, noninvaziv, ön fontanelden kolaylıkla uygulanan portable bir yöntem olup yenidoğan hipoksik iskemik hasarının incelenmesinde oldukça değerlidir. Bazal ganglion ve talamus hasarı, periventriküler lökomalazi ve fokal, multifokal serebral iskemik hasarın tanımlanmasında faydalı olmaktadır. Fakat parasagittal lezyon ve selektif nöronal nekrozda etkinliği sınırlıdır (6). Kranial ultrasonografi özellikle Hİ'ye maruz kalmış prematür infantlarda oldukça faydalıdır. Hİ sonrası ilk bir iki gün içerisinde periventriküler bölgede ekojen alanlar saptanırken yaklaşık 1-3 hafta sonra bu ekojen alanlar çok sayıda küçük kistler haline döner. Daha sonrası takiplerde bu bölgelerde gliozis gelişir ve lateral ventriküller genişleyerek ventrikülomegali ortaya çıkar. Bu bulgular Periventriküler Lökomalizi olarak tanımlanır (79). KUS, term infantlarda da Hİ sonrası değerlendirmede faydalı olmaktadır. Özellikle ilk bir hafta ve takiben ikinci hafta içerisinde kullanıldığında doğru sonuçlar verebilmektedir. Ciddi Hİ'de talamus ve bazal gangionlar gibi subkortikal yapılarda KUS ile hasar saptanmaktadır (80). Sonuçta KUS ağır olgularda hasta başı yapılması açısından oldukça değerli bir görüntüleme yöntemidir (5).

Manyetik Rezonans (MR)

MR, yenidoğanda Hİ hasarın değerlendirmesinde oldukça yenidir. Kranial ultrasonografi ve tomografinin kolay ve çabuk değerlendirme yöntemleri olmasına karşın her iki görüntüleme yöntemi de Hİ hasarın

yaygınlığı ve dağılımını değerlendirmede MR kadar detaylı bilgi vermez. MR, HİE'nin bütün nöropatolojik tiplerinde (selektif nöronal nekroz, bazal ganglion, talamus, parasagittal serebral hasar, periventriküler lökomalazi, fokal,multifokal iskemik hasar) diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstündür. Her iki görüntüleme ile yeterli olarak tespit edilemeyen bazal ganglion Hİ hasarının görüntülenmesinde oldukça etkilidir. Ayrıca venöz trombozda tercih edilecek bir yöntemdir(5,6). Değişik çalışmalarda MR'da farklı bulgular tanımlanmıştır. Barkovich ve arkadaşları (81) ilk 10 gün içerisinde asfiktik infantlarda yaptıkları çalışmada derin subkortikal gri cevher, kortikal ve subkortikal beyaz cevher hasarı, periventriküler beyaz cevherde lokalize hasar ve bu bulguların kombinasyonundan oluşan dört çeşit bulgu tanımlamıştır. Bunun dışında yine Baenziger (82) ise 28-42 hafta arası 88 asfiktik infantın MR incelemesinde her iki hemisferde diffüz hiperintens işaret, parasagittal bölgede hiperintes görünüm ve talamus ile bazal ganglionda lezyonlar saptamıştır.

Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

Fosfokreatinin (PCr) ve inorganik fosfat (Pi) ^{31}P manyetik rezonans ile ölçülebilmektedir. PCr/Pi beyindeki enerji durumunu gösterir. Beyindeki düşük PCr/Pi oranı asfiktik yenidoğanlarda nörolojik hasar ile birliktelik gösterir. (Sensitivite %88, Spesifitesi %83). Proton MRS hipoksik hasarlanmayı takiben beyinde artan laktat ve azalan N-asetil-aspartat miktarını saptar. Düşük N-asetil-aspartat/kreatinin ve N-asetil-aspartat/kolin oranı kötü prognoz ile birliktedir (73)

Pozitron Emisyon Tomografi

Rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Serebral kan akımının ölçülerek hipoksik bölgelerin saptanması esasına dayanır(6).

2-Elektrofizyolojik Yöntemler

Elektroensefalogram

HİE'de EEG'deki değişiklikler hasarın ciddiyetini değerlendirme konusunda oldukça değerlidir. EEG'deki ilk değişiklikler orta derecede voltaj

supresyonu ve delta dalgasında yavaşlamadır. Birinci gün içerisinde burst ve voltaj supresyonu ile birlikte periyodik dalgalar ve/veya multifokal veya fokal keskin dalga aktivitesi görülür. Takip eden günlerde daha ciddi voltaj supresyonu ve daha az burst süpresyon ile birlikte periyodik dalgalar ortaya çıkar. Bu burst supresyon yapısı özellikle term bebekler için oldukça ciddidir. Daha sonra izoeletrik düzeyde dalgalar gelişebilir. Klinik olarak ve elektrik aktivite olarak konvülsiyon bulgusu olmasada burst supresyon, bozuk zemin aktivitesi, aşırı voltaj supresyonu veya isoeletrik aktivite kötü prognoz ile birliktedir. Bununla birlikte genellikle ilk bir hafta içerisinde EEG bulguları normale dönen infantlarda prognoz iyidir (3,6).

Uyarılmış Beyin Sapı Potansiyelleri

Görsel, işitsel ve somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller asfiktik yenidoğanlarda nöropatolojik durumu değerlendirmede önemlidir. Ayrıca asfiktik infantlarda prognozu değerlendirmede bilgi verir. Uyarılmış potansiyellerdeki latent periyodlarda uzama ve anormal cevaplar asfiksinin ciddiyeti ve derecisiyle koreledir. Koklear nukleusun ve inferiyor kollikulusun hipoksik hasara çok hassas olması nedeniyle işitsel uyarılmış potansiyeller HİE'li infantlarda değerlidir.(6) Asfiktik yenidoğanlarda 1 hafta sonra görsel potansiyellerde bozukluk anormal nörolojik prognoz ile birliktedir. Normal görsel potansiyeller ise iyi prognoz ile koreledir (3).

3-Biyokimyasal Testler

Santral sinir sistemi dışındaki organlarda hasarın yaygınlığı ve ciddiyetini değerlendirmede diğer tanısal testler kullanılabilir. Rutin olarak kullanılan laboratuvar testleri Tablo-8'de gösterilmiştir (3).

Bunlar dışında çeşitli biyokimyasal markırlar HİE tanısında kullanılmaktadır. Bunlar plazma laktat, BOS laktat dehidrogenaz ve hidroksibütirat dehidrogenaz, plazma hipoksantin, vasopressin ve eritropoetindir (3,73). BOS laktat konsantrasyonu ve laktat/pürivat oranının ilk 6-24 saat içerisinde asfiktik term ve preterm infantlarda dört kat arttığı saptanmıştır (83) Yine asfiksi ciddiyeti ve yaygınlığı ile plazma pürin

metabolitleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (84) Bunun yanında çeşitli intraselüler enzimler çalışmıştır. Bunlardan kreatin fosfokinaz (CPK) en sık çalışılan enzimdir. Pek çok dokuda olan CPK, birden fazla izoformda bulunmaktadır. CPK-BB beyinde, CPK-MB kalp kasında ve CPK-MM iskelet kasında vardır. Yapılan çalışmalarda CPK-BB'nin BOS ve serum düzeylerinin HİE ve nörolojik sonuçlar ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır(85).

Tablo-8 Perinatal Hipoksiyi Değerlendiren Laboratuvar Testleri

---

-Tam Kan Sayımı

-İdrar Analizi

-Kan Şekeri, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri

-Kan Gazı

-Kan BOS ve diğer kültürler

-Akciğer Grafisi

-PT,PTT

PROGNOZ

Hipoksinin ciddiyetini belirlemede güçlükler olması nedeniyle serebral hipoksik iskemik hasarlanmaya maruz kalan yenidoğanda prognozu kesin olarak tespit etmek oldukça zordur(6). Prognoz hipoksinin ciddiyeti ve süresi, gestasyon yaşı, konvülsiyonun ve nörolojik bulguların varlığı ile süresi gibi pek çok faktörden etkilenir. Bunun dışında belirli klinik ve laboratuvar bozukluklar da nörolojik morbiditeyi etkiler (3).

Fetal Değerlendirme

Uzun yıllar doğum anında oluşan santral sinir sistemi hasarı üzerine çalışmalar yapılmıştır İntrapartum dönemde fetusu en iyi değerlendiren belirleyiciler fetal kalp atımları, asid-baz durumu, mekonyum pasajı ile fetal

kan akımı dopler değerlendirmesi, fetal EEG, infrared spektroskopi gibi yeni tekniklerdir(6).

Fetal kalp atımları ile postnatal dönemde ve 1 yaşındaki nörolojik durum ile anlamlı bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(85,86). Painter ve arkadaşları (88,89) anormal kalp atımları gösteren 38 infanttan orta–ciddi değişken deselerasyonu olan olguların 1 yaşında %6'sının, ciddi değişken ve/veya geç deselerasyon gösteren olguların ise %27'sinin sekelli olduğunu saptamışlardır. Yine Phelan ve Ahn (90) nörolojik sekeli olan 48 term infantta yaptıkları incelemede %69'unda hastaneye yatışta nonreaktif fetal kalp atımı gösterirken, %31'inin ise reaktif kalp atımı olduğunu göstermiştir. Özellikle persistan nonreaktif kalp atımları sonuçta nörolojik sekellerle birliktelik göstermektedir.

Fetus asid baz metabolizmasındaki bozukluk, özellikle kalp atımlarındaki değişiklik ile birlikte doğum sırasında fetusun durumunu değerlendirmede önemli olmaktadır. Anlamlı asidozu olan olguların düşük Apgar skoru gösterdiği, ciddi asidozu olanlarda ise neonatal ölümlerin daha sık olduğu gösterilmiştir. Low ve arkadaşları (87) intrapartum metabolik asidoz ile 1 yaş nörogelişim arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte fetal kalp atımları veya fetal asidoz ile uzun süreli sekeller arasındaki ilişki yine de henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır(3).

Fetal hipoksi intrauterin dönemde intestinal hareketleri artırarak ve anal sfinkteri gevşeterek mekonyum pasajına neden olabilir. Fetal maturasyon ile mekonyum çıkışının artması nedeniyle normal gebeliklerin %10-15 ve postmatur gebeliklerin %25-50'sinde mekonyum ile boyalı amniotik sıvı görülmektedir. İntrauterin mekonyum pasajının çok değerli olmasada hipoksik hasarlanmayı işaret ettiğine ait görüşler artmaktadır. Özellikle hipoksinin süresi ile ciddiyetine işaret eden erken dönemde olan ve kalın mekonyumun, fetal kalp atım anormallikleri, düşük apgar skoru ve morbidite ile birlikte olduğu gösterilmiştir (6,91).

Prematürite

Prematürite hipoksik beyin hasarlanmasında önemli bir prognostik faktördür. Doğum anındaki maturasyon derecesi asfiktik infantlarda

mortalitenin önemli bir göstergesi olmaktadır (3,6) Nelson ve Ellenberg (92) asfiktik prematürlerde mortalite oranın, term infantlarda ise serebral palsi oranın yüksek olduğunu göstermiştir. Prematürlerde morbiditenin düşük olması yaşam oranlarının düşük olması şeklinde açıklanmaktadır. Hipoksik hasarlanma sonucunda prematürlerde gelişen periventriküler lökomalazi büyük oranda motor ve kognitif defisitlerin sorumlusudur. Geniş çaplı araştırmalarda 1500 gram altındaki prematürler %85 yaşam oranına sahip olup, %5-15'inde motor defisit, %25-50'sinde ise kognitif fonksiyonlarda bozuklukların olduğu gösterilmiştir (93,94).

Apgar Skoru

Hipoksik iskemik hasarın düşük Apgar skorunun bir nedeni olması ve yine düşük Apgar skorunun hipoksik hasarlanmayı göstermesi nedeniyle uzun yıllar Apgar skoru ile prognoz arasında korelasyon kurulmaya çalışılmıştır. Apgar skorunu değerlendiren kişilerin farklı yorumları, skoru yapan her bir parametrenin eşit ağırlıkta olup santral hasarı göstermede eşit değere sahip olmaması ve asfiksi dışında skoru etkileyen neonatal problemlerin olması nedeniyle bazen değerlendirme yetersiz kalabilir (6). Gerçekten term yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada 5. dakika Apgar skoru 5'in altında olan infantların sadece %25'inde santral sinir sistemi bulguları görülmüştür(95). Geniş çaplı çalışmalar sonucunda beşinci dakikadan sonra değerlendirilen Apgar skorunun daha değerli olduğu gösterilmiştir. 2500 gram ve üzerindeki infantlarda 15 dakika sonrasında Apgar skorunun <3 olması serebral palsi oranında dramatik artışa neden olmaktadır. Ayrıca 20 dakika sonrasında Apgar skoru 0-3 arasındaki olguların %60'ı kaybedilmektedir. Benzer bulgular prematür infantlarda da saptanmış olup term ve pretermlerde Apgar skorunun uzun süre düşük seyretmesi ciddi intrauterin hipoksiyi yansıtarak büyük oranda kötü prognoz ile birlikte olmaktadır (6,96).

Nörolojik Bulgular

Nörolojik bulguların ciddiyeti ve süresi, konvülsiyon varlığı ve süresi prognozu belirleyen önemli klinik bulgulardır. Neonatal dönemdeki nörolojik bulguların ciddiyeti oldukça değerlidir. Neonatal dönemde yapılan muayene ile nörolojik bulguların sınıflandırılması prognoz hakkında değerli bilgiler

vermektedir. Robertson ve Finer (97) 8 yıl süresince hafif, orta ve ciddi ensefalopatisi olan olguları izlemişlerdir. Hafif ensefalopatisi olan 56 olguda sekelli olguya rastlanmazken, orta derecede ensefalopatisi olan 90 olgunun %5'inin kaybedilmiş, %15'inin sekelli ve %80'nin ise sekelsiz, ciddi ensefalopatisi olan olguların ise %82'inin kaybedildiğini, %18'inin ise nörolojik sekelli olduğu saptanmıştır.

Yine nörolojik bulguların bir parçası olan konvülsiyonlar sekel riskini artırmaktadır. Konvülsiyonu olan olgularda sekel oranı olmayan olgulara göre 2-5 kat daha fazladır. Özellikle ilk 12 saat içerisinde görülen ve kontrol edilemeyen olgularda sekel oranı daha fazladır. Bunun dışında nörolojik bulguların süresi de sekel oranını etkilemektedir. İlk 1-2 hafta içerisinde klinik nörolojik bulguların kaybolması iyi prognoz ile birlikte olmaktadır (6).

Nörotanısal Testler

Prognoz büyük oranda nöropatolojinin ciddiyeti ile orantılı olduğu için yenidoğan döneminde santral hasarın yaygınlığını saptamakta kullanılan belirli teknikler prognozu değerlendirmede etkili olabilir.

Daha önce belirtildiği gibi EEG'de bozukluğun ciddiyeti ve süresi önemli bir prognostik faktördür. İlk 7 gün içerisinde normal zemin aktivitesi gösteren olgularda prognoz iyidir. Buna karşın herhangi bir dönemde burst supresyon veya isoelektrik dalgalar, 12 günden sonra hafif depresyon kötüdür(6,98). Yine uyarılmış potansiyellerden görsel uyarılmış potansiyelin ilk 1 hafta içerisinde normal olması iyi prognoz ile birliktedir. Ayrıca somatosensöriyel potansiyeli 4 günden uzun süre bozuk olan olgularda prognoz kötüdür (99,100). Somatosensöriyal uyarılmış potansiyelin değerlendirmesi daha zor olmasına karşılık nörolojik prognozu değerlendirmede daha etkilidir. Asfiktik term yenidoğanlarda ilk 24 saat içerisinde yapılan somatosensöriyel potansiyelin normal olması (sensitivite %94) iyi prognoz ile birliktedir, buna karşılık yetersiz cevap olan olgularda ölüm veya sekel oranı yüksektir (73).

KT değerlendirmesi yenidoğan döneminde prognoz hakkında sıklıkla bilgi vermektedir. Term infantlarda geniş serilerde KT'deki bulgular normal veya çeşitli derecelerde hipodens alanlar ile kanama olarak tanımlanmıştır. KT bulguları normal olan olgularda nörolojik sekel nadirdir. İntraserebral kanama olan olgularda prognoz her zaman kötü olmakla birlikte hafif

derecede hipodens alanları olan ve kanaması olmayan olgularda prognoz değişkendir. Bununla beraber KT olguların yarısından fazlasında prognoz hakkında bilgi verir. Şüpheli olgularda 2-6 hafta içinde tekrarlanan değerlendirme faydalı olmaktadır. Prematürlerde ultrasonografinin daha değerli olmasına karşın KT'de intraventriküler kanama ile birlikte periventriküler bölgede kanamalı infaktların olması kötü prognostik faktördür. 43 asfiktik infantta ilk iki hafta içerisinde yapılan bir değerlendirmede yaygın hipodens alanların kötü prognoz ile birlikte olduğu gösterilmiştir (sensitivite %93, spesifite %80) (6,73,101,102).

Ultrasonografi özellikle prematür infantlarda prognoz hakkında bilgi vermektedir. Periventriküler ekodens alanlar, kist oluşumu ve ventriküler dilatasyon %60-90 oranında nörolojik sekel ile birliktelik göstermektedir. Özellikle ciddi periventriküler ekodansitelerle birlikte >3mm üzerinde kistlerin varlığı %90 oranında serebral palsiye neden olmaktadır (103).

MR akut dönemde diğer görüntüleme yöntemlerine göre patolojiyi belirlemede daha üstün olsa da prognostik değeri henüz tam açıklık kazanmamıştır. MR'ın ilk birkaç gün içerisinde asfiktik term infantlarda prognostik önemi değerlendirildiğinde beyin ödemi, diffüz beyin hasarı, bazal ganglion ve talamus hasarı kötü prognoz ile birlikte olmaktadır(5,6). İlk günlerdeki MR bulgularının prognoz ile ilişkisi değerlendirildiğinde belirgin beyin ödemi ve bazal ganglion, periventriküler beyaz cevher, subkortikal beyaz cevher ile korteksde, posteriyor internal kapsülde anormal signal intensitesi bulunmasının kötü prognoz ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında geç MR bulgularından gecikmiş miyelinizasyon, kortikal atrofi, bazal ganglion anormallikleri ventriküler dilatasyon ve yaygın beyaz cevher değişikliklerinin kötü prognoz ile birlikte olduğu gösterilmiştir (104).

OLGULAR VE YÖNTEM

Hasta Seçimi ve İzlemi

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim dalında Eylül 1998-Ekim 1999 tarihlerinde, 38-42 gestasyon haftası arasında olan, aşağıdaki kriterlerden en az üçünü içeren 24 HİE'li yenidoğan alındı.

1-İntrapartum dönemde geç deselerasyon ve/veya bradikardi ve/veya mekonyum ile boyalı doğum,

2-5.dakika Apgar skorunun < 5 ,

3-Doğum odasında resüsitasyon veya entübasyon gerektirmesi,

4-Arteriyel kan gazında ph <7.2 ,

5-Multiorgan yetmezliği,

HİE tanısı ilk 24 saat içerisinde irritabilite, tremor, bilinç değişikliği, anormal tonus ve konvülziyon gibi anormal nörolojik bulgulardan bir veya daha fazlasının olması ile koyuldu.

Santral sinir sistemi anomalisi olan, annede preeklamsi, eklamsi tanısı olan ,beyinomurilik sıvısında kanama saptanan ve sistemik bakteriyel veya viral enfeksiyonu olan olgular çalışmaya alınmadı.

Bütün hastalar dikkatli nörolojik muayene sonrasında Sarnat ve Sarnat skorlamasına göre hafif, orta ve ağır (Evre 1-2-3) olarak sınıflandırıldı.

Akut dönemdeki takiplerinde bütün hastalara ilk 24 saat içinde EEG ve 2-5. günler arasında bilgisayarlı beyin tomografisi çekildi. Değerlendirme öncesinde bütün hastalar 50 mg/kg dozunda kloralhidrat ile sedatize edildi.

EEG'de voltaj supresyonu, burst supresyon, multifokal veya fokal keskin dalga aktivitesi bulunan olgular patolojik olarak yorumlandı

Beyin tomografisinde ise serebral hemisferlerde beyaz ve gri cevherde fokal, multifokal veya diffüz hipodens alanların saptanması patolojik kabul edildi.

Uzun süreli izlemlerinde ise bütün hastalar nörolojik sekeller açısından izlendi, ilk yıl bitiminde Denver Gelişim tarama testi (DGTT) ile değerlendirildi.

Serum ve BOS Örneklemesi

Olgulardan ilk 24 saat içerisinde eş zamanlı kan ve beyinomurilik sıvısı örnekleri alındı. Kan örnekleri steril tüplerde satrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp -70 derecede, BOS örnekleri ise aynı şekilde steril tüplere alınarak -70 derecede saklandı. Hastaların örnekleme sırasında infekte olmamasına dikkat edildi ve daha sonra kültürde üremesi olanlar çalışmadan çıkarıldı. BOS incelemesinde travmatik olan örnekler çalışmaya alınmadı.

Adezyon Molekülü Analizi

Saklanan kan ve BOS örnekleri ticari ICAM-1 (Immunotech Coulter Company Marsille, FRANCE) ve E-Selektin (R&D sistem INC Minneapolis MN, USA) kitleri kullanılarak enzimimmunassay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

Test edilecek adezyon molekülü düzeyi için monoklonal antikor ile kaplı olan plastik plakalara standartlar ile serum ve BOS örnekleri koyuldu. Oda ısısında belirli sürelerde inkübe edilen plakalar antikor-enzim substratını ortamdan uzaklaştırmak için yıkandı. Daha sonra substrat eklendi ve tekrar oda ısısında inkübe edildi. Takiben reaksiyon sülfirik asit ile durdurularak plakalar 450 nm dalga boyunda okundu.

Her bir adezyon molekülü için ölçülen standart düzeyler alınarak eğriler elde edildi. Standart eğri aralığı E-Selektin için (0,1-10,52 ng/ml) ICAM-1 için (0,25-8 ng/ml) idi.

İstatistik Değerlendirme

Adezyon moleküllerinin ortalama ve standart sapmaları alındıktan sonra Sarnat evrelerine göre adezyon molekülü düzeyleri Kruskal–Wallis testi, sekelli ve sekelsiz gruplar arasında ise Mann–Whitney–U testi ile değerlendirildi. Yine gruplar arasındaki klinik bulguların karşılaştırılması

Mann–Whitney–U testi ile yapıldı. İstatstik değerlendirmede $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Serum ve BOS düzeyleri arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların gestasyon yaşları 40±2 hafta, doğum ağırlıkları 3296±543 gram arasındaydı. 15'i erkek 10'u kızdı. Sarnat- Sarnat evrelemesine göre 8 hasta Evre-I, 10 hasta Evre-II ve 7 hasta Evre-III olarak bulundu.

Evre-1 olgularının %70'i mekonyumluydu. %38'inde multiple organ tutulumu (MOT) vardı. İki olgunun Apgar değeri <5 olup bütün olguların Ph değeri >7,2 idi. EEG bulguları bütün hastalarda normaldi. KT'de 2 olguda (%25) hipodens alanlar ve ödem saptandı. Evre-I olguların özellikleri Tablo-9'da gösterilmiştir.

Evre-2 olgularının %56'sı mekonyumluydu. %20'sinde multiple organ tutulum vardı. Beş olgunun Apgar skoru <5, bütün olgularda Ph>7,2 idi. EEG bulguları %80, KT bulgularının ise %70 olguda patolojik olarak saptandı. Evre-II olguların klinik özellikleri Tablo-10'da gösterilmiştir.

Evre-3 olgularının %57'si mekonyumluydu %100'ünde multiple organ tutulum vardı. Bütün olguların Apgar skoru <5 olup iki olgunun Ph değerleri <7,2 idi. EEG ve KT bulguları bütün olgularda patolojikti. Evre-III olguların özellikleri Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-9 : Evre-I Olguların Özellikleri

SIRA	CİNS	GY	DA	DŞ	APGAR 5	Ph	MD	MOT	EEG	KT
1	E	42	2910	C/S	5	7,4	VAR	YOK	N	N
2	E	40	2500	C/S	7	7,3	YOK	YOK	N	N
3	E	39	3700	C/S	5	7,29	VAR	VAR	N	N
4	K	40	3810	NSVY	8	7,4	VAR	VAR	N	N
5	E	40	3500	NSVY	10	7,3	VAR	VAR	N	BOZUK
6	E	38	3300	C/S	4	7,3	YOK	YOK	N	N
7	K	40	2660	NSVY	4	7,4	YOK	YOK	N	N
8	K	40	2510	NSVY	5	7,4	VAR	YOK	N	BOZUK

Tablo-10 : Evre-II Olguların Özellikleri

SIRA	CİNS	GY	DA	DŞ	APGAR 5	Ph	MD	MOT	EEG	KT
1	K	40	4600	NSVY	6	7,3	YOK	YOK	BOZUK	BOZUK
2	E	40	3300	NSVY	4	7,3	YOK	YOK	N	BOZUK
3	E	40	4000	NSVY	4	7,4	YOK	VAR	N	N
4	K	39	3090	C/S	4	7,3	VAR	YOK	N	BOZUK
5	E	40	3750	NSVY	4	7,4	VAR	YOK	BOZUK	BOZUK
6	E	40	3610	C/S	4	7,4	VAR	YOK	BOZUK	BOZUK
7	E	41	3760	C/S	8	7,5	VAR	YOK	BOZUK	N
8	K	40	3280	C/S	8	7,3	YOK	YOK	BOZUK	BOZUK
9	K	40	3570	NSVY	5	-7,2	VAR	YOK	BOZUK	BOZUK
10	E	40	2610	NSVY	5	7,4	YOK	VAR	BOZUK	N

Tablo-11 : Evre-III Olguların Özellikleri

SIRA	CİNS	GY	DA	DŞ	APGAR 5	Ph	MD	MOT	EEG	KT
1	K	38	3530	NSVY	4	7,32	VAR	VAR	BOZUK	BOZUK
2	E	41	3800	C/S	4	7,14	YOK	VAR	BOZUK	BOZUK
3	K	38	3100	C/S	4	7,0	YOK	VAR	BOZUK	BOZUK
4	K	38	2430	C/S	4	7,3	VAR	VAR	BOZUK	BOZUK
5	E	42	3200	NSVY	4	7,3	VAR	VAR	BOZUK	BOZUK
6	E	39	3200	NSVY	4	7,3	YOK	VAR	BOZUK	BOZUK
7	E	38	2280	C/S	4	7,4	VAR	VAR	BOZUK	BOZUK

GY, gestasyon yaşı

DA,doğum ağırlığı

DŞ, doğum şekli

MD, mekonyumlu doğum

MOT, multiple organ tutulumu

EEG, elektroensefalografi

KT, komputerize tomografi

Adezyon molekülü sonuçlarının değerlendirilmesinde;

Serum ICAM-1 düzeyleri Evre-1'de 317±137 ng/ml, Evre-2'de 299±185 ng/ml ve Evre-3'de 384±141 ng/ml olarak bulundu.

BOS ICAM-1 değerleri ise Evre-1'de 74±33 ng/ml, Evre-2'de 107±37 ng/ml ve Evre-3'de 82±25 ng/ml idi.

Serum E-selektin düzeyleri Evre-1'de 152±37 ng/ml, Evre-2'de 166±56 ng/ml ve Evre-3'de 188±42 ng/ml idi.

BOS E-selektin değerleri ise Evre-1'de 88±7 ng/ml, Evre-2'de 88±12 ng/ml ve Evre-3'de 126±80 ng/ml bulundu.

Serum ve BOS örnekleme saatleri ise Evre-1'de 15±8, Evre-2'de 18±7, Evre-3'de 17±4 saatti.

Sonuçlar Tablo-12-13-14'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Evre-1 Olguların Adezyon Molekülü Düzeyleri İle Serum ve BOS Örneği Alım Saatleri

SIRA	Serum ICAM-1 (ng/ml)	BOS ICAM-1 (ng/ml)	Serum E-Selektin (ng/ml)	BOS E-Selektin (ng/ml)	Serum ve BOS saat
1	440	90	145	80	4
2	335	30	172	78	24
3	170	55	230	94	15
4	275	75	118	84	20
5	195	135	152	86	24
6	405	65	129	92	6
7	535	95	115	89	11
8	170	45	156	97	15
ortalama	**317**	**74**	**152**	**88**	**15**
SD	**137**	**33**	**37**	**7**	**8**

Tablo-13: Evre-2 Olguların Adezyon Molekülü Düzeyleri İle Serum ve BOS Örneği Alım Saatleri

SIRA	Serum ICAM-1 (ng/ml)	BOS ICAM-1 (ng/ml)	Serum E-Selektin (ng/ml)	BOS E-Selektin (ng/ml)	Serum ve BOS saat
1	570	45	155	97	10
2	75	65	229	95	20
3	130	145	115	88	24
4	345	115	162	84	11
5	495	105	139	92	24
6	195	115	127	88	24
7	460	145	133	60	24
8	425	75	117	106	20
9	235	100	296	87	6
10	60	160	188	84	16
ortalama	**299**	**107**	**166**	**88**	**18**
SD	**185**	**37**	**56**	**12**	**7**

Tablo-14: Evre-3 Olguların Adezyon Molekülü Düzeyleri İle Serum ve BOS Örneği Alım Saatleri

SIRA	Serum ICAM-1 (ng/ml)	BOS ICAM-1 (ng/ml)	Serum E-Selektin (ng/ml)	BOS E-Selektin (ng/ml)	Serum ve BOS saat
1	290	105	167	93	18
2	345	55	221	108	22
3	265	60	146	68	17
4	330	55	208	92	8
5	370	90	183	116	18
6	400	95	135	303	16
7	685	115	253	102	18
ortalama	**384**	**82**	**188**	**126**	**17**
SD	**141**	**25**	**42**	**80**	**4**

Serum ve BOS ICAM-1 ile E-Selektin düzeylerinin HİE'nin evreleri arasında istatistik anlamlılığına bakıldığında;

Serum ICAM-1 ve Serum E-Selektin ile BOS ICAM-1 ve BOS E-Selektin düzeylerinde HİE'nin evreleri açısından istatistik anlamlı farklılık olmadığı görüldü (>0,05) (Tablo–15).

Tablo-15: Serum ve BOS Adezyon Molekülü Düzeyleri

Adezyon Molekülü	Evre-1	Evre-2	Evre-3	p
Serum ICAM-1(ng/ml)	317±137	299±185	384±141	>0.05
BOS ICAM-1(ng/ml)	74±33	107±37	82±2 5	>0.05
Serum E-Selektin(ng/ml)	152±37	166±56	188±42	>0.05
BOS E-Selektin(ng/ml)	88±7	88±12	126±80	>0.05

Hastalar birinci yıl sonunda nörolojik sekelleri ve DGTT bulguları açısından değerlendirildiler. Evre-1 olgularının hepsinin nörolojik muayene bulguları ve DGTT'leri normal bulundu. Evre-2 olgularının %70'i normal, %30'nun ise nörolojik muayene ve DGTT'leri bozuk saptandı. Evre III'de olan 5 olgu postnatal 7 gün içerisinde kaybedildi. Kalan iki olgunun ise nörolojik muayene bulguları ve DGTT'leri bozuk bulundu. Hastalar ayrıca prognozu belirleyici olarak araştırılan paremetreler ve adezyon molekül değerleri açısından karşılaştırılmak üzere sekelli ve sekelsiz iki gruba ayrıldı. Nörolojik sekeli olmayan ve DGTT'de geçer sonuç alan olgular grup-1, nörolojik sekeli olan, DGTT'de iki paremetreden kalır sonuç alan ve exitus olan olgular ise grup-2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1 ve grup 2 olguların özellikleri Tablo-16'de ve Tablo-17'de gösterilmiştir

Tablo-16 : Grup-1 Hastaların Klinik Özellikleri

RA	CİNS	GY	DA	DŞ	APGAR 5	EEG	KT	EVRE	DGTT	Nörolojik sekel
	E	42	2910	C/S	5	N	N	1	N	YOK
	E	40	2500	C/S	7	N	N	1	N	YOK
	E	39	3700	C/S	5	N	N	1	N	YOK
	K	40	3810	NSVY	8	N	N	1	N	YOK
	E	40	3500	NSVY	10	N	BOZUK	1	N	YOK
	E	38	3300	C/S	4	N	N	1	N	YOK
	K	40	2660	NSVY	4	N	N	1	N	YOK
	K	40	2510	NSVY	5	N	BOZUK	1	N	YOK
	K	40	4600	NSVY	6	BOZUK	BOZUK	2	N	YOK
	E	40	3300	NSVY	4	N	BOZUK	2	N	YOK
	E	40	4000	NSVY	4	N	N	2	N	YOK
	E	40	3750	NSVY	4	BOZUK	BOZUK	2	N	YOK
	E	41	3760	C/S	8	BOZUK	N	2	N	YOK
	K	40	3280	C/S	8	BOZUK	BOZUK	2	N	YOK
	E	40	2610	NSVY	5	BOZUK	N	2	N	YOK

Tablo–17 : Grup-2 Hastaların Özellikleri

A	CİNS	GY	DA	DŞ	APGAR	EEG	KT	EVRE	DGTT	Nörolojik sekel
	K	38	3530	NSVY	4	BOZUK	BOZUK	3	EXİTUS	EXİTUS
	E	41	3800	C/S	4	BOZUK	BOZUK	3	EXİTUS	EXİTUS
	K	38	3100	C/S	4	BOZUK	BOZUK	3	EXİTUS	EXİTUS
	K	38	2430	C/S	4	BOZUK	BOZUK	3	EXİTUS	EXİTUS
	E	42	3200	NSVY	4	BOZUK	BOZUK	3	EXİTUS	EXİTUS
	E	39	3200	NSVY	4	BOZUK	BOZUK	3	BOZUK	SP,MMR
	E	38	2280	C/S	4	BOZUK	BOZUK	3	BOZUK	SP,E
	K	39	3090	C/S	4	N	BOZUK	2	BOZUK	SP,MMR
	E	40	3610	C/S	4	BOZUK	BOZUK	2	BOZUK	SP,E,MMR
	K	40	3570	NSVY	5	BOZUK	BOZUK	2	BOZUK	YOK

gestasyon yaşı
doğum ağırlığı
doğum şekli
komputerize tomografi

MD, mekonyumlu doğum
MOT, multiple organ tutulumu
EEG, elektroensefalografi

SP, serebral palsi
E, epilepsi
MMR,motor mental retar

Her iki grubun genel özelliklerini karşılaştırdığımızda 5. dakika Apgar skoru dışında mekonyumlu doğum, multiple organ tutulumu ve kan Ph'sında istatistik anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo–18).

Tablo-18 : Grup-1 ve Grup-2'nin Genel Özelliklerinin Karşılaştırması

	Grup–1(n:15)	Grup–2(n:10)	p
Apgar 5 dakika <5	5	9	<0,05
Mekonyumlu Doğum	8	3	>0,05
Multiple Organ tutulumu	5	7	>0,05
Ph<7.2	0	3	>0,05

Görüntüleme yöntemleri karşılaştırıldığında Grup–1 ve Grup–2 arasında EEG ve KT bulgularının istatistik olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo-19)

Tablo-19 : Grup-1 ve Grup-2'nin Görüntüleme Özelliklerinin Karşılaştırması

	Grup–1(n:15)	Grup–2(n:10)	p
EEG			< 0,01
normal	9	1	
bozuk	6	9	
KT			<0,01
normal	9	0	
bozuk	6	9	

Grup-1 ve Grup-2 adezyon molekülleri sonuçları incelendiğinde ;

Serum ICAM-1 düzeyi Grup-1'de 316±173 ng/ml, grup-2'de 346±135 ng/ml bulundu. BOS ICAM-1 düzeyleri ise grup-1'de 87±41 ng/ml, grup-2'de 91±25 ng/ml saptandı (Tablo-20).

Serum E-Selektin düzeyi grup-1'de 153±38 ng/ml, grup-2'de 190±55 ng/ml idi. BOS E-Selektin düzeyi ise grup-1'de 88±11 ng/ml, grup-2'de 114±68 ng/ml olarak bulundu(Tablo-21).

Tablo-20 : Grup-1 Hastaların Adezyon Molekülü Sonuçları

SIRA	Serum ICAM-1 (ng/ml)	BOS ICAM –1 (ng/ml)	Serum E-Selektin (ng/ml)	BOS E-Selektin (ng/m)l
1	440	90	145	80
2	335	30	172	78
3	170	55	230	94
4	275	75	118	84
5	195	135	152	86
6	405	65	129	92
7	535	95	115	89
8	170	45	156	97
9	570	45	155	97
10	75	65	229	95
11	130	145	115	88
12	495	105	139	92
13	460	145	133	60
14	425	75	117	106
15	60	160	188	84
Ortalama	**316**	**87**	**153**	**88**
SD	**173**	**41**	**38**	**11**

Tablo-21: Grup-2 Hastaların Adezyon Molekülü Sonuçları

SIRA	Serum ICAM-1 (ng/ml)	BOS ICAM –1 (ng/ml)	Serum E-Selektin (ng/ml)	BOS E-Selektin (ng/ml)
1	290	105	167	93
2	345	55	221	108
3	265	60	146	68
4	330	55	208	92
5	370	90	183	116
6	400	95	135	303
7	685	115	253	102
8	345	115	162	84
9	195	115	127	88
10	235	100	296	87
Ortalama	**346**	**91**	**190**	**114**
SD	**135**	**25**	**55**	**68**

Grup-1 ve Grup-2 serum ve BOS adezyon molekül düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistik anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo-22).

Tablo-22: Grup-1 ve Grup-2 Hastaların Adezyon Molekülü Düzeylerinin Karşılaştırılması

Adezyon Molekülü	Grup-1	Grup-2	p
Serum ICAM-1(ng/ml)	316±173	346±135	>0.05
BOS ICAM-1(ng/ml)	87±41	91±25	>0.05
Serum E-Selektin(ng/ml)	153±38	190±55	>0.05
BOS E-Selektin(ng/ml)	88±11	114±68	>0.05

Bütün hastalarda adezyon moleküllerinin serum ve BOS düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde serum ve BOS düzeyleri arasında korelasyonun olmadığı görüldü. Ayrıca adezyon moleküllerinin serum ve BOS düzeyleri ile örneklerin alınış saatleri arasında da herhangi bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

HİE sonrasında mortalitenin, nörolojik sekel oluşturma riskinin ve derecesinin erken dönemde doğru saptanabilmesi, aileyi prognoz konusunda bilgilendirmek ve erken rehabilitasyona başlayabilmek amacıyla hekim açısından, çocuklarının geleceği konusunda erken bilgi sahibi olarak kendilerini hazırlamak amacıyla ebeveynler açısından çok önemlidir. Ağır HİE bulguları saptanan bebeklerde genel olarak mortalitenin yüksek ve yaşayanların hemen hepsinde değişik derecelerde sekel olduğu, buna karşılık hafif HİE bulguları olanlarda ise sekel kalma riskinin çok düşük olduğu değişik çalışmalarda gösterilmekle birlikte asfiksinin derecesi ile prognoz arasındaki ilişkiyi doğru ve kesin olarak belirleyecek bir parametre henüz saptanmamıştır. Orta derece HİE'li hastalarda ise prognozu belirlemek daha da zor olmaktadır. Bu amaçla antepartum, intrapartum ve postnatal döneme ait çeşitli kriterler kullanılarak pek çok çalışma yapılmıştır. Umblikal kord Ph'sı, amnion sıvısının mekonyumlu olması, apgar skoru, kranial tomografi, ultrasonografi, manyetik rezonans, manyetik rezonans spektroskopi, EEG, uyarılmış beyin sapı potansiyelleri ve çeşitli biyokimyasal yöntemler prognozu belirlemek amacıyla kullanılmış yöntemlerden bazılarıdır. Fakat bu konudaki çalışmalar daha duyarlı bir metodu saptamak için hala devam etmektedir(87-89,91,98-102).

Doğum sırasında amnion sıvının mekonyumlu olması genel olarak pek çok olguda intrauterin asfiksinin göstergesi olması açısından ciddi bir parametre olarak kabul edilmez. Normal term gebeliklerin %10-15, postmatür gebeliklerin ise %25-50'si mekonyumlu olarak doğabilir. Daha çok, erken ve kalın mekonyumun fetal distres bulgularıyla birlikte olduğu ve 5. dakika Apgar

skorunun bu olguların %6,3'ünde olguda < 7 olduğu gösterilmiştir (105). Bunun yanında yine amnion sıvısı mekonyumlu olan term infantların ancak %0,4'ünde serebral palsi geliştiği saptanmıştır(106). Richey ve arkadaşları da (108) yaptıkları bir çalışmada amnion sıvısının mekonyumlu olması ile umblikal arter Ph'sı, laktat ve hipoksantin gibi akut asfiksi paremetreleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak genelde pek çok olguda mekonyumlu amniyon sıvısı intrauterin asfiksi için ciddi bir bulgu olarak kabul edilmemektedir (6). Bizim olgularımız içerisinde grup-1'de mekonyumlu doğum 15 olgunun 7'sinde , grup-2'de ise 9 olgunun 7'sinde saptanmıştır. Sekeli olan ve olmayan gruplar arasında amniyon sıvısının mekonyumlu olması açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Mekonyumlu doğumun gerek fetal asfiksiyi göstermesi ve gerekse prognozu değerlendirme açısından iyi bir gösterge olmadığı düşünülmüştür.

Fetal umbilikal asid-baz değişikliği özellikle fetal kalp atımındaki bozuklukla birlikte doğumda infantın durumunu ortaya koyan önemli bir göstergedir. Klasik bilgilere göre normal umblikal arter Ph'sı 7,25-7,35 arasında değişmekte, 7,25-7,20 arası preasidoz ve <7,20 asidoz olarak kabul edilmektedir. Ancak 7,10 veya 7,15'in altını asidoz kabul eden çalışmalar da bulunmaktadır (108-110). Umblikal arter Ph değeri ile nörolojik bulguları ve prognozu değerlendiren değişik çalışmalar mevcuttur. 2764 miyadında doğan infantta umblikal arter Ph'sı bakılmış; Ph>7,0 olan hiçbir olguda konvülsiyon, hipotoni ve organ hasarı görülmezken, Ph<7,0 olan 23 olgudan sadece ikisinde intrapartum asfiksi sekeli saptanmıştır (19). Diğer bir çalışmada 2748 term infantın Ph, Apgar skoru ve nörolojik bulguları değerlendirilmiş. Ph<7,0 ve Apgar skoru >3 olan olgularda nörolojik sekele rastlanmazken, Ph<7,0 ve Apgar skoru < 3 olup resusitasyon gerektirenlerin yarısında nörolojik disfonksiyon saptanmıştır (111). Ayrıca yine bir çalışmada fetal asid baz değerlendirmesi ile hipoksi tanısı konulan 60 infantın 1. yılın sonunda %29'unda nörolojik defisit olduğu gösterilmiştir (86). Bununla beraber Dennis ve arkadaşları (112) umblikal Ph değeri <7,10 olan olguları 4,5 yaşta IQ ve gelişim testleri ile değerlendirdiğinde, anlamlı bir korelasyon olmadığını saptamıştır. Sonuç olarak intrapartum fetal asid baz monitorizasyonu özellikle hipoksinin ciddiyeti ve süresini değerlendirmede prediktif bir değere sahiptir, fakat nörolojik defisitleri göstermesi açısından

tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Bizim olgularımızda asid baz değerlendirmesi postpartum dönemde yapılmıştır ve Ph <7,20 asidoz olarak kabul edilmiştir. Sekelsiz olgularımızın hiçbirinde asidoz saptanmamış, sekelli olgularımızın ise sadece üçünde (%33) Ph<7,20 bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları arteriyel Ph değerinin prognozu belirleyebilme açısından anlamlı bir paremetre olmadığını göstermekle birlikte çalışmaya alınmış olan hastalarımızın hepsinde arteriyel kan gazlarının doğum sırasında alınamamış olması nedeniyle bu paremetrenin bizim hastalarımızın sonuçlarına dayalı olarak prognoz belirleyici özelliğinin değerlendirilmesinin doğru olmayacağı inancındayız.

Birinci ve 5 dakika Apgar skorlaması uzun yıllar asfiksi tanımlamasında, neonatal ve uzun süreli prognozu değerlendirmede kullanılmıştır. Apgar skoru infantın klinik durumunu değerlendirmede ve resusitasyon yaklaşımlarına yol göstermede kolaylık sağlamak için hazırlanmışsa da gestasyon yaşı, anneye uygulanan medikasyonlar, infeksiyon, nöromusküler sistemi etkileyen konjenital bozukluklar gibi faktörlerin skorlamayı etkilediği saptanmıştır Ayrıca skoru yorumlayan kişiler arasında da farklılıklar olabilmektedir. Bu nedenle Apgar skorunun fetal hipoksi, asidoz veya asfiksiyi tanımlamada kullanımının uygun olmadığı düşünülmektedir (18) Bununla birlikte Nelson ve Ellenberg (96) yaptıkları geniş çaplı bir araştırmada uzun süreli düşük Apgar skorunun hem mortalite hemde nörolojik sekeller ile belirgin birliktelik gösterdiğini saptamıştır Bu çalışmada Apgar skoru 15 dakika sonrasında 3 veya daha az olan >2500 gr infantlarda serebral palsi %57 oranında anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca Apgar skoru 20 dakika ve sonrasında 0-3 arasında olan infantlarda ise mortalite %60 saptanmıştır. Yine diğer bir çalışmada Apgar skoru 15. dakika ve sonrasında <3 olan <1500 gr infantlarda mortalite %50-100 arasında, term infantlarda ise %59 olarak bulunmuştur(113)

Çalışmamızda grup 1 ve grup 2 olgularımız arasında 5. dakika Apgar skoru değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Literatürde geniş çaplı yapılan araştırmalarda 5 dakika değil 15. veya 20. dakika Apgar skorunun prognozu değerlendirmede daha anlamlı olduğu gösterilmiştir(96,114). Olgularımızda Apgar skorunun, diğer 5. dakika Apgar değerlendirmelerinin aksine prognozu belirlemede anlamlı

bulunmasının nedeninin, diğer çalışmalarda Apgar'ın genellikle <3 olmasının patolojik kabul edilirken bizim olgularımızda <5 anlamlı kabul edilmesine bağlı olabileceği düşüncesindeyiz.

HİE'li yenidoğanlarda iskemiye bağlı çeşitli sistemik organ tutulumları tanımlanmıştır. Bununla birlikte belirgin asfiksisi olan infantların 1/3'ünde organ hasarı olmadığı da gösterilmiştir. Ayrıca renal hasar en sık (%77) sistemik tutulum olarak saptanmıştır(75). Sistemik organ tutulumu ve uzun süreli prognoz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Perlman ve arkadaşları (76) oligüri ile HİE ciddiyeti, mortalite, konvülsiyon ve uzun süreli nörolojik sekeller arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Bizim olgularımızda grup-1'de 15 olgunun 5'inde, grup-2'de ise 10 olgunun 7'sinde sistemik organ tutulumu saptanmıştır. Sekelli ve sekelsiz olgular arasında sistemik organ tutulumu açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) Prognozu değerlendirmede santral sinir sistemi dışındaki organ hasarının varlığının anlamlı olmadığı düşünülmüştür.

Hipoksik doğan bebeklerde özellikle de term yenidoğanlarda nörolojik muayene sonucunda elde edilen bulgular uzun süreli sekelleri tahmin etme açısından oldukça değerlidir. Yapılan pek çok çalışma, HİE evreleri ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda bütün evreler için mortalite %12,5, morbidite %14 oranında bulunmuştur. Robertson ve Finer (97) yaptıkları uzun süreli izlem sonucunda evre-1 olgularında herhangi bir kalıcı sekele rastlamazken, evre-2 olgularının %5'inin kaybedildiğini ve %15'nin nörolojik sekelli olduğunu, evre-3 olgularının ise %18'inin kaybedilirken, %82'sinin sekelli olduğunu saptamışlardır. Yine Robertson ve Finer (114) 226 hipoksik-iskemik term yenidoğanda yaptıkları bir diğer çalışmada hafif ensefalopatili 79 infantta mortalite ve morbiditeye rastlamazken, orta ensefalopatili 119 infantta mortaliteyi %5, morbiditeyi %21 olarak bulmuşlardır. Ciddi ensefalopatili 28 infantta ise mortalite %75, yaşayanlarda morbidite %100 olarak saptanmış ve bütün hipoksik infantlarda mortalite %11, morbidite ise %17 olarak bulunmuştur. HİE'nin klinik olarak evrelendirilmesi bugün için uzun süreli prognozu değerlendirmede yaygın olarak kullanılan güvenli bir yöntemdir. Değişik çalışmaların sonucu evre-1 ve evre-3 olgularda prognozun daha iyi

tahmin edilebilirken, evre-2 olgularda prognozun değerlendirilmesinde zorluklar olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmaya alınan evre-1 olgularımızda sekele rastlanmazken, evre-2 olgularının %30'u nörolojik sekelli olup kaybedilen olgu olmamıştır. Evre –3 olgularımızın ise %71'i kaybedilirken, yaşayanlarda nörolojik sekel %100 oranında saptanmıştır Bütün olgularımız içerisinde ise %20 olgu kaybedilirken, %20 olguda nörolojik sekel saptanmış, toplam mortalite ve morbidite %40 olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre, pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da evre-1 olgularında prognoz iyi iken evre-3 olguların yaşayanlarının tamamında nörolojik sekel saptanmıştır. Sonuçta HİE'nin klinik evrelendirmesinde evre-1 ve evre-3 olgularında prognozu tahmin etmenin daha kolay olduğu buna karşın evre-2 olgularında uzun süreli prognozu değerlendirmenin güç olduğu düşünülmüştur.

EEG hipoksik hasarlanmada diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte prognozu belirlemede oldukça faydalıdır bir testtir Hipoksinin yaygınlığı ve ciddiyetini belirlemede olduğu kadar konvulsiyonun olup olmadığını tanımlamada da yararlıdır. Özellikle ağır sedatize ve parezik olgularda serebral fonksiyonları değerlendirmede ve epileptik aktiviteleri monitörize etmede gereklidir. Bunun dışında hasarın ciddiyeti ve yaygınlığı konusunda prognostik öneme sahiptir Bu nedenle konvülsiyonu olsun olmasın bütün hipoksik prematür ve term infantlara uygulanması gereklidir. Klinik olarak veya elektrik aktivite olarak konvülsiyon olmasada zemin aktivitesinde bozukluk, burst supresyon veya belirgin voltaj süpresyonu, total veya totale yakın isoelektrik dalgalar mortalite veya kötü prognoza işaret etmektedir. Belirgin bozukluk olmayan ve bir hafta içerisinde normale dönen olgularda ise prognoz iyidir(3,6). Pezzani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (115) ilk 10 saat içerisinde izoelektrik dalga veya minimal zemin aktivitesi gösteren 17 hipoksik infanttan 15'inin kaybedildiğini göstermiştir. Hellström ve arkadaşları (116) ise hipoksi sonrası ilk 6 saat içerisinde EEG'de saptanan zemin aktivitesi bozukluklarının prognozun iyi bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir

Çalışmamızda ilk 24 saat içerisinde EEG'si değerlendirilen olgularda sekeli olmayan grup-1 olgularımızın %33'unde EEG patolojik olarak saptanmıştır. Nörolojik sekelli olan grup-2 olgularımızda ise bütün infantların

EEG'si bozuk olarak bulunmuştur. Sekelli ve sekelsiz olgular karşılaştırıldığında EEG'nin sekelli olgularda istatistik olarak anlamlı bozuk olduğu görülmekle birlikte veriler tersine yorumlandığı takdirde sekeli olmayan %33 hastanın EEG bulgularına dayanarak prognozun yanlışlıkla kötü değerlendirileceği sonucuna varılabilir. Ancak hastalarımızda, prognozun değerlendirilmesinde anlamlı olduğu bilinen 1. hafta EEG'si çekilemediği için EEG'nin prognozu belirlemedeki gerçek anlamlılığını yorumlamak oldukça zordur.

Görüntüleme yöntemlerinden KT hipoksik iskemik yenidoğanlarda önemli prognostik değere sahiptir. Geniş serilerde yapılan incemelerde KT bulguları normal olan infantlar nadiren nörolojik sekel gösterirken, belirgin yaygın hipodens alanları olan infantlarda prognoz sıklıkla kötüdür. Hipoksik term yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada ilk 48 saat içerisinde KT'de yaygın hipodens alanların saptanmasının %90 oranında nörolojik sekel göstergesi olduğu vurgulanmıştır(117). Bununla beraber hafif hipodens alanları olan ve intraserebral kanaması olmayan infantlarda KT'nin prognozu belirlemedeki değeri değişkendir, KT bulguları ve prognoz arasında belirgin bir korelasyon yoktur. İlk bulguları şüpheli olan olgularda ise 2-6 hafta sonra tekrarlanan incelemelerde saptanan bulgular prognozu belirlemede faydalı olmaktadır(3,6)

Bizim olgularımız arasında sekelli olmayan grup-1'de 15 olgunun 6'sında KT'de patolojik bulgu saptanırken sekelli olan grup-2 olgularının hepsinin KT bulgularının patolojik olduğu görülmüştür. Her iki grubun karşılaştırmasında grup-1 ve 2 arasında KT bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Çalışmamızın sonuçları prognozu değerlendirmede KT'nin hipoksik iskemik infantlarda iyi bir gösterge olduğunu düşündürmektedir

Günümüzde hipoksik iskemik santral sinir sistemi hasarlanması neonatal ve obstetrik ilerlemelere rağmen hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Patofizyolojide pek çok faktör tanımlanmış olmasına karşın santral hasar oluşturan mekanizma henüz tam açıklık kazanmamıştır. Bu nedenle santral sinir sisteminde hasara neden olan mekanizmaları anlamak ve prognozu erken dönemde gösterecek markırları saptamak oldukça önemlidir Son yıllarda patogenezde inflamatuvar olayların rol

oynadığına ait kanıtların artması ile bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Santral sinir sisteminde hipoksi iskemi ile tetiklenen inflamatuvar olaylar mikroglia aktivasyonu, lökosit infiltrasyonu, çeşitli sitokin ile adezyon molekülü expresyonunu içermektedir. Lökositlerin hasarlı bölgeye toplanması ise belirli aşamalarda çeşitli adezyon molekülleri (integrinler, immunglobin super ailesi ve selektinler) ile gerçekleşmektedir. Kısaca nötrofillerin adezyonu ve infiltrasyonu hipoksik iskemik hasarlanmada önemli rol oynamaktadır (7,8).

Adezyon moleküllerinin hipoksik iskemik hasarlanmayı takiben santral sinir sisteminde ortaya çıktığı çeşitli invitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Farelerde fokal orta serebral arter oklüzyonu sonrasında doku ICAM-1 seviyesinin, maymunlarda ise damar endotelinde expresyonunun arttığı saptanmıştır(64,65). Bunun yanında ICAM-1 eksikliği olan kobaylarda yapılan çalışmalarda santral sinir sisteminde infarktın ve nörolojik sekellerin az olduğu gösterilmiştir(66). Ayrıca Matsuo ve arkadaşları (14) adezyon moleküllerine karşı monoklonal antikorlar kullanılarak yaptıkları bir çalışmada 24.saatte santral sinir sisteminde infarkt büyüklüğünde azalma olduğunu saptamıştır. Aynı şekilde E-selektin ile yapılan hayvan deneylerinde orta serebral arter oklüzyonunu takiben E-Selektinin arttığı, tavşanlarda fokal iskemi sonrasında santral sinir sisteminde E-Selektin mRNA'sının arttığı gösterilmiştir(67,68).

Ancak deneysel ve hayvan deneyleri dışında, insanlarda adezyon moleküllerinin hipoksik iskemik hasarlanmadaki rolünü değerlendiren çalışmalar azdır ve klinik çalışmaların hepsinde hasta gruplarını erişkin hastalar oluşturmaktadır. Literatürde HİE'li yenidoğanlarda adezyon molekülleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkin stroklu hastalarda yapılan çalışmalarda adezyon molekülü düzeylerine ait farklı sonuçlar elde edilmiştir. Clark ve arkadaşları (17) 39 stroke tanısı alan hastada ilk 72 saat içerisinde serum ICAM-1 seviyesinin 186±15,6 ng/ml, (kontrol grubunda ise 257,7±24,8 ng/ml) ile anlamlı düşük ve lökosit adezyonunun ise artmış olduğunu saptamışlardır. Çalışma sonunda teorik olarak dolaşımda bulunan lökositlerde ICAM-1 için ligand görevi gören CD18'in miktarının arttığını buna bağlı olarak da ICAM-1 seviyesinin düşük saptandığını düşünmüşlerdir. Bu teoriyi konjenital lökosit adezyon eksikliğinin

(LAD) olduğu hasta grubunda yüksek ICAM-1 seviyesinin bulunmasıyla desteklemişlerdir. Gerçekten LAD olan olgularda CD18 yüzey reseptörü eksiktir ve buna bağlı olarak dolaşımdan serbest ICAM-1'ın reseptöre bağlanması gerçekleşmemektedir. Sonuçta çalışmada akut stroke olan hastalarda lökosit adezyonun arttığı, buna bağlı olarak lökositlerin daha fazla reseptör içerdiği, daha fazla serbest ICAM-1'in bağlanarak serbest ICAM-1 düzeyinin düştüğü sonucuna varılmıştır. Fakat LAD'li hasta grubunda ICAM-1'in yüksek olmasının diğer bir açıklaması ise sürekli kronik inflamasyon olması ve buna bağlı olarak inflamasyonlu dokudan ICAM-1'in salınımı sonucunda yüksek ICAM-1 seviyesinin saptanması şeklindedir. Ayrıca CD18 taşıyan hücrelerin ICAM-1'i absorbe etmesine dayalı invitro yapılan bir çalışmada da CD18 reseptörlerinin ICAM-1'i sekestre ettiği gösterilememiştir (69). Bunun yanında yine stroke tanısı alan erişkin hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise farklı olarak ilk 24 saatte serum ICAM-1 seviyesi 381±30 ng/ml, kontrol grubunda 271±27 ng/ml ile anlamlı yüksek bulunmuştur. E-selektin seviyesi ise stroklu hastalarda 47±6 ng/ml, kontrol grubunda 39±3 ng/ml bulunmuş ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Lökosit aktivasyonun stroklu hastalarda belirgin arttığı ve ICAM-1'in lökositlerin hasarlı bölgeye bağlanması ve infiltrasyonunda önemli bir rol oynadığı, buna bağlı olarak ICAM-1 seviyesinin yükseldiği düşünülmüştür. Adezyon moleküllerinin özellikle adezyon işleminin yuvarlanma aşaması sonrasında etkili olduğu vurgulanmıştır (16).

Bizim olgularımızda her üç Sarnat evresi arasında serum ve BOS ICAM-1 ile E-Selektin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Bunun yanında prognoz açısından 1. yılın sonunda DGTT ile değerlendiren olgularımızda sekelli ve sekelsiz gruplar arasında yine serum ve BOS ICAM-1 ile E-Selektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlarımız gerek hipoksik iskemik hasarlanmanın ciddiyeti gerekse prognozu değerlendirmede serum ve BOS ICAM-1 ile E-Selektin düzeyinin iyi bir gösterge olmadığını düşündürmektedir.

Etik nedenlerle kontrol grubu için sağlıklı yenidoğanlardan serum ve BOS örneği almak mümkün olmamıştır. Çalışmamız literatürde hipoksik

bebeklerin BOS sıvısında adezyon molekülü düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu nedenle BOS'da saptanan ICAM-1 (grup-1 87±41 ng/ml, grup-2 91±25 ng/ml) ve E-Selektin (grup-1 88±11 ng/ml, grup-2 114±68 ng/ml) düzeylerinin kontrol grubu yada başka çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması mümkün değildir. Ancak sağlıklı yenidoğanlarda ilk 24 saatte yapılmış serum ICAM-1(137±62 ng/ml) ve E-Selektin (134 ng/ml) düzeyleri ile karşılaştırıldığı zaman bizim olgularımızın adezyon molekülü düzeylerinin hem ICAM-1 hem de E-Selektin için çok daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu bulgu genel olarak hipoksik bebeklerde adezyon molekül seviyelerinin yüksek olabileceğini göstermekte ancak SSS'nin etkilenme derecesine veya prognoza yönelik bir fikir vermemektedir.

Hipoksik yenidoğanlarda yapılan BOS sitokin incelemeleri IL-1-β ve IL-6'nın gerek HİE evrelerinin ciddiyeti gerekse prognozda önemli rol oynadığını göstermiş, sekelli infantlarda sitokin düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır(11-13). Ayrıca yine IL-8 ile HİE evrelerinin ciddiyeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir(13) Adezyon moleküllerinin çeşitli sitokinlerin etkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülecek olursa bu moleküllerin prognozu değerlendirmede önemli bir role sahip olabileceği akla gelebilir. Ayrıca çeşitli adezyon molekülü antogonistleri kullanılarak santral sinir sistemi lezyonun büyüklüğünde, ödem miktarı ve nörolojik defisitlerde azalma olduğunun gösterilmiş olması bu bulguyu desteklemektedir(15). Fakat erişkin stroke tanısı alan hastalarda longitüdinal yapılmış olan bir çalışmada ICAM-1 ve E-Selektin serum düzeyleri ile nörolojik bulgular ve infarkt büyüklüğü arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır Bunun muhtemelen adezyon molekülü düzeylerinin kişiler arasındaki farklılığından ve stroke dışında hastalarda bulunan diğer patolojilerden kaynaklandığı düşünülmüş, nörolojik defisitlerin yaygınlığının ise daha çok infarkt volümüne değil infarktın tuttuğu bölgenin lokalizasyonuna bağlı olduğu vurgulanmıştır Adezyon moleküllerinin serum düzeyleri ile nörolojik bozukluklar arasında herhangi bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir(118). Bizim çalışmamızda da Sarnat evreleri ile adezyon molekülü düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamış olması muhtemelen kişisel farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi yenidoğan immun sisteminin farklılığı veya prenatal, natal ve postnatal

dönemde saptayamadığımız çeşitli faktörlerin etkisi nedeniyle ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmüştür.

Sitokinler ve adezyon molekülleri santral sinir sisteminde zamana bağlı bir artış göstererek inflamatuvar olayları tetiklerler(7). Çeşitli deneysel ve hayvan çalışmalarında santral sinir sisteminde adezyon moleküllerinin TNF-α, IL-1-β gibi sitokinlerin uyarıları sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (57-60). TNF-α mRNA'sının orta serebral arter oklüzyonunu takiben en erken 1 saat içerisinde yükseldiği, 12 saatte pik yaptığı ve 5 gün süreyle devam ettiği, IL-1 mRNA'sının ise 6 saatte ortaya çıktığı, 12 saatte pik yaptığı ve 5 gün süreyle azalarak devam ettiği gösterilmişdir(48,49). Wang ve arkadaşları (61) iskemik fare beyninde E-Selektin mRNA'sının 12 saate pik yaparak arttığını ve daha sonra giderek azaldığını saptamışlardır. Yine stroklu erişkinlerde yapılan longitüdinal bir çalışmada ICAM-1 ve E-Selektin'in 24 saatte pik yaptığı ve 5 gün süreyle yüksek seyrettiği daha sonra azaldığı saptanmıştır (106). Ayrıca hipoksik yenidoğanlarda yapılan sitokin incelemeleri de genellikle bu zaman faktörü göz önüne alınarak ilk 24-72 saat içerisinde gerçekleştirilmiştir(11-13). Bizim çalışmamızda da adezyon molekülü incelemeleri bu nedenle ilk 24 saat içerisinde yapılmıştır. Adezyon molekülü düzeyleriyle örneklerin alınış saatleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak hipoksik hasarlanma sonrasında oluşan santral sinir sistemi ödemi morfolojik özelliklerine göre sitotoksik ve vazojenik olarak iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Sitotoksik ödem, hipoksik olay sonrasında oksidatif fosforilasyondaki yetersizlik sonucu saatler içerisinde oluşmakta ve beyin parankimindeki hücrelerin şismesiyle sonuçlanmaktadır. Buna karşın vazojenik ödem 36-72 saat gibi daha geç dönemde belirgin olup, kan beyin bariyerindeki hasarlanma ile permeabilite artışına neden olmaktadır. Vasojenik ödem döneminde kan beyin bariyerinde meydana gelen morfolojik değişiklikler sonucunda ise lökositler santral sinir sistemine geçmektedir(119,120). Bu bulgulara dayanarak, olgularımızın adezyon molekülü düzeylerinde gerek hipoksi evreleri ve gerekse nörolojik sekeller açısından anlamlı bir fark saptanmaması, bu sonucun zamana bağlı bir değerlendirme farklılığından kaynaklanmış olabileceğini yada kan ve BOS örneklerinin henüz vasojenik ödem dönemi başlamadan alınmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle hipoksik hasarın sadece 1. gününde değil 2. ve 3. günlerinde de alınacak serum ve BOS örneklerinde adezyon molekülü

düzeylerinin ölçüleceği longitüdinal çalışmaların bu düşüncenin desteklenmesinde yararlı olacağı inancındayız.

Hipoksik hasarlanma üzerine yapılan çalışmalarda sitokinlerin santral sinir sisteminde mi üretildiği yoksa sistemik dolaşımdan mı geçtiği tartışılmış, genel olarak BOS düzeylerinin serum düzeylerinden daha yüksek olması ve santral sinir sisteminde mRNA'nın saptanması sitokinlerin santral sinir sisteminde üretildiğini göstermiştir(12,13,56). Adezyon moleküllerinin santral sinir sisteminde üretildiğine ait çalışmalar daha çok santral sinir sisteminin inflamatuvar hastalıklarında yapılan BOS incelemelerinde çalışılmış ve bu çalışmalar adezyon moleküllerinin santral sinir sisteminde üretildiğini göstermiştir(121,122). Ayrıca deneysel çalışmalarda adezyon molekülleri mRNA'sı santral sinir sisteminde saptanmıştır(68,69). Bizim çalışmamızda adezyon moleküllerinin serum düzeyleri ve BOS düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu adezyon moleküllerinin serum ve BOS'da birbirinden bağımsız olarak sentez edildiği izlenimini vermektedir

Sonuç olarak çalışmamızın verileri serum ve BOS adezyon molekülü düzeylerinin HİE'nin prognozunu değerlendirmede iyi bir gösterge olmayacağını düşündürmektedir. Fakat daha fazla olgu ile kontrol grubu alınarak longitüdinal yapılacak başka çalışmaların adezyon moleküllerinin yenidoğan HİE fizyopatolojisindeki rölü ve prognozdaki önemini araştırmak açısından yararlı olacağı inancındayız.

SONUÇLAR

1-HİE'li yenidoğanlarda prognozu önceden belirleme açısından 5. dakika Apgar skoru dışında mekonyumlu doğum, multiple organ tutulumu ve kan Ph'sında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

2-Görüntüleme yöntemleri değerlendirmesinde ilk 24 saat içerisinde çekilen EEG ve 2-5. günler arasında değerlendirilen KT bulgularının prognozu saptamada istatistik olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

3-Biyokimyasal parametrelerden serum ve BOS adezyon molekülleri (ICAM-1,E-Selektin) düzeylerinde HİE'nin evreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

3-Uzun süreli prognozu değerlendirmede serum ve BOS adezyon molekülleri (ICAM-1, E-Selektin) düzeylerinde grup-1 ve grup-2 arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

4-Her iki adezyon molekülünün serum ve BOS düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı

ÖZET

Ciddi doğum asfiksisine bağlı hipoksik iskemik beyin hasarı obstetrik ve neonatal bakımdaki ilerlemelere karşın hala önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir. Patogenez üzerine çok sayıda faktör tanımlanmış olmasına karşın santral sinir sisteminin hasarına yol açan mekanizma hala tam olarak açıklık kazanmamıştır ve oldukça komplekstir. Bu nedenle asfiksi sonrası gelişen sekellerin ciddiyetini önceden belirleyebilecek markırları tanımlamak ve santral hasara yol açan mekanizmaları daha iyi tanımlamak oldukça önemlidir.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim dalında Eylül 1998-Ekim 1999 tarihlerinde, 38-42 gestasyon haftası arasında olan, HİE'li 24 yenidoğan alındı. Santral sinir sistemi anomalisi olan, beyinomurilik sıvısında kanama saptanan ve sistemik bakteriyel veya viral enfeksiyonu olan olgular çalışmaya alınmadı. Bütün hastalar dikkatli nörolojik muayene sonrasında Sarnat ve Sarnat skorlamasına göre hafif, orta ve ağır HİE (Evre 1-2-3) olarak sınıflandırıldı. Akut dönemdeki takiplerinde bütün hastalara ilk 24 saat içinde EEG ve 2-5. günler arasında bilgisayarlı beyin tomografisi çekildi. Olgulardan ilk 24 saat içerisinde eş zamanlı kan ve beyinomurilik sıvısı örnekleri alındı. Saklanan kan ve BOS örnekleri ticari ICAM-1 (Immunotech Coulter Company Marsille, FRANCE) ve E-Selektin (R&D sistem INC Minneapolis MN, USA) kitleri kullanılarak enzimimmunassay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

Uzun süreli izlemlerinde ise bütün hastalar nörolojik sekeller açısından izlendi, ilk yıl bitiminde Denver Gelişim tarama testi (DGTT) yapılarak sekelsiz (grup-1) ve sekelli (grup-2) olarak iki gruba ayrıldı.

Grup-1 ve grup-2 arasında 5. dakika Apgar skoru dışında mekonyumlu doğum, multiple organ tutulumu ve kan Ph'sında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)

Görüntüleme yöntemleri karşılaştırıldığında grup–1 ve grup–2 arasında EEG ve KT bulgularının istatistik olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Biyokimyasal parametrelerden serum ve BOS adezyon molekülleri düzeylerinde HİE'nin Sarnat evreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Uzun süreli prognozu değerlendirmede grup-1 ve grup-2 arasında serum ve BOS adezyon molekülleri düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Her iki adezyon molekülü için serum ve BOS düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

KAYNAKLAR

1-McDonald HM, Mulligan JC, Allen AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia: I. Relationship to obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38405 consecutive deliveries J Pediatr 1980;96:898-902

2-Mulligan JC, Painter MJ, Odonoghue AA, McDonald HM,, Allen AC, Taylor PM Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and long term sequelae. J Pediatr 1980;96:903-907

3-Vannucci RC. Hypoxia-ischemia: Clinical Aspects In: Fanaroff AA, Martin RJ. (eds) Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant 6th ed. Mosby-Year Book,Inc, St. Louis, 1997; pp877-891

4-Vannucci RC, Palmer C. Hypoxia-ischemia: Pathogenesis and Neuropathology. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds) Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant. 6th ed. Mosby-Year Book,Inc, St. Louis, 1997; pp856-877.

5-Rivkin JM. Hypoxic-ischemic brain injury in term newborn. Clin Perinatol 1997;24:607-625.

6-Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy In Neurology of the Newborn. 4th ed. WB Saunders,Philadelphia, 1995;pp260-369

7-Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases J Neurol Science 1996;137:69-78.

8-Barone FC, Hillegass LM, Price WJ, White RF, Lee EV, Feurestein GZ, Sarau HM, Clark RK, Griswold DE. Polymorphonuclear leukocyte infiltration into cerebral focal ischemic tissue: myeloperoxidase activity assay and histologic verification. J Neurosci Res1991;29:336-345

9-Winquist RJ, Kerr S. Cerebral ischemia-reperfusion injury and adhesion Neurology 1997;49,(suppl 4):23-26

10-Rothlein R. Overview of leukocyte adhesion Neurology 1997;49(suppl 4):3-4.

11- Oygür N, Sönmez Ö, Saka O, Yeğin O Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-α and interleukin-β concentrations on

outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;79:190-193.

12-Ancel AM, Alix AG, Salcedo DP, Fernando C, Valcarce M, Quero J. İnterleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. Pediatrics 1997;100: 789-794.

13-Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberk H Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. Pediatr Res 1998;43:746-751.

14-Clark MW, Zivin JA. Antileukocytes adhesion therapy: preclinical trials and combination therapy. Neurology 1997;49,(suppl 4) :32-38.

15-Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, Shozuhara H. Role of cell adhesion molecules in brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in the rat Brain Res 1994;656:344-352.

16-Shyu KG, Chang H, Lin CC Serum levels of intercelluler adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. J Neurol 1997;244:90-93.

17-Clark MW, Coull BM, Briley DP, Mainolfi E, Rothlein R Circulating intercelluler adhesion molecule-1 levels and neutrophil adhesion in stroke. J Neuroimmunol 1993;44:123-5.

18-American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologist: relationship between perinatal factors and neurologic outcome. In Poland RL, Freeman RK (eds) : Guidlines for Perinatal Care 3th ed. Elk Grove Village, Ilinois, 1992;pp 221–224.

19-Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB. The definitions of acute perinatal asphyxia Clin Perinatol 1993;20:287-303.

20-Pulm P What causes infarctions in ischemic brain. Neurology 1983;33:222-226.

21-Vannucci RC. Perinatal cerebral blood flow. In Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine, Mead Johnson 1980;17:17-29

22-Vannucci RC Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: Relation to perinatal brain damage. Pediatr Res 1990;27:317-326.

23-Vannucci RC, Duffy TE Cerebral metabolism in newborn dogs during acute hypoxia and recovery. Ann Neurol 1977;1:528-533.

24-Elliot SJ, Schilling WP. Oxidant stress alters Na pump and Na-K-Cl-cotransporter activities in vasculer endotheliel cells. Am J Physiol 1992;263,96-102.

25-Rosenberg AA, Murdaugh A, White CW. The role of oxygen free radicals in postasphyxia cerebral hypoperfusion in newborn lamp. Pediatr Res 1989;26:215-219.

26-Palmer C, Vannucci RC, Towfighi J. Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol Pediatr Res 1990;27:332-336.

27-Rothman SM, Olney JW. Glutamate and pathophysiology of hypoxic ischemic brain damage Ann Neurol 1986;19:105-109

28-Clark GB. Blockade of synaptic transmission protects rat hippocampal slice from hypoxia. Ann Neurol 1985;18:385-389.

29-Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, Henneberry RC. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methy-D-aspartate receptor when intracelluler energy levels are reduced. Brain Res 1988;451:205-212.

30-McBean GJ, Roberts PJ. Chronic infusion of L-glutamate causes neurotoxicity in rat striatum. Brain Res 1984;290:372-375.

31-McDonnald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. Brain Res Rev 1990;15:41-47.

32-Hagberg H, Thorberg E, Blennow M, Kjellner I, Lagercrantz H, Thringer K, Hamberger A. Excitatory amino acid in the cerebrospinal fluid of asphyxiated infants: relationship to hypoxic-ischemic encephalopathy. Acta Pediatr 1993;82:925-929.

33-Gücüyener K, Atalay Y, Aral YZ, Hasanoğlu A, Türkyılmaz C, Biberoğlu G Exitatory amino acid and taurine levels in cerebrospinal fluid of hypoxic ischemic encephalopathy in newborn. Clin Neurol Neurosurg 1999;101:171-174.

34-Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: relation to perinatal brain damage. Ped Res 1990;27:317-326

35-Siesjo BK, Bentsson F Calcium fluxes, calcium antogonist and calcium related pathology in brain ischemia, hypoglycemia and spreading depression: a unifying hypothesis. J Cereb Blood Flow Metabol 1989;9:127-132.

36-Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Juan HY, Barik NL, Balentine JD Brain calcium content in ischemic infarction. Neurology 1987;37:1227.

37-Plessis AJ; Johnston VM. Hypoxic ischemic brain injury in the newborn. Clin Perinatol 1997; 24:627-654.

38-Nagufuji T, Matsui, T, Koide T, Asono T. Blockade of nitric oxide formation by N-nitro-L arginine mitigates ischemic brain edema and subsequent cerebral infarctions in rats. Neurosci Lett 1992;147:159-162.

39-Nowicki JP, Duval D, Poigret H, Scetton B. Nitric oxide mediates neuronal death after focal cerebral ischemia in the mause. Eur J Pharmacol 1991;204:339-340.

40-Ergenekon E, Gucuyener K, Erbas D, Suheyl E, Atalay Y. Cerebrospinal fluid and serum nitric oxide levels in asphyxiated newborns. Biol Neonate 1999;76:200-6.

41-Garcia JH, Lui KF, Yoshida Y, Lian j, Chen S, Zoppo GJ. Influx of leukocytes and platelets in evolving brain infarct. Am J Pathol 1994;144:188-199

42-Konachec PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. Stroke 1992;23:1367–1379.

43-McRae A, Gilland E, Bona E, Hagberg H. Microglia activation after neonatal hypoxia–ischemia. Dev Brain Res 1995;84:245–252.

44-Zhang RL, Chopp M, Jiang H, Tang W, Prostak J, Manning AM; Anderson DC. Anti–intercelluler adhesion molecule–1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occulusion in the Wistar rat Stroke 1995;26:1438–1443

45-WangX, Yue T–L, Barone FC, Feuerstein GZ. Monocytes chemoattractant protein–1 messenger RNA expression in rat ischemic cortex. Stroke 1995;26:661–666

46-Clark WM Cytokines and reperfusion injury. Neurology 1997;49;(Suppl 4):10-14.

47-Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor in ischemic neurons. Stroke 1994;25:1481-1488.

48-Liu T, McDonnell PC, Young PR, White R, Siren AL, Hallenbeck JM, Barone FC, Feuerstein GZ. Interleukin-1 expression in ischemic rat cortex. Stroke 1993;24:1746-1752.

49-Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onadera H, Itoyama T, Kogure K. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. Stroke 1995;26:676-681.

50-Garcia JH, Lui KF, Relton JK. Interleukin receptor antagonist decrease the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occulusion. Am J Pathol 1995;147:1477-86

51-Timothy MC, Harlan JM. Adeshion molecules. Blood 1994;84:2068-2101.

52-Frenette PS, Wagner DD. Adeshion Molecules-part I-II. N Eng J Med 1996;334:1526-9/335:43-5.

53-Cronstein BN, Weissmann G. The adeshion molecules of inflammation. Arthritis and Rheumatism 1993;36:147-56.

54-Etzioni A Adhesion molecules-Their role in health and disease. Pediatr Res 1996;39:191-198.

55-Chung IL, Benveniste EN. Tumor necrosis factor production by astrocytes: Induction by lipopolysacharide. J Immunol 1990;144:2999-3007.

56-Aloisi F, Car F, Borsellino G, Gallo P, Rosa S, Bassani A, Cabibbo A, Testa U, Levi G, Peschle C. Production of lymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1-β and tumor necrosis factor-α. J Immunol 1992;149:2358-2366.

57-Fellman V, Raivio K. Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. Pediatr Res 1997;41:599-606.

58-Zielasek J, Archelos JJ, Toyka KV, Hartung HP. Expression of intercelluler adhesion molecule-1 on rat microglial cells. Neurosci Lett 1993;153:136-139.

59-Sebire G, Henry C, Peudenier S, Tardieu M. Adhesion proteins on human microglial cells and modulation of their expression by IL-1-β and TNF-α. Res Virol 1993;144:47-52.

60-Wong D, Dorovini ZK. Upregulation of intercelluler adhesion molecule-1 expression in primary cultures of human microvessel endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide. J Neuroimmunol 1992;39:11-21.

61-Dore-Duffy, Washington RA, Balabanov R Cytokine–mediated activation of cultured CNS microvessel: A system for examining antigenic modulation of CNS endothelial cells and evidence for long term expression of adhesion protein E–selectin. J Cereb Blood Flow Metab 1994;14:837–844.

62-Wang X, Yue T-l, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ. Demostration of increased endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mRNA expression in rat ischemic cortex. Stroke 1995;26:1665-1669

63-Garcia JH, Lui KF, Yoshida Y. Influx of leukocytes and platelets in evolving brain infarct. Am J Pathol 1994;144:188-199

64-Jander S, Kraemer M, Schroeter M, Witte OW, Stoll G. Lymphocytic infiltration and expression J Cerebr Blood Flow Metab 1995;15:42-51

65-Schroeter M, Jander S, Witte OW, Stoll G. Local immun responses in the rat cerebral cortex after middle cerebral artery occlusion. J Neuroimmunol 1994;55:195-203.

66-Okado Y, Copeland BR, Mori E, Tung MM, Thomas Ws, Zoppa GJ. P-selectin and intercelluler adhesion molecule-1 expression after focal cerebral ischemia and reperfusion. Stroke 1994;25:202-211.

67-Connolly ES, Winfree CJ, Springer TA, Noka Y, Liao H, Yan SD, Ster DM, Solomon RA, Gutierrez Jc, Pinsky DJ. Cerebral protection in homozygous null ICAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion. J Clin Invest 1996;97:209-216.

68-Wang X, Feuerstein GZ. Induced expression of adhesion molecules following focal ischemia J Neurotrauma 1995;12:825-832.

69-Haring HP, Berg EL, Tsurushita N, Tagaya M, Zoppo Gj. E-selectin appears in nonischemic tissue during experimental focal cerebral ischemia Stroke 1996;27:1386–1392.

70-Rothlein R, Mainolfi E, Czajkow M, Marlin S A form of circulating ICAM-1 in human serum J Immunol 1991;147:3788-3793

71-Austgulen R, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Dollner H. Infections in neonates delivered at term are associated with increased serum levels of ICAM-1 and E-selectin. Acta Pediatr 1997;86:274-80

72-Phocas I, Sarandakou A, Giannaki G, Malamitsi PA, Rizos D, Zourlas PA. Soluble intercelluler adhesion molecule-1 in newborn infants. Eur J Pediatr 1998;157:153-156

73-Evans DJ, Malcolm IL. Hypoxic-ischemic injury. In Rennie JM, Roberton NRC (eds) Textbook of Neonatology, 3th ed, Churchill Livingstone, Edinburg, 1999;pp1231-1251

74-Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arc Neurol 1976;33:696-698.

75-Nelson KB, Leviton A : How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia ?. Am J Dis Child 1991;145:1325-1330

76-Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shockelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infant after asphyxia. Am J Dis Child 1989;143;617-620.

77-Perlman JM, Tack ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: Relationship to neurologic outcome. J Pediatr 1988;113:875-879.

78-Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1992;167;1506-1512.

79-Dubowitz LMS, Bydder GM, Muhsin J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia. Arc Dis Child 1985;6:349-355.

80-Babcock DS, Ball W. Postasphyxial encephalopathy in full term infants: ultrasound diagnosis. Radiology 1983;148:417-423

81-Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia : MR findings in the firs 10 days. AJNR 1995;16:427-438

82-Baenziger O, Martin E, Good M, Largo R, Burger R, Fanconi S, Duc G, Buchli R, Rumpel H. Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia: A prospective MRI study. Neurorad 1993;35:437-442.

83-Matthew OP, Bland H, Boxerman SB, James E. CSF lactate levels in high risk neonates with and without asphyxia. Pediatrics 1980;66:224-227.

84-Bratteby LE, Swanstrom S. Hypoxanthine concentration in plasma during the first two hours after birth in normal and asphyxiated infants. Ped Res 1982;16:152-155.

85-Depraeter C, Vanhaesebrouck P, Govaert P, Delanghe J, Leroy J. Creatine kinase isoenzyme BB concentrations in the cerebral spinal fluids of newborns: relationship to short term outcome. Pediatrics 1991;88:1024-1028.

86-Ellison PH, Foster M,Sheridan M,Mc Donald D. Electronic fetal heart monitoring, auscultation and nenatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1281-1289.

87-Low J, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Factors associated motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia. Am J Obstet Gynecol 1984;148:533-539.

88-Painter MJ. Fetal heart rate patterns, perinatal asphyxia and brain injury. Pediatr Neurol 1989;5:137-140.

89-Painter MJ, Depp R, Odonoghue EJ. Fetal heart rate pattrens and development in the first year of life. Am J Obstet Gynecol 1978;132:271-278.

90-Phelan JP, Ahn MO. Perinatal observations in forthy eight neurologically impaired term infants. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:474

91-Miller PW, Coen RW, Benirschke K. Dating the time interval from meconium passage to birth. Obstet Gynecol 1985;66:459-62.

92-Nelson KB, Ellenberg H. Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. Pediatrics 1979;64:225-232

93-Waryar U, Richmond S and Hey E. Pregnency outcome at 24-31 weeks gestation: Neonatal survivors. Arc Dis Child 1989;64:678-688

94-McCormick MC, McCarton C, Tonascia J, Brooks-Gunn J. Early educational intervention for very low birth weigth infant: Results from the infant health and development program. J Pediatr 1993;123:527-533.

95-Sexon WR, Sexon SB, Rawson JE. The multisystem involvement of asphyxiated newborn. Pediatr Res 1976;10:432-436.

96-Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics 1981;68:36-44.

97-Robertson CMT, Finer NN. Long term follow up of term neonates with perinatal asphyxia. Clin Perinatol 1993;20:483-499

98-Grigg-Damberger MM, Coker SB, Halsey CL, Anderson CL. Neonatal burst suppression: Its developmental signifigance. Pediatr Neurol 1989;5:84-92.

99-Gibson NA, Graham M, Levene MI. Somatosensory evoked potentials in perinatal asphyxia. Arc Dis Child 1992;67:393-398.

100-Muttitt SC, Taylor MJ, Kobahashi JS, MacMillan L. Serial visual evoked potentials and outcome in term perinatal asphyxia. Pediatr Neurol 1991;7:86-90

101-Fitzhardinge PM, Flodmark O, Fitz CR, Ashby S. The prognostic value of computed tomography study of neonatal brain hypoxia-ischemia. J Pediatr 1981;99:777-781

102-Lipp-Zwahlen AE, Deonna T, Chrzanowski R, Micheli JL, Calave A. Temporal evolution of hypoxia-ischemia brain lesions in asphyxiated full term newborn as assessed by computerized tomography. Neuroradiology 1985;27:138-144.

103-Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, Mithchell DG, Merton D. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. J Pediatr 1990;166:417-422.

104-Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischemic encephalopathy : early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. Arc Dis Child 1996; 75:145-151.

105-Meis PJ, Hobel CJ, Ureda JR. Late meconium passage in labor- A sign of fetal distress. Obstet Gynecol 1982;59:332-335.

106-Nelson KB, Ellenberg JH. Obstetric complications as risk factors for cerebral or seizure disorder. Journal of the American Medical Association. 1984;251:1343-1348.

107-Richey SD, Ramin SM, Bawdow RE. Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1212-1215.

108-Ruth VJ,Raiva KO. Perinatal brain damage:predictive value of metabolic acidosis and Apgar score. Br Med J 1988;297:24-28.

109-Throp JA,Sampson JE, Parisi VM. Routine unblical cord blood gas determinations. Am J Obstet Gynecol 1989;161:600-605.

110-Vintzileus AM, Egan JF, Campbell WA. Asphyxia at birth as determined by cord blood Ph measurements in preterm and term gestations: Correlation with neonatal outcome. Journal of Maternal-Fetal Medicine 1992;1:7-12.

111-Gilstrap IC, Leveno KL, Burris J et al. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal Ph, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1989;161:825.

112-Dennis J, Johnson A, Mutch L, Yudkin P, Johnson P. Acid base status at birth and neurodevelopment at four and one-half year. Am J Obstet Gynecol 1989;161:123.

113-Jain L, Ferre C, Vidyasagar D. Cardiopulmonary resucitation of apparently stillborn infants: Survival and long term outcome. J Pediatr 1991;118:778-782.

114-Robertson C, Finer N: Term infants with hypoxic ischemic encephalopathy : outcome at 3,5 years. Dev Med Child Neurol 1985;27:473-484.

115-Pezzani C, Radvayni MF, Relier JP Neonatal electroencephalography during the twenty-four hours of life in fullterm infants. Neuropediatrics 1986;17:11-18.

116-Hellstöm WL, Rosen I,Swenningsen NW. Predictive value of early integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in fullterm infant. Arch Dis Child 1995;72:34-38

117-Lipper EG, Voorhies TM, Ross G. Early predictors of one year outcome for infants asphyxiated at birth. Dev Med Child Neurol 1986;28:303-308

118-Bitsch A, Klene W, Murtada L, Prange H, Rieckmann P. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. Stroke1998;29:2129-2135.

119-Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD Pathophysiology of perinatal aspyxia. Clin Perinatol 1993;20:305-325.

120-Vries HE, Kuiper J, Boer AG, Berkel TJC, Breimer DD The blood brain barrier in neuroinflammatory diseases Pharmacol Rev 1997;49:143-155.

121-Droogan AG, McMillan SA, Douglas SA, Hawkins SA. Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble adhesion molecules i multiple sclerosis: predominant intrathecal release of vascular cell adhesion molecule-1. J Neuroimmun 1996;64:185-191

122-Jander S, Heidenreich F, Guido S. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases Neurology 1993;43:1809-1813