

Hipoksik İskemik Ensefalopati

HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Rasim KAMACI*, Ayşenur ÖKTEN**, Hilal MOCAN***

* Uz.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Doç.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
*** Prof.Dr.Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, TRABZON

ÖZET

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), yenidoğanların en önemli mortalité ve morbidité nedenlerinden biridir. Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve hipoksinin oluşturduğu metabolik bozukluklar HİE'nin patogenezinin sorumludur. Selektif nöronal nekroz, fokal multifokal iskemik nekroz, periventriküler lökomalazi, parasagittal beyin hasarı ve status marmoratus şeklinde toplam beş çeşit hipoksik iskemik beyin hasarı tariflenmiştir. HİE'nin tanı ve prognoz tayini için klinik bulgular yanı sıra radyolojik, elektrofizyolojik ve biyokimyasal teknikler önerilmektedir. Hayatta kalan infantlarda serebral palsi, mental retardasyon, epilepsi, görme ve duyma kaybı gibi sekeller görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, Yenidoğan, Prognoz

T Klin Pediatri 1996, 5:158-164

TANIM

Perinatal dönemde fetüs veya yenidoğan beyninin hipoksi ve iske mi ile zedelenmesi sonucu ortaya çıkan ensefalopatiye hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) denilir (1), ensefalopati bulgularına ek olarak diğer sistem bulguları da tabloya eşlik edebilir (2,3). İnsidansı genellikle gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilgili olup %1-1.5 arasında değişmektedir (4).

HİE yenidoğanların en önemli nörolojik morbidité ve mortalité nedenlerinden biridir (5). Sekelleri arasında çeşitli derecelerde serebral palsi, mental retardasyon ve epilepsi yer almaktadır (5,6).

ETYOLOJİ VE FİZYO PATOLOJİ

Perinatal hipoksinin görülme zamanı ve sıklığı sırasıyla: antepartum %20, intrapartum %35, intrapartum-antepartum %35, postnatal %10 olarak

Geliş Tarihi: 23.05.1996

Yazışma Adresi: Dr.Rasim KAMACI
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
TRABZON

SUMMARY

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is one of the most important reason of morbidity and mortality in neonates. Disturbances in cerebrovascular autoregulation and methabolic derangements of hypoxia are responsible factors in the pathogenesis of HIE. Five types of brain damage are described as selective neuronal necrosis, focal multifocal ischemic necrosis, periventricular leucomalasia, parasagittal brain injury and status marmoratus. Radiologic, electrophysiological and biochemical techniques beside of clinical methods are advised for diagnose and estimating the prognosis of HIE. In surviving infants of HIE, sequelae such as cerebral palsy, mental retardation, convulsive disorders, visual and auditory disturbances may develop.

Key Words: Hypoxic ischemic encephalopathy, Newborn, Prognosis

T Klin J Pediatr 1996, 5:158-164

bildirilmiştir (5,6). Perinatal hipoksi riskini arttıran faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir (1,7-9).

Perinatal asfikside doğumdan hemen sonraki ilk birkaç soluk ardından primer apne oluşur. Bir iki dakika sonra solunum çabası olur ve bu solunum çabası beş on dakika sürdükten sonra ikinci bir apne oluşur ki buna terminal apne adı verilir. Akciğerler, bağırsak, karaciğer, böbrekler, dalak, kemik ve kaslara giden kan, beyin, kalp ve adrenaller gibi organlara yön değiştirir (4). Bu dönemlerde etkili resüsitasyon uygulanmazsa bu organlarda çeşitli hasarlar ortaya çıkar (2,3,10).

PATOGENEZ

Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve bunun sonucu oluşan metabolik bozukluklar HİE'nin serebral hasarlarının patogenezinin sorumludur (5-11).

Serebrovasküler otoregülasyon beyin normal fonksiyonel aktivitesini sağlayan sistemdir ve serebral kan akımını sabit tutmak için damarların kontraksiyon ve dilatasyon mekanizmalarını kullanır (10,11). Arteriyel kan basıncı değişiklikleri serebrovasküler otoregülasyonu bozan en önemli etkidir. Hafif veya orta dereceli asfikside hipertansiyon, asfiksinin uzamasıyla kalp kası karbonhidrat depolarının tükenmesine bağlı olarak hipotansiyon gelişir. Beyin hasarı gelişen asfiksili term infantların

Tablo 1. Perinatal hipoksi riskini arttıran faktörler

Maternal faktörler	Fetal faktörler	Postnatal faktörler
Abruptio plasenta	Prematüre doğum	Anemi
Plasenta previa	İkiz gebelikler	Şok
Postmatürite	Intrauterin büyüme geriliği	Pulmoner yetmezlikler
Kordon sarkması	Diabetik anne bebeği	Siyanotik konjenital kalp hastalıkları
Kordon dolanması	Kalp hızı ve ritm bozuklukları	
Intrauterin gelişme geriliği	Respiratuar distress sendromu	
Plasental yetmezlik	İnfeksiyonlar	
Hipotansiyon veya hipertansiyon	Asidoz	
Anormal uterus kasılmaları	Anormal fetal prezentasyon	
Hipoventilasyon	Uzamış doğum	
Hipoksi		
Kardiyovasküler hastalıklar		

serebral damarlarında, kan basıncına bağlı olarak vasoparalizi geliştiği ve sonuçta serebrovasküler otoregülasyonunun bozulduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca venöz basınç artışı, PaCO₂ artışı ve prematürite serebrovasküler otoregülasyonu bozan diğer faktörlerdir (10). HİE'de beyin hasarı oluşumunda ileri sürülen patogene-ler Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

NÖROPATOLOJİ VE KLİNİKOPATOLOJİ

Yenidoğanlarda hipoksik iskemi sonrası ortaya çıkan nöropatolojik bozukluklar prematürelere term bebeklerde bazı farklılıklar göstermektedir (Tablo 2) (5,6).

Yenidoğanlarda hipoksik iskemi sonucunda ortaya çıkan beyin hasarlarının lokalizasyonları ve klinikopatolojileri Tablo 3'de gösterilmiştir (5,6).

KLİNİK

HİE tanısında bebeğin perinatal dönemde asfiksiye uğradığını gösteren klinik ve laboratuvar bulguları yanısıra fetal risk faktörlerinin araştırılması da önemlidir (7).

Fetüsün solunum hareketleri, tonusu, plasental bozuklukları ve amniotik sıvı volümünü fetal ultrasonografi ile, çocuk kalp hızının 120/dakika altında veya 160/dakika üstünde olması fetal kalp monitörü ile, kafa derisi kan pH'nın 7.2'nin ve bikarbonatının 5 mmol/lit'nin altında olması da direkt fetal kan örnekleri ile gösterilebilir ve bu bulgular fetal dönem hipoksinin en önemli bulgularıdır. Fetal hipoksi asid baz dengesinde bozukluklara ve mekonyum çıkışına neden olur. Bu nedenle mekonyum, hipoksinin önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (7,13).

Solunumun ilk 30 saniyede başlamaması, acil entübasyon veya resüsitasyon gereksinimi, Apgar skorunun birinci ya da beşinci dakikalarda dört veya daha az olması veya bu değer 15.-20. dakikalarda değişmemesi, ağlamanın 2,5. dakikadan sonra ortaya çıkması, mekonyum varlığı veya aspirasyonu gibi bulgular doğumdan hemen sonraki dönemde asfiksini önemli bulgularıdır (14,15).

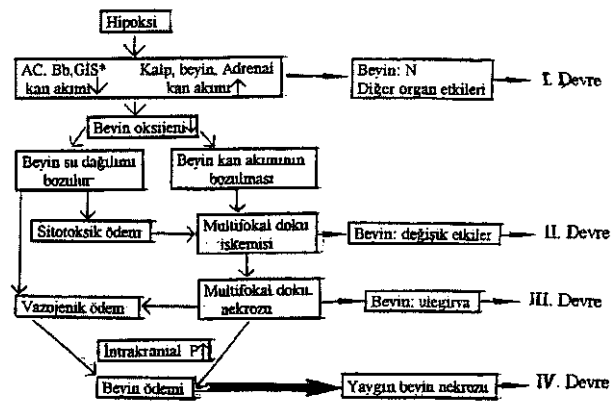
Perinatal asfiksi geçiren bebeklerin %82'sinde bir ya da daha çok organda zedelenme oluşur. En sık santral sinir sistemi (%72) tutulur ve HİE tablosuyla kendisini gösterir. Santral sinir sistemini %42 oranında renal, %29 oranında kalp, %29 oranında gastrointestinal sistem ve %26 oranında pulmoner organların izlediği bildirilmiştir (3).

Postnatal dönemde bebeğin perinatal asfiksi bulguları yanısıra aşağıdaki nörolojik bulgulara göre HİE şiddeti saptanır:

1. Hafif HİE: hiperaktif, normal kas tonusu ve postüründe, miyoklonusları artmış, primitif refleksleri normal olan ve bu belirtileri 24 saatten kısa süren bebekler (1,16).

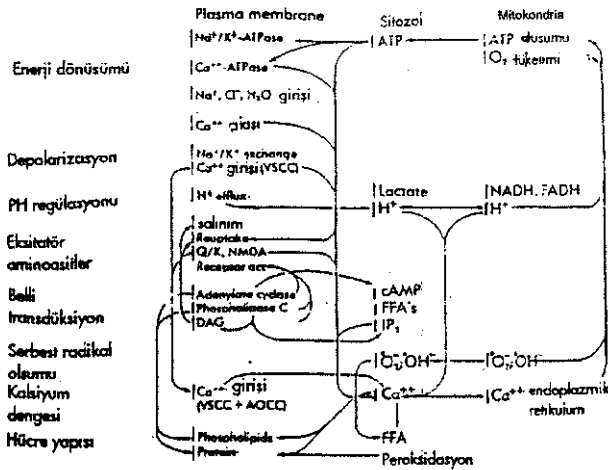
2. Orta HİE: letarjik, hipotonik, fleksiyon postüründe, miyoklonusları olabilen, primitif refleksleri zayıf olan, bazen konvülsiyon gözlenebilen ve bu belirtileri 5 günden fazla sürmeyen bebekler (1,16).

3. Şiddetli HİE: hipoaktif, gevşek kas tonusu, deserebre, primitif refleksleri olmayan, bazen kafa içi basınç artışı belirtileri olabilen, konvülsiyonlu, anizokorisi ve beyin sapı disfonksiyonları olabilen ve bu bulguları 5 günden fazla süren bebekler. Mortalitesi ve morbiditesi yüksektir (1,16).



Şekil 1. HİE'de ileri sürülen patogene- z.

AC: Akciğer, Bb: Böbrek, GİS: Gastrointestinal sistem (FanaroffAA, Martin RJ. Neonatal-perinatal mediane, disease offetus andinfant. Toronto: Mosby YearBook, 1992; 708) intrapartum asfiksili bebeklerde serebrovasküler otoregülasyon sisteminin devreye girmesiyle HİE oluşmayabilir (I.Devre). Asfiksi, beyin-su dağılımı bozuklukları yaparak sitotoksik ödem ve bu ödem serebral kan akımı bozuklukları ile birlikte multifokal doku iskemisine neden olur: Eğer fetüs bu aşamada doğurtulup uygun şekilde tedavi edilirse beyin doku nekrozu gelişmez (II.Devre). Buna karşılık asfiksi devam ederse beyinde multifokal doku nekrozları ortaya çıkar: Bu küçük nekrozlar intrakranial doku iskemisinden vazojenik ödem oluşturur ve bunlar ulegria'ya dönüşür (III.Devre). Asfiksi epizodu devam ederse multifokal doku iskemileri sulkusların derinliklerine ve hemisferlere kadar yaygınlaşır ve bu iskemik alanlar yaygın doku nekrozlarına dönüşür: Nekrozların içinde ve etrafında vazojenik ödem gelişir, intravasküler alandan interstisyel alana sıvı sızar ve sonuçta intrakranial basınç artışı oluşur (IV.Devre) (8).



Şekil 2. Hipoksik iskemik beyin hasarında oluşan metabolik olaylar.

(Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine, disease of fetus and infant. Toronto: Mosby Year Book, 1992; 713).

Hipoksik-iskemik, glikolizin oksidatif yoldan anaerobik yola kaymasına ve bu arada NADH, FAD, FADH ve laktik asit-H+ birikimine neden olur. ATP azaldığı zaman anaerobik glikoliz devreye girer. Transselüler iyon pompası bozulur ve sonuçta hücre içinde Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- ve H_2O birikir (sitotoksik ödem). Hipoksik iskemik aynı zamanda sinir akson uçlarından glutamat gibi ekzitator aminoasitlerin salgılanmasını uyarır. Bu uyarı protein kinaz C ve diasil-gliserol aktivasyonu ile artırılır. Glutamat, kainate/quisqualate ve N-metil-D aspartat hücre reseptörlerini aktive ederek hücreye Na^+ ve Ca^{2+} girişine neden olur. Membran fosfolipidlerinin dönüşümünün artmasıyla sitozolde serbest yağ asitleri birikir ve bu yağ asitleri daha sonra serbest oksijen radikalleriyle peroksidasyona uğrar. Radikaller mitokondride redüksiyon olaylarında veya prostoglandin, ksantin, ürik asit sentezlerinde ara ürün olarak ortaya çıkar. Kalsiyum iyonu, voltaj sensitif Ca^{2+} kanalları ve agonist Ca^{2+} kanalları ve agonist Ca^{2+} kanalları yollarıyla plazma membranından girişinin artması ve hücre içindeki Ca^{2+} 'un plazma membranından çıkışının azalması sonucu sitozolde birikir. Kalsiyum birikimi inositol 1-4-5 trifosfat ile stimüle olur. Sonuç olarak bu metabolik olaylarda; hücresel enerji yetmezliği, asidoz, serbest radikallerin ortaya çıkışı, Ca^{2+} birikimi, lipid peroksidasyonu faktörlerinin beraberice olan etkileriyle beyin hücrelerinin yapısal bileşenleri bozulur ve hücre ölümü oluşur (8).

Tablo 2. Prematüre ve term bebeklerde HİE sonrası ortaya çıkan nöropatolojik lezyonlar

Prematürelere lezyonlar	Term bebeklerdeki lezyonlar
-Selektif nöronal nekroz	-Selektif nöronal nekroz
-Periventriküler lökomalazi (PVL)	-Status marmoratus
-Fokal multifokal iskemik serebral nekroz	-Parasagittal beyin hasarı
-Periventriküler/hemorajik lezyon	-Fokal multifokal iskemik serebral nekroz

Hipoksikide ayrıca renal: oligüri (idrar akım hızı <1 ml/kg/saat), kalp: siyanoz, taşikardi, gallo ritmi, hipotansiyon, geçici sistolik üfürümler, gastrointestinal sistem: tekrarlayan kusma, midenin geç boşalması, hematemez, melena (nekrotizan enterokolit), pulmoner: mekanik ventilasyon gereksinimi, mekonyum aspirasyon sendromu bulguları, respiratuvar distress sendromu bulguları, pulmoner hemoraji, deri: sklerama, peteşi, purpura, ekimoz gibi santral sinir sistemi dışındaki organ bulguları da görülebilir (1-3).

LABORATUVAR

1. Elektroensefalografi (EEG): Hafif HİE'de EEG normaldir. Orta HİE'de ise önce delta ve teta bantlarında voltaj hafif düşer, sonra bu dalgaların yoğunluğu azalır. Düşük amplitütlü yavaş aktivite, sıklıkla temporal bölgede kendini gösterir. Uyanıklık sırasında periyodik patern vardır ve bu patern 1-3 saniye süreli burstlar yapan 50-200 uV'luk polimorfik keskin ve yavaş dalgardan oluşur. Sonra bu dalgalar 3-6 saniye süreli düşük amplitütlü delta ve teta dalgalarıyla yer değiştirir. Şiddetli HİE'de periyodik patern daha da deprese olur. Paroksizmal supresyon paterni voltaj supresyonunu kesen, yüksek voltaj keskin ve yavaş dalgaların bulunduğu bir paterndir. Buna "burst supresyon paterni" denir (Şekil 3) (5,6,11,17).

Prematürelere intravetriküler kanama gelişen hastaların %63.8'de pozitif rolandik keskin dalgaları (PR-SW) saptanmıştır. Aynı dalgalar PVL, beyaz cevher hasarı ve germinal matriks kanaması gelişen prematürelere de bildirilmiştir (18).

2. Uyarılmış potansiyeller: Uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (BAER), görsel uyarılmış potansiyelleri ve somatosensör uyarılmış potansiyelleri HİE'nin tanı, izlem ve prognoz tayininde kullanılmaktadır (11).

Anoksik beyin hasarı olan çocukların BAER'lerinde en sık görülen anormallik cevabın son kısım amplitüdünün ve interpeak latansın azalmasıdır (19,20).

Terminde doğan asfiksili çocuklarda I. ve III. dalgaların amplitütleri normal ya da hafif basıkken, çok küçük V. dalga amplitüdü çıkması şiddetli nörolojik anormallik gelişenlerde görülmüştür. Buna göre V. dalga amplitüdü/I. dalga amplitüdü oranının azalması kötü prognozun habercilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Anormalliğin önemi çocuğun yaşına, diğer testlerde yinelemesine ve klinik bulgulara bağlıdır (19,21).

3. Kranial ultrasonografi (USG): Hayatın ilk bir haftası içinde yapılması önerilmektedir (11). Toksik, iskemik ya da travmatik olaylara kranial USG'de yenidoğan beyninin akut cevabı ekojenitede nonspesifik bir artış şeklindedir (22). Parasagittal alanda, bazal ganglionlarda, fokal-mültifokal, periventriküler, intravetriküler eko artışı görünüşleri akut dönem HİE bulguları olarak kabul edilmektedir. Bu lezyonların kranial USG ile saptanması, USG'nin bilgisayarlı beyin tomografisine nazaran çok daha değerli olduğu göstermiştir (23,24). Multikistik ensefalomalazi, PVL, ventrikülomegali ve

Tablo 3. Yenidoğanlarda hipoksik iskemik beyin hasarlarının klinikopatolojik ilişkileri

Hasar	Topografisi	Nörolojik Özellikleri	
		Yenidoğan	İleri dönem
-Selektif nöronal nekroz	-Serebral korteks -Retiküler yapılar -Beyin sapı -Talamus	-Bilinç bozuklukları -Konvülsiyon -Hipotoni -Kraniyal sinir bozuklukları	-Entellektüel defisit -Konvülsiyon -Ataksi -Dikkatte azalma -Bulber ve psödobulber palsi
-Status marmoratus	-Bazal ganglion -Serebral korteks	??	-Koreatetoz -Spastik quadriparezi -Entellektüel defisit
-Parasagittal hasar	-Parasagittal serebral korteks -Subkortikal beyaz cevher -Watershed bölgesi	-Üst ekstremitede hipotoni	-Spastik quadriparezi -Entellektüel defisit -Konuşamama -Görme bozukluğu
-Fokal-multifokal nekroz	-Serebral korteks -Subkortikal beyaz cevher	-Hemiparezi -Fokal konvülsiyon	-Spastik hemiparezi -Fokal konvülsiyon -Entellektüel defisit
-PVL	-Periventriküler beyaz cevher (motor, görme, ve duyma radyasyon)	-Alt ekstremitde hipotonisi	-Spastik dipleji-quadriplejit görme ve entellektüel bozukluklar

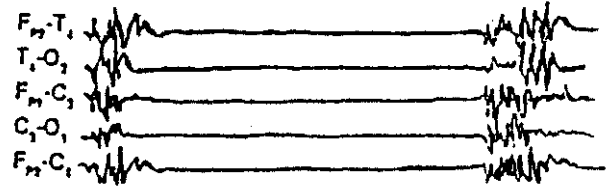
hidrosefali gibi lezyonlar geç dönem HİE'nin lezyonları olarak kabul edilmektedir (17,25).

4. Bilgisayarlı beyin tomografisi: Erken dönem HİE lezyonlarını göstermede kranial USG'ye göre üstünlüğü olmadığından ve radyasyon riskinden dolayı önerilmemektedir (23). Ancak subkortikal beyaz cevher hasarı varsa, yüksek rezolüsyonlu kompüterize tomografi infarkt alanlarını diğer tekniklerden daha iyi gösterebilmektedir (26).

5. Manyetik rezonans görüntüleri (MR): Gerek akut, gerek geç dönem HİE lezyonlarını görüntülemek için önerilen bir tekniktir (17,23,24). Her ne kadar Byrne ve arkadaşları yenidoğan döneminde MR önermemekle birlikte de son yıllardaki çalışmalar yenidoğan MR'ın üstünlüğünü göstermiştir (25,27,28). HİE'li yenidoğanların MR'larında serebral hemisferlerin diffüz, parasagittal watershed alanı ve bazal ganglion ya da talamusun intensite artışı, fokal parankimal hemoraji ya da iskemik ve periventriküler sentrifugal hipointens alanlar olmak üzere toplam altı lezyon tanımlanmıştır (29), Hipoksik bir olaydan sonra bazal ganglionlarda ortaya çıkan küçük lezyonları çok iyi gösterebildiği rapor edilmiştir (28). Geç dönemde ise serebral atrofi, kortikal atrofi, multikistik ensefalomalazi, PVL, ventrikülomegali, miyelinizasyon gerilikleri gibi lezyonlar tariflenmiştir (1,5,6,17,25).

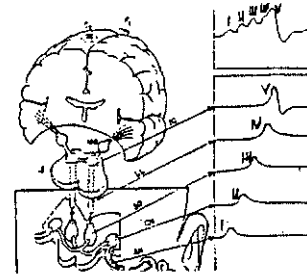
6. HİE'nin biyokimyasal bulguları:

- Beyin omurilik sıvısında (BOS) nöron spesifik enolaz ve miyelin bazik protein artışı (30)
- BOS'da glial fibriler asidik protein artışı (31).
- BOS ve kanda opioid benzeri maddelerin artışı (32)
- Serum kreatin fosfokinaz-BB yükselmesi (33).



Şekil 3. Burst supresyon paterni.

(Swaiman KF. *Pediatric neurology; principles and practice*. Toronto: The CV Mosby Company, 1989: 85).



Sekil 4. BAER modeli.

(Liveson JA, Ma DM. *Laboratory reference for clinical neurophysiology*. Philadelphia: FA Davis Company, 1992: 325).

7. Diğer sistem laboratuvar bulguları:

Renal: üre nitrojen artışı, kreatinin artışı, hematüri, p₂ mikroglobülinüri (2,3),

Kardiyovasküler: kreatinin fosfokinaz-MB artışı, kardiyomegali, elektrokardiyografide ST çökmesi ve T negatifliği (2,3),

Pulmoner: respiratuvar distress sendromu bulguları, akciğer grafisinde mekonyum aspirasyon bulguları (2,3),

Gastrointestinal sistem: gaitada redükten madde pozitifliği, pnömatozis intestinalis bulguları, serum transaminaz glutatyon S-transferaz B, seviyelerinde artış (3,34),

Kas ve yumuşak doku: serum kreatinin fosfokinaz-MM yükselmesi (26),

Metabolik: hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon salgısı, atriyal natriüretik hormon salgısı, serumda ksantin türevleri, laktat, serum laktik dehidrogenaz yükselmesi, kordon eritropoietin düzeyinde artış gibi bulgular beklenir (1,4,26).

TEDAVİ

Hipoksik iskemik ensefalopatinin tedavisi beyin hasarı oluşma riskini azaltmaya yönelik olmalıdır. Antenatal dönemde çeşitli risk faktörlerine sahip gebeler yakın izleme alınmalı ve uygun zaman, uygun yer ve uygun şekilde doğurtulmalıdır. Doğum sırasında pediatrist hekim bulunmalı ve resüsitasyon dahil olmak üzere gerekli girişimler zamanında yapılmalıdır. Postnatal dönemde bebeğin ısı, perfüzyon, ventilasyon, glükoz, kalsiyum ve asit-baz dengesini sağlayan uygun medikal tedaviler ile izleme devam edilmelidir. Beyin dışındaki diğer organ sistemleri de hipoksiden etkilenmişse tedavilerine hemen başlanmalıdır (11).

Beyin hasarı olan hastaların tedavilerinde ana prensip beyin ödemi önlemektir. Bunu sağlamak için niper-ventilasyon, hipotermi, ozmotik diürez, glukokortikoidler ve yüksek doz barbitürat gibi medikal tedaviler önerilmektedir. Glukokortikosteroidler, bu amaçla yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Deneysel çalışmalarda barbitüratların metabolik aktiviteyi azaltması, konvülsiyonu önlemesi ve ödem çözme mekanizmalarıyla beyin hasarlarını azalttığı gösterilmiştir. Barbitürat ve mannitolün oluşmuş hasarları düzeltmediği, ancak yeni oluşacakları önlediği gösterilmiştir (35).

Akut olarak asfiksiye maruz kalmış Infantların %50-70'inde ilk 24 saat içerisinde konvülsiyon oluşmaktadır. Uzamış ve sık tekrarlayan konvülsiyonların yenidoğanlarda beyin gelişimine olumsuz etki yaptığı ve sonraki hayatta epilepsiye neden olduğu görülmüştür. Hipoksi sonucu ortaya çıkan ve konvülsiyonlara neden olabilen hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik bozuklukların tedavisi yapılmalıdır. Durdurulamayan konvülsiyonlar, fenobarbital ya da hidantoin ile kontrol edilmeye çalışılır. Bunların dışında diazepam, lorazepam ya da paraldehid gibi ilaçlar da kullanılabilir (4,11,35).

Deneysel çalışmalarda çeşitli ilaçların HİE'nin beyin hasarlarını önlediği rapor edilmiştir. Bu ilaçlar serbest oksijen radikalleri olarak tarif edilen indometazin ve allopurinol, eksitatör aminoasit antagonistleri olarak bilinen fensiklidin, dekstrometorfan, ketamin ve MK-801, kalsiyum kanal blokerleri olarak tarif edilen flunarizin ve nimodipin olmak üzere üç grupta toplanmaktadır (11,35).

İZLEM

Perinatal HİE'li bebeklerin mortalite ve morbidite riskleri yüksektir (5,6). Hayatta kalan infantların %57.9'unda mental retardasyon, %52.6'sında serebral palsi (spastik quadripleji, spastik atetoid quadripleji, atetoid quadripleji ve hemipleji gibi), %34.2'sinde epilepsi, %28.9'unda görme kaybı ve %10.5'inde sensörinöral sağırılık geliştiği rapor edilmiştir (36). Risk altındaki HİE'li bebeklerin bu sekellerinin erken dönemde saptanması için, yenidoğan döneminden itibaren belirli aralıklarla nörolojik muayene ile birlikte, Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) ve Griffiths mental gelişim skalası gibi testler yapılmalıdır. Basit oluşu nedeniyle yaygın olarak kullanılmakta olan DGTT, nörolojik gelişim gecikmelerini erken saptayan bir tarama testidir. Ankara'nın kentsel kesiminde toplam 1176 sağlıklı çocuk üzerinde revize edilerek Türk toplumuna uyarlanmıştır (37,38).

İlk üç ayda gürültüye, manipülasyonlara ve derin uyarılara aşırı yanıt serebral paisyinin ilk bulgularıdır. Ayrıca hipotonisite, hipertonisite, baş kontrolünün olmaması ve uyku problemleri de bu dönemde dikkati çekebilir. Dördüncü aydan itibaren hidrosefali, mikrosefali, serebral palsi ve mental retardasyon bulguları belirginleşir. Ayrıca objeleri takip edememe ve sesli uyarılara cevapsızlık varsa, görsel uyarılmış potansiyel ve beyin sapı uyarılmış potansiyeli yapılarak duyuşal sekeller ekarte edilmelidir (39,40).

Herhangi bir dönemde serebral palsi ve diğer sekel bulguları saptanırsa, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, fizyoterapist, eğitmen, çocuk psikiyatristi, pediatrik nörolog, kulak ve göz uzmanlarından oluşan bir ekip hastayı uzun süreli izlem ve tedaviye almalıdır (36,39,40). Hastada şiddetli spastisite varsa, fizik tedavi ve rehabilitasyona ek olarak sodyum dantrolen, benzodiazepinler ve baklofen gibi ilaçlar kullanılabilir (40). Ayrıca epilepsi varsa fenobarbital, difenilhidantoin, lorazepam gibi antiepileptikler kullanılır (35).

PROGNOZ

HİE'de, serebral hasarın büyüklüğünü ve lokalizasyonunu zamanında saptamak güç olduğundan prognoz hakkında yorum yapabilmek de zordur. Tanı ve neonatal bakım teknolojilerinin gelişmesi HİE'nin mortalite ve morbiditesini önemli oranda azaltmıştır (1). Mortalitenin %10-22, morbiditenin %21-55 arasında seyrettiği rapor edilmiştir (39).

Günümüzde antepartum dönemde fetüsün akut ve kronik olarak tehlikede olduğunu saptayabilen fetal biofizik testlerin olması erken girişim fırsatını sağlamaktadır (10). Perinatal asfiksi sonucu HİE gelişen hastaları klinik, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve görüntüleme metodlarıyla prognozunu belirlemek mümkündür. HİE'de prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler aşağıda özetlenmiştir:

I.Fetal faktörler:

- Konjenital anomalilerin varlığı
- Fetal nabız değişiklikleri

- Biyofizik profillerin bozulması
- Kafa derisi veya umbilikal kanda şiddetli metabolik asidoz (10)
- II. Apgar skorunun 10-20. dakikalarda 0-3'de kalması (6,8).
- III. Ensefalopatinin
 - Orta veya şiddetli olması,
 - Süresinin 24 saatten fazla olması (39,41).
- IV. Konvülsiyonun
 - Erken başlaması,
 - Tedaviye yanıt vermemesi,
 - Uzun sürmesi (39,41).
- V. Elektrofizyolojik veriler
 - EEG: burst supresyon paterni, voltaj supresyonları, zemin aktivite bozuklukları, PRSW dalgaları (1,11,17,18).
 - BAER: dalga amplitütlerinin basık olması, V/I amplitüt oranının artması (21).
 - Somatosensör uyarılmış potansiyel yanıt yokluğu (11).
- VI. Görüntüleme metodları:
 - USG: parankimal, fokal ya da diffüz periventriküler intraventriküler, parasagittal, bazal hiperekojeniteler, ventrikülomegali, multikistik lezyonlar (17,42).
 - BBT: doku azalması, serebral atrofi (1).
 - MRI: serebral hemisferlerin, parasagittal ve periventriküler alanların hiperintensitesi, bazal ganglion veya talamus lezyonları, miyelinizasyon gecikmeleri, ventrikülomegali (23,25,29,43).
- VII. Biyokimyasal veriler: Ölen veya sekel gelişen bebeklerde aşağıda sıralanan biyokimyasal veriler, sekel gelişmeyen ve kontrol grubu hastalarından anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur;
 - Dördüncü saatte alınan serum kreatin fosfokinaz-BB seviyesi (33),
 - İlk 48 saat içinde alınan serum askorbik asit seviyesi (44),
 - İlk 72 saat içinde alınan BOS nöron spesifik enolaz ve miyelin bazik protein seviyesi (30),
 - İlk 48 saat içinde alınan BOS glial fibriler asidik protein seviyesi (31).
- VIII. Diğer organ tutulumu: Azotemi, kreatinin artışı, idrarda (3-2 mikroglobulin yüksekliği, anormal ekokardiogram, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi (1-3,11).

KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Kleigman RM, Nelson WE, Vaughan III VC. Textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 458-9.
2. Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. AJDC 1989; 143:617-20.
3. Ancel AM, Alix AG, Gaya F, Cabafias F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. J Pediatr 1995; 127:786-93.
4. Küçüköğüt Ş. Yenidoğan ve hastalıkları. Ankara: 19 Mayıs Üniv Feryal Matbaası, 1994: 341-58.
5. Volpe JJ. Neurology of newborn. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 42-53.
6. Hill A, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn. In: Swaiman KF, ed. Pediatric neurology principles and practice. Toronto: CV Mosby Co, 1989: 373-91.
7. Shaywitz BA. Perinatal asphyxia. In: Oskey FA, DeAngelis CD, Feign RD, McMillan JA, Warshaw JB, eds. Principles and practice of pediatrics. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 347-55.
8. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine, disease of the fetus and infant. Toronto: Mosby Year Book, 1992: 703-27.
9. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989: 205.
10. Özdemir i, Altınkaya N. Neonatolojide güncel sorunlar, İstanbul: Cerrahpaşa Neonatoloji 1991; 7-33.
11. Hill A, Volpe JJ. Neurologic disorders. In: Avery GB, Fletcher AM, Mc Donald MG, eds. Neonatology pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 1117-38.
12. Wimberley P, Lou HC, Pedersen H, Hejl M, Friis-Hansen B, Lassen NA. Hypertensive peaks in pathogenesis of intraventricular haemorrhage in the newborn. Abolition by phenobarbitone sedation. Acta Paed Scand 1982; 71:537-42.
13. Nelson KB, Levinton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child 1991; 145:1325-31.
14. Lipper EG, Voorhies TM, Ross G, Vannucci RC, Auld PAM. Early predictors of one-year outcome for infants asphyxiated at birth. Dev Med Child Neurol 1986; 28:303-9.
15. Marrin M, Paes BA. Birth asphyxia: does the Apgar score have diagnostic value? Review Obstet Gynecol 1988; 72:120-3.
16. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33:696-705.
17. Allan WC, Riviello JJ. Perinatal cerebrovascular disease in the neonate; parenchymal ischemic lesions in term and preterm infants. Ped Clin North Am 1992; 39(4):621-50.
18. Novotny EJ, Tharp BR, Coen RW. Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature infant. Neurology 1987; 37:1481-86.
19. Zhang L, Jiang ZD. Development of the brainstem auditory pathway in low birthweight and perinatally asphyxiated children with neurological sequelae. Early Hum Develop 1992; 30:61-73.
20. Liveson JA, Ma DM. Laboratory referenc for clinical neurophysiology. Philadelphia: FA Davis Co, 1992: 325-31.
21. Bradly WG, Daroff RB, Fenichel MG, Morsden CD. Neurology in clinical practice, developmental disorders of the nervous system. Boston: Batterworth Heinemann, 1991:1252.
22. Rollins MK, Morris MC, Evans D, Perlman JM. The role of early MR in the evaluation of the term infant with seizures. AJNR 1994; 15:239-48.
23. Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system; II. Lesions associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 1991; 87(4):431-8.

24. Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system; I. intraventricular and extracerebral lesions. *Pediatrics* 1991; 87(4):421-30.
25. Byrne P, Welch P, Johnson MA, Darrah J, Piper M. Serial magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 1990; 117:694-700.
26. Pasternak JF. Hypoxic-ischemic brain damage in the term infant; lessons from the laboratory. *Ped Clin North Am* 1993; 40(5):1061-72.
27. Barkvich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR* 1995; 16(3):427-38.
28. Wallays C, Feve A, Boudghene F, Fenelon G, Guillard A, Bigot JM. Hypoxic cerebral lesions. *J Neuroradiol* 1995; 22(2):77-85.
29. Baenzlger o, Martin E, Steinlin M, Good M, Largo R, Burger R, et al. Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia: a prospective MRI study. *Neuroradiology* 1993; 35:437-42.
30. Alix AG, Cabanas f, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93:234-40.
31. Blennow M, Hagberg H, Rosengren L. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res* 1995; 37(3):260-4.
32. Lei C, de QP, Juan JL, Jin LQ, Zhang ZZ. Endogenous opioid-like substances in perinatal asphyxia and cerebral injury due to anoxia. *Chinese Medical Journal* 1993; 106(10):783-7.
33. Fernandez F, Verdu A, Quero J, Perez-Higueras A. Serum CPK-BB isoenzyme in the assessment of brain damage in asphyctic term infants. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:914-8.
34. Beckett GJ, Hussey AJ, Laing L, Howie F, Hayes JD, Strange RC, Faulder CG, Hume R. Measurements of glutathione S-transferase B-| in plasma after birth asphyxia: an early indication of hepatocellular damage. *Clinical Chemistry* 1989; 35/6:995-9.
35. Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990; 85(6):961-8.
36. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27:473-84.
37. Epir S, Yalaz K. Urban Turkish children's performance on the Denver developmental screening test. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26:632-43.
38. Elliman AM, Bryan EM, Elliman AD, Palmer P, Dubowitz L. Denver development screening test and preterm infants. *Arch Dis Child* 1985; 60:20-4.
39. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28:671-82.
40. Behrman RE, Kleigman RM, Nelson WE, Vaughan III VC. *Textbook of pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992: 1515-16.
41. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates; perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 1981; 98:112-7.
42. Siegel MJ, Shackelford GD, Perlman JM, Fulling KH. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants: diagnosis evaluated by ultrasound. *Radiology* 1984; 152:395-9.
43. Fujii Y, Konishi Y, Kuriyama M, Maeda M, Salto M, Ishii Y, et al. MRI assessment of myelination patterns in high-risk infants. *Pediatr Neurol* 1993; 9:194-7.
44. Oriot D, Bétrémieux P, Baumann N, Lefrançois C, Le Marec B. CSF ascorbic acid and lactate levels after neonatal asphyxia: preliminary results. *Acta Paediatr* 1992; 81:845-6.