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

PERİNATAL ASFİKSİLİ YENİDOĞANLARDA SERUM BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİ

Tez Araştırmacısı
Dr. Zühal AYBEK BAĞIR

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Naci Ceviz

Uzmanlık Tezi
Erzurum-2010

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **I**
TEŞEKKÜR ..... **IV**
ÖZET ..... **V**
ABSTRACT ..... **VI**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **VII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VIII**
KISALTMALAR ..... **IX**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Asfiksi 2
2.1.1. İnsidans 5
2.1.2. Etiyoloji 5
2.1.3. Patogenez ve Patoloji 7
2.1.4. Perinatal asfikside nörolojik bulgular 10
2.1.5. Tanı 13
2.1.6. Tedavi 16
2.1.6.1. Serbest oksijen radikal inhibitörleri 17
2.1.6.2. Eksitatör aminoasit antagonistleri 17
2.1.6.3. Kalsiyum kanal blokerleri 17
2.1.6.4. Hipotermi 18
2.1.7. Prognoz 18
2.1.8. Perinatal asfikside kardiyak etkilenme 19
2.2. Natriüretik Peptidler 21
2.2.1. Molekül Yapıları 22
2.2.2. Natriüretik peptitlerin fizyolojik etkileri 23
3. MATERYAL ve METOD **26**
3.1. Hasta ve Kontrol grupları 26
3.2. İstatistik Değerlendirmeler 30
4. BULGULAR **31**
4.1. Klinik Bulgular 32

4.2. Elektrokardiyografi Verileri ve Ekokardiyografik Veriler 33
4.3. Biyokimyasal Veriler 36
4.3.1. Hasta ve Kontrol grubunun karşılaştırılması 36
4.3.2. BNP ve diğer parametreler arasında korelasyon 37

5. TARTIŞMA 43
5.1. Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Değerlendirme 44
5.2. Biyokimyasal markerler 51
5.2.1. Troponinler 51
5.2.1.1. Kardiyak Troponin T 51
5.2.1.2. Kardiyak Troponin I 52
5.2.2. KKMB 54
5.2.3. BNP 55
6. SONUÇLAR 58
7. KAYNAKLAR 60

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 09.07.2008 tarih 1 nolu kürsü kurulu kararı ile "Perinatal Asfiksili Yenidoğanlarda Serum Brain Natriüretik Peptid Düzeyi" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Zühal Aybek Bağır tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.02.2009 tarih ve 1 nolu toplantısında 19 karar nosu ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 28.04.2009 tarih ve 3 nolu oturumunda 15 karar nosu ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir**.**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin bu safhasına kadar yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasının her aşamasında katkılarından, bilgi ve deneyiminden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Naci CEVİZ'e, ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU' nun şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, laboratuvar çalışmalarımda yardımlarından dolayı Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, ihtisasım süresince birlikte olduğum ve pek çok şeyi paylaştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, çalışmamda yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar teknisyenlerine ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Maddi manevi her türlü desteği sağlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zühal AYBEK BAĞIR

ÖZET

Perinatal asfiksi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan önemli bir problemdir. Perinatal asfikside kardiyak tutulum önemli mortalite nedenidir. Bu hastalarda kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek üzere klinik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametrelerden yararlanılmaktadır. Bu çalışmada, perinatal asfiksili yenidoğanlarda plazma BNP düzeylerinin kardiyak etkilenmeyi belirlemedeki değerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında perinatal asfiksiye maruz kalmış ve HİE tanısı almış olan, 20 term veya prematüre yenidoğan çalışmaya alındı. Kontrol grubuna doğumdan sonra hiçbir yakınması olmayan 20 term veya prematüre yenidoğan dahil edildi. İki grup doğum şekli, gestasyon yaşı, postnatal yaş ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılabilir özelliklerde idi. Tüm yenidoğanların ilk 24 saat içinde detaylı fizik muayeneleri yapılıp kan numuneleri alındı. Tüm bebeklere 24 saat içinde 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi ve ekokardiyografi yapıldı ve serum kTnI, KKMB ve plazma BNP düzeyleri saptandı. Hastalarda HİE evreleri belirlendi ve hastalar arteryel pH <7.2 olması ve 5. dakika Apgar skoru <7 olması halinde ciddi asfiktik olarak kabul edildi.

Hasta grubunda ortalama serum KKMB ve plazma BNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek değerlerde bulundu. Hem hafif hem de ağır asfiktik hasta grubunda ortalama plazma BNP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek idi. Buna karşın serum kTnI düzeyi tüm asfiksili grupta kontrol grubuna göre benzer iken yalnızca ağır asfiksili hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Plazma BNP düzeylerinin kardiyak etkilenmenin diğer laboratuvar belirteçler ile korele olmadığı saptandı.

Hipoksik iskemik ensefalopati şiddeti arttıkça aynı derecede kardiyak etkilenmenin de artmadığı ve plazma BNP düzeylerinin HİE şiddetinden etkilenmediği saptandı.

Elde edilen sonuçlar plazma BNP değerlerinin perinatal asfiksi tanısında kullanılabileceğine, diğer belirteçler ile korele olmadığına ve perinatal asfikside HİE açısından prognostik olmadığına işaret etmektedir.

ABSTRACT

Perinatal asphyxia is an important problem in the neonatal period, and cardiyak involvement is one of the important reason of mortality. In these patients clinical, electrocardiographic, echocardiographic and some biochemical parameters are used in evaluation of cardiac involvement. In present study the value of plasma BNP levels in in diagnosis of cardiac involvement in newborn infants with perinatal asphyxia.

Twenty newborn infants with perinatal asphyxia and HIE, and 20 comparable normal infants formed the study and control groups, respectively. Two groups were comparable in terms of delivery type, gestational age, postnatal age and birth weight. All patients and control cases were evaluated in the first 24 postnatal hours. Twelve-lead electrocardiography was obtained and echocardiographic evaluation was performed in all infants. Also serum cardiac troponin I, KKMB and plasma BNP levels were measured. Patients with an arterial pH level of <7.2 and Apgar score at 5th minute <7 were accepted as having severe asphyxia.

In study group mean serum KKMB and plasma BNP levels were significantly higher than control group. Mean plasma BNP levels of severe and mild asphyxia groups were significantly higher than control group. However, mean serum kTnI level was similar between study and control groups, and only in severe asphyxia group it was significantly higher than control group. Plasma BNP levels were not corelated with the other predictors of cardiac involvement. Also it was not significantly different between patients with different HIE stages.

Our results suggest that plasma BNP levels can be used in diagnosis of perinatal asphyxia, it is not correlated with the other predictors of cardiac involvement, and it can not be used as a prognostic predictor in terms of HIE.

TABLOLAR DİZİN

Tablo 1. Apgar skorlaması 3

Tablo 2. Hipoksik iskemik ensefalopati klinik evrelemesi (Sarnat&Sarnat'ın sınıflandırması) 12

Tablo 3. Difüz hipoksik – iskemik yaralanmada yaralanma paternleri..... 16

Tablo 4. ANP ile BNP'nin klinik özellikleri..... 23

Tablo 5. BNP ve NT-proBNP'yi ayıran Özellikler..... 25

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri..... 31

Tablo 7. Perinatal asfiksili yenidoğanlarda tanımlanabilen etyolojik nedenler 32

Tablo 8. Hasta ve kontrol grupların Apgar skorları yönünden karşılaştırılması 32

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarında vital bulguların karşılaştırılması..... 33

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının kardiyak tutuluma işaret edebilen parametreler yönünden karşılaştırılması 34

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek ekokardiyografik parametreler yönünden karşılaştırılması 35

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması 36

Tablo 13. Asfiktik hastalarda plazma brain natriüretik peptid düzeyleri ile klinik ve ekokardiyografik parametreler ve kardiyak enzim düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirilmesi 37

Tablo 14. Değişik HİE evrelerinde olan hastalar arasında laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması 38

Tablo 15. Hafif ve ciddi asfiksisi olan hastalar ile kontrol grubu arasında kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek parametrelerin karşılaştırılması 39

Tablo 16. Ciddi asfiktik hasta grubunda plazma BNP düzeyleri ile diğer parametreler arasında korelasyon değerlendirilmesi..... 40

Tablo 17. İnotropik destek ihtiyacı ile kardiyak göstergeler arasındaki ilişki 41

Tablo 18. Kardiyak tutulum varlığı ile kardiyak göstergeler arasındaki ilişki..... 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. BNP ve NT-proBNP'nin sentezi-aminoasit yapısı..... 24
Şekil 2. Dopler zaman intervalleri. MPİ (Tei indeks) 29

KISALTMALAR

KK	Kreatin kinaz
KKMB	Kreatin kinaz miyokard izoenzimi
kTn I	Kardiyak troponin I
kTnT	Kardiak troponin T
BNP	Brain natriüretik peptid
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
ADH	Antidiüretik hormon
EEG	Elektroensefalografi
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
BOS	Beyin omurilik sıvısı
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
MPİ	Miyokard performans indeksi
A	Diyastolik geç doluş akımı
E	Diastolik erken doluş akımı
ANP	Atrial/A tipi natriüretik peptid
CNP	C tipi natriüretik peptid
DNP	D tipi natriüretik peptid
NT-ProBNP	N terminal Pro BNP
EKG	Elektrokardiyografi
SVÇd	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVÇs	Sol ventrikül sistol sonu çapı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
KF	Kısalma fraksiyonu
İKZ	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
İRZ	İzovolümik relaksasyon zamanı
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
S/S	Sezeryan

NSVY	Normal spontan vajinal yol
Ort	Ortalama
SD	Standart deviasyon
PDA	Patent duktus arteriosus
TY	Triküspid yetersizlik
AY	Aort yetersizliği
MY	Mitral yetersizlik
SVADKd	Sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlığı
SağVTei	Sağ ventrikül Tei indexi
SolVTei	Sol ventrikül Tei indexi
IVSd	İnterventrikül septum diyastolik kalınlığı
Ao. Vmax	Aortik maksimum akım hızı
Pul. Vmax	Pulmoner maksimum akım hızı
MDT	Mitral deselerasyon zamanı
TDT	Triküspid deselerasyon zamanı
LA/AO	Sol atriyum/aorta
Apgar 1	1. dakika apgar skoru
Apgar 5	5. dakika apgar skoru
Apgar 10	10. dakika apgar skoru
KKY	Konjestif kalp yetersizliği

1. GİRİŞ

Perinatal asfiksi, yenidoğan bebeklerin önemli sorunlarından olup başlıca beyin, kalp, böbrekler olmak üzere tüm organ ve dokuları etkilemektedir. Perinatal asfiksi, hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü bir süreç olup; anne, fetus ve plesantadan oluşan biyolojik ünitenin fonksiyonlarının veya postpartum pulmoner gaz değişiminin bozukluğuna bağlı olarak fetus ve yenidoğanda hipoksemi, hiperkapni ve asidozun oluşmasıdır **(**1).

Yenidoğan bebeklerde ortaya çıkan klinik bulgular kan akımında ortaya çıkan değişikliklere bağlı olmakta, birçok organda hipoksik iskemik zedelenme görülmektedir. Örneğin; böbrek (kan üre azotu ve kreatininde yükselme, hematüri), karaciğer (serum transaminazlarında yükselme), kas ve yumuşak doku (kreatinin fosfokinazda artma), akciğer (persistan pulmoner hipertansiyon) veya kalp yetersizliği (kardiyomegali, sistemik hipotansiyon) görülmektedir (1).

Perinatal asfiksili yenidoğanlarda kardiyak etkilenmenin varlığı ve derecesini belirlemek için değişik klinik ve laboratuvar parametreler kullanılmaktadır. Bu amaçla serum kreatin kinaz (KK), kreatin kinaz miyokard izoenzimi (KKMB), kardiyak troponin I (kTnI), kardiyak troponin T (kTnT) analizleri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmeler sıkça kullanılan parametrelerdir (2).

Brain natriüretik peptid (BNP), kalbin etkilendiği değişik hastalıklarda plazma düzeyi yükseldiği bilinen önemli bir moleküldür.

Bu çalışmada plazma BNP düzeylerinin perinatal asfiksili yenidoğanlarda kardiyak etkilenmeyi belirlemedeki değerinin ve diğer parametrelerle korelasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

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

İskemi, sistemik hipotansiyon, kardiak arrest veya oklüziv vasküler hastalıklar nedeni ile organ ve hücrelere yeterli kan akımının sağlanamaması ile ortaya çıkan tablodur (3).

2.1. Asfiksi

Asfiksi latincede nabızsızlık anlamına gelip, hem iskemi hem de hipoksi sonucunda veya bunların birlikteliği sonucunda oluşmaktadır (4). Pulmoner veya plasental gaz değişiminin bozulması, hipoksi- iskemi ve bunların yarattığı patofizyoloji sonucu gelişen yenidoğanda hiperkapni, asidoz ve klinik depresyon tablosu olarak özetlenebilir. Doğaldır ki tek hipoksemi ve tek iskemi daha hafif seyredebilir. Bu ikisinin birlikteliği daha kötü sonuçlar yaratabilir.

Asfiksi doğum öncesi ve doğum sırasında fetoplasental gaz değişiminin veya doğum sonrasında pulmoner gaz değişiminin yetersiz kalması ile oluşabilmektedir.

1994 yılında Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji tarafından akut asfiksinin tanısı için dört kriter belirlenmiştir.

1) Umblikal kordon arteriyel kan pH'sının $\leq$7.0 olması

2) Birinci dakika Apgar skorunun 5 dakikadan uzun sürede $\leq$3 olması

3) Neonatal dönemde nörolojik belirtilerin bulunması (Hipoksik iskemik ensefalopati bulguları)

4) Multiorgan disfonksiyonu (kardiyovasküler, gastrointestinal, hematolojik, pulmoner veya renal sistemde)

Her ne kadar yukarıdaki kriterler belirlenmiş ise de bu 4 kriterin hepsini bulunduran olgular az sayıdadır. Bu kriterlerden en az 2'sinin bulunması tanı için yeterli kabul edilir (5). Korst ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yukarıdaki kriterlerin

hepsini kapsayan %21, üç kriteri bulunduran %51, iki kriteri bulunduran %81 bebek tanımlamışlardır (6).

Doğumda asfiksinin şiddetinin değerlendirilmesinde Apgar skoru, asit baz durumu ve bebeğin nörolojik bulguları kullanılmaktadır.

Apgar skoru doğum odasında yenidoğanın değerlendirilmesinde kullanılan pratik bir yöntemdir. Doğumdan sonra belirlenen zamanlarda ve klasik olarak birinci, beşinci ve onuncu dakikalarda objektif olarak bebeğin durumunu belirlemek için kullanılır. Virginia Apgar tarafından 1953 yılında beş bulguya bağlı olarak bebeğin durumunu belirlemek için önerilmiştir (Tablo 1). Bu değerlendirme Apgar skoru olarak bilinir ve her bir bulgu için sıfır, bir veya iki puan verilir. Apgar skoru birinci dakikaya kadar belirlenemediğinden, yeniden canlandırma için tek belirleyici olarak kullanılmamalıdır. Asfiktik olay intrauterin dönemde başlarsa veya yenidoğan yeterli kalp hızını sağlayacak ventilasyon sağlayamaz ise doğumdan sonra mümkün olduğu kadar kısa sürede yeniden canlandırma işlemine başlanmalıdır.

Yeniden canlandırma için birinci dakikaya kadar beklemek, ciddi olarak asfiktik bebekte kalıcı hasar olasılığını artırır. Değerlendirmede birinci dakika Apgar skoru değil, bebeğin solunum aktivitesi, kalp hızı ve deri rengi yeniden canlandırma için yol gösterici olmalıdır (5).

Tablo 1. Apgar skorlaması

Bulgu	**0 puan**	**1 puan**	**2 puan**
Kalp Hızı	Yok	Yavaş < 100/dk	> 100/dk
Solunum Eforu	Yok	Düzensiz, zayıf ağlama	Düzenli, kuvvetli ağlama
Kas Tonusu	Yok	Üst ekstremitelerin fleksiyonu	İyi aktif hareket
Refleks Uyarısı	Cevap yok	Yüz buruşturmak	Öksürük veya hapşırma
Deri Rengi	Santral siyanoz	Periferik siyanoz	Pembe

Apgar puanı 8–10 arası sağlıklı bir yenidoğan bebekte cilt pembe, ağlama kuvvetlidir.

Apgar skorunun dört veya altında olması ağır etkilenme işaretidir. Renk gri, soluk, kaslar gevşektir ve kalp hızında yavaşlama vardır.

Beşinci dakikada tekrarlanan Apgar değerlendirilmesi ile prognoz, birinci dakikadakine kıyasla daha güvenilirdir. İkinci değerlendirmede Apgar puanında yükselme, genellikle prognozun iyi olacağını gösterir. Düşük Apgar skoru tek başına fetal hipoksi ve asidozu göstermez. Skor normal olmasına karşın nörolojik hasar gelişebilir. Özellikle doğum sonrası beşinci dakika Apgar skoru 0-3 arası olanların, 7-10 arası olanlara göre daha sık ensefalopati geliştirdiği bulunmuştur (7).

Apgar skoru ile beraber arteriyel pH değerlendirilmesi yenidoğan dönem ölümlerinin tespiti için önemlidir. Apgar skoru beşinci dakikada 0-3 arası ve arteriyel pH < 7.0 olan yenidoğanlarda ölüm riski artmıştır (8).

Asfiksi perinatal bir olaydır. Asfiksiyel yaralanmaların hangi dönemde daha sık olduğuna dair çeşitli kaynaklarda farklı sayılar verilmekle beraber vakaların %90'ında doğum eyleminden önce (antepartum) ve doğum eylemi sırasında (intrapartum), %10 vakada ise doğum sonrasında (postpartum) geliştiği kabul edilmektedir (9).

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

Asfiksi sırasında ön planda iki basamaklı bir gelişim olur. Önce oksijen azalması serebral kan akımını ve otoregülasyonu etkiler, sonra da metabolik asidoz gelişir. Kaba olarak özetlenen bu durum HİE'nin temelini oluşturur.

Hipoksik İskemik Ensefalopati, santral sinir sistemi hücrelerinde ani hasara yol açarak neonatal ölüm veya sonrasında serebral palsi veya gelişme geriliği ile sonuçlanabilir. Günümüzde obstetrik ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen, belirgin intrapartum asfiksiyi takiben gelişen akut neonatal ensefalopati halen en önemli

akut ve kronik morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle HİE'li bebekleri erken dönemde tanımak ve erken tedaviye başlamak gelişebilecek komplikasyonları önlemede çok önemlidir.

2.1.1. İnsidans

Asfiksinin insidansı genellikle doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile değişmekle birlikte, çesitli kaynaklarda her yüz doğumda 1–1.5 olarak bildirilmiştir (10). Gestasyon yaşı 36 haftadan küçük bebeklerin %9'unda, 36 haftadan büyüklerin ise %0.2-0.9'unda görüldüğü bildirilmiştir (11). Diyabetik anne bebeklerinde insidans yüksektir. İntrauterin büyüme geriliği ve makad doğumu olan veya postmatür bebeklerde de insidans artmıştır (12).

Genel olarak bakıldığında her 1000 canlı doğumda 1-2 HİE geliştiği ve 0.3/1000 canlı doğumda nörolojik sekel görüldüğü bildirilmiştir (13).

Ülkemizde HİE insidansı için veriler yetersiz olup ancak tek merkez için bildirilen değerler vardır. Bu çalışmalarda oranlar %1.3-14.2 arasında değişmektedir (14).

2.1.2. Etiyoloji

Yenidoğan döneminde en sık HİE nedeni olabilecek durumlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1- Anneye bağlı nedenler:

- Toksemi (eklampsi)
- Diyabetes mellitus
- İlaç, alkol, narkotik madde bağımlılığı
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Enfeksiyon hastalıkları
- Kollajen doku hastalıkları
- Servikal yetmezlik
- Sık gebelik

- Yaşlı primiparite

- Epilepsi

2- Doğuma bağlı nedenler (intra-peripartum):

- Plasenta dekolmanı

- Plasenta previa

- Umblikal kordon prolapsusu

- Hidroamniyos

- Çoğul gebelik

- Erken memran rüptürü

- Uzamış doğum

- Mekonyum ile boyalı amniyon sıvısı

- Anormal prezentasyon

- Alet kullanılarak yaptırılan zor doğumlar (forseps vb.)

- İntrauterin büyüme geriliği

3- Yenidoğana bağlı nedenler:

- Prematürite

- Solunum sıkıntısı

- Kardiyopulmoner anomaliler

- Enfeksiyon hastalıkları

- Hemolitik hastalıklar

- Sepsis

- Konjenital anomaliler

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, yenidoğan ünitesine gelen hastaların %11'i perinatal asfiksi tanısı almış olup etyolojisinde en fazla gebelik toksemisi (%26.7), antepartum kanama (%25.3) ve mekonyumlu amnion mayi (%14.6) olduğu tespit

edilmiştir. Perinatal asfiksili term bebeklerin %42.6'sı Sarnat&Sarnat kriterlerine göre Evre 1, %41.8'si Evre 2, %16'sı Evre 3 olarak değerlendirilmiştir (15).

Normal sorunsuz bir doğumda her yenidoğan uterus kasılmaları ile bir süre hafif hipokside kalır. Ancak sağlıklı bir fetüs bunu çok kolay tolere eder. Fetal hipoksi, muhtemelen annede şu altı temel mekanizma sonucunda ortaya çıkar (10,16,17).

1) Annede konjenital kalp hastalığının bulunması, solunum yetmezliği, karbonmonoksit zehirlenmesi veya anestezi esnasındaki hipoventilasyon sonucunda anne kanında oksijen saturasyonunun düşmesi.

2) Akut kan kaybı, spinal anestezi veya büyümüş uterusun vena cava ve aortaya basısına bağlı annede düşük kan basıncının varlığı.

3) Fazla miktarda verilen oksitosine bağlı gelişen uterus tetanisi sonucunda uterusta yeterli kan akımını sağlayabilecek sürede gevşemesinin olmaması.

4) Plasentanın erken ayrılması.

5) Fetüs için gerekli kan akımının sağlandığı umblikal kordonun doğum esnasında sarkması sonucu basıya maruz kalması.

6) Toksemi veya postmatüriteye bağlı plasental yetmezlik.

2.1.3. Patogenez ve Patoloji

Çocuk ve erişkinde hipoksi kısa sürede önemli beyin hasarına yol açmasına karşın yenidoğanlarda durum daha farklı seyreder. Yenidoğan beyni hipoksiye daha dirençli olduğundan hasar gelişme süreci uzamaktadır (18).

Hipoksik iskemik ensefalopatide oluşan patoloji, kronik fetal hipoksi ve doğum sonrası akut hipoksi birlikteliğine bağlıdır, bu da gebelik yaşı ile ilişkilidir (9).

Genelde zamanında doğmuş yenidoğanlarda gözlenen hipoksi ve iskemide serebral korteks, hipokampus, bazal ganglionlar, talamus ve serebral hemisferleri içine alan beyin gri maddesi etkilenmektedir (19).

Prematüre bebeklerde başlıca beyin hemisferlerini içine alan beyaz cevher etkilenir. Periventriküler lökomalazi özellikle lateral ventriküllerin dorsal ve laterallerinde serebral beyaz cevherin hipoksik iskemik nekrozu şeklinde tanımlanır.

Periventriküler lökomalazi haricinde bazal ganglionlarda status marmaratus ve intraventrikuler kanama da gözlenmiştir (9).

Hipoksi, uteroplasental kan akımının durması veya göbek kordonunun ani basısı sırasında plasental perfüzyon bozulduğunda ortaya çıkmaktadır. Hipoksi sırasında fetus kalp, beyin, adrenaller gibi hayati organları korumak ve aşırı oksijen tüketimini azaltmak için bir takım adaptasyon mekanizmaları geliştirmiştir.

İlk önce adrenerjik sistem faaliyeti arttırılmak suretiyle özellikle beyin, kalp gibi önemli organlara giden kan akımı arttırılırken, böbreklere, gastrointestinal sisteme, karaciğere, kasa, deriye gidecek kan miktarı azaltılır. Hipoksi ile vagal uyarı sonucunda bradikardi ve sistemik hipotansiyon da gelişir ancak sistemik hipotansiyona rağmen beyin kendi dolaşımını belli bir düzeyde tutmaya çalışır. Erken dönemde gama amino bütirikasit, glisin gibi inhibitör mediatörler salınarak, uyarılmış hücreler ve elektiriksel aktivite baskılanıp, oksijen tüketimi ve metabolizma azaltılmaya çalışılır (20,21). Özellikle hipoksiden sonraki ilk 6-24 saat çok önemlidir ve bundan sonra ilerleyen serebral hasar safhasına geçilir. Hipoksinin devam etmesi sonucunda oksijen miktarının da yetersiz kalmasıyla anaerobik metabolizma çalışır. Laktat yapımı artar, metabolik asidoz gelişir. Yüksek enerjili fosfat depoları ve ATP tükenmeye başlar, iyon pompalarının ve kalsiyumun hücreye giriş çıkışı bozulur ve hücre içinde sodyum, kalsiyum ve beraberinde su birikerek sitotoksik ödem gelişir. Akson terminallerinden eksitatör nörotransmitterler salgılanmaya başlar. Uyarıcı nörotransmitter olan glutamat ve aspartat ile postsinaptik nöronlara kalsiyum ve sodyum girişi giderek artar. Bu iki esansiyel aminoasit beraberinde subtipleri olan reseptörleri de uyararak iyon kanallarının daha çok açılmasına katkıda bulunup, hücre ölümünü kolaylaştırmaktadır.

Asfiksi sırasında uyarıcı olan bu aminoasitlerin, özellikle beynin korteks ve bazal ganglionlarında daha fazla serbest kaldıkları gözlenmiştir (20,21).

Sitoplâzma içinde membran fosfolipid döngüsünün artmasına bağlı olarak hücrede serbest yağ asitleri birikir. Biriken bu yağ asitleri, prostaglandinler, ksantin ve ürik asit sentezinden açığa çıkan ve mitokondri kökenli serbest oksijen radikalleri ile oksidasyona uğramaktadır. Benzer şekilde hücre içindeki kalsiyum da toksik etki ile bazı nöronlarda nitrik oksit salınımına neden olmaktadır. Böylece hücresel enerji azalması, asidoz, glutamat salınımı, intrasellüler kalsiyum birikimi, lipid

peroksidasyonu ve nitrik oksit toksisitesi ile hücre ölümü meydana gelir. Bu olaylar daha çok kronik hipoksi durumlarında ortaya çıkmaktadır. Hipoksik durum ortadan çabuk kalkarsa olay geriye dönüşümlüdür. Hipoksi devam ettikçe belirgin mitokondrial hasar oluşmaktadır. Hipoksiden yaklaşık 1-4 saat sonra etkilenen bölgelere inflamatuar mediatörler gelmeye başlayacaktır. Bunlar IL–1, IL–6, TNF alfa gibi mediatörlerdir. Ancak bu sitokinlerin hücre yıkıcı etkilerinin yanında koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Hipoksi ve iskemiden sonraki hücre ölümü ya nekroz ya da apopitoz şeklinde olmaktadır. Başlangıçtaki hipoksik olayın şiddeti fazla ise hücreler nekroza gitmekte, şiddeti daha az ise hücreler de apopitozis görülmektedir (22).

Perinatal asfikside morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli olay beynin etkilenmesidir. Bu durum karşımıza klinik olarak, HİE olarak çıkmaktadır. Hastalarda santral sinir sistemi dışında başka organ fonksiyonlarında da bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Etkilenen organlar ve hastalıkları,

1) Kalp: Kalp yetersizliği, miyokardial iskemi, hipotansiyon, hipoksik miyopati,

2) Akciğerler: Persistan pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama, respiratuar distres sendromu, aspirasyon pnömonisi,

3) Böbrekler: Akut tübüler ve kortikal nekroz, miyoglobinüri, hematüri, sıvı elektrolit imbalansı,

4) Gastrointestinal sistem: Hepatik disfonksiyon, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit,

5) Adrenaller: Kanama

6) Hematolojik: Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

7) Endokrin ve metabolizma: Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanması, asidoz, hiperpotasemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipoglisemi, hipotermidir (20).

Hastaların yaklaşık %30-40'ında en az iki organ tutulumu olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada perinatal asfiksiye maruz kalan vakalarda beyin hasarının yanında olguların %40'ında böbreklerde, %25'inde gastrointestinal sistemde, %20'sinde kardiovasküler sistemde, %30'unda pulmoner sistemde hasar olduğu görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada da olguların %82'inde bir veya birden fazla organ tutulumu mevcut olup miyokardiyal etkilenmenin %29 oranında bulunduğu belirtilmiştir (23). Bu çalışmada mortalite %22 olarak belirlenmiş olup en sık ölüm sebebi de persistan pulmoner hipertansiyon olarak saptanmıştır (23).

2.1.4. Perinatal asfikside nörolojik bulgular

Perinatal asfiksinin en korkulan sonucu HİE'dir.

Metabolizma için gerekli olan substratın ve bunu metabolize edilecek oksijenin yokluğu ile laktik asit birikimi, toksik nörotransmitterlerin salınımı, iskemi ve nörolojik etkilenme meydana gelmektedir (4).

Perinatal asfiksi kronik-kısmi veya akut-tam asfiksi seklinde iki ayrı tablo halinde ortaya çıkmaktadır. Bu iki durum birbirinden klinik ve patolojik özellikler ile ayırd edilmektedir (4). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hipoksik olay bir saat veya daha fazla sürüyorsa kronik kısmi asfiksiden söz edilmektedir. Fetus kalp ve beyin gibi hayati organları korumak ve oksijen kullanımını azaltmak için bir dizi adaptasyon mekanizması geliştirmiştir. Olayın ilerlemesiyle asidoz gelisir ve bu mekanizmaların yetersiz kalmasıyla beyne giden kan akımı giderek bozulur.

Kronik kısmi asfikside serebral hemisferlere giden kan akımında belirgin azalma olurken, bazal metabolizmanın en fazla olduğu talamus, beyin sapı ve serebellum korunmaya çalışılmaktadır. Bu durumda serebral hemisferler ve özellikle perfüzyonun en uç noktaları olan parasagital korteks ve bunun altındaki beyaz cevher hipoksemiden etkilenmeye başlar, küçük enfarktlar ve lokal konvülziyon odakları gelişir. Olayın daha da ilerlemesiyle bütün serebral hemisferleri etkileyen infarkt alanları ortaya çıkmaktadır (4,20).

Akut tam asfiksi 10 dakika gibi kısa bir süre içinde plasental akımın bozulmasıdır. Olay hızlı geliştiği için intraserebral kan dolaşımının yeniden düzenlenmesi, yeni şantların oluşması yetersizdir. Buna bağlı olarak hipoksik zedelenme bulguları metabolik aktivitenin fazla, enerji depolarının az olduğu yerlerde daha fazla görülür. Talamus ve beyin sapı nükleusları belirgin derecede etkilenirken, serebral hemisferler daha iyi korunur ve beyin ödemi görülmez. Asfiksi on dakikadan daha kısa sürerse beyin zedelenmesi bulguları tamamen düzelebilir ve asfiksi bulguları

geri dönebilir. On-yirmibeş dakika kadar uzun sürerse talamus ve beyin sapı nükleuslarında ağır zedelenme görülebilir, yirmibeş dakikadan uzun süren durumlarda ise ağır kardiyak zedelenme bulguları da olduğundan geri dönüşümsüz vasküler kollaps gelişebilir.

Nörolojik bulgular hipoksik iskemik zedelenmenin derecesine, süresine ve etkilenme yerine bağlıdır. Belirgin etkilenmiş bebekler doğduklarında resüsitasyon gerektirecek kadar deprese ve bradikardiktirler. İlk 12 saatlik sessiz dönemden sonra konvülziyonlar ortaya çıkar. 24-48. saatlerinde beyin ödemi görülür. Beyin sapı disfonksiyon bulguları 24 saatten sonra ortaya çıkar. Sabit pupiller, okülosefalik refleksinin ve kornea refleksinin yokluğu (pons zedelenmesi), dilde fasikülasyonlar (medulla spinalis zedelenmesi) görülebilir. Beslenme ve yutma bozuklukları, sekresyonlar büyük sorun teşkil etmektedir. Aşırı sekresyonlardan dolayı entübasyon bile gerekebilir (24). Hipoksik iskemik ensefalopatide Sarnat&Sarnat'ın önerdiği evreleme 1976 yılında bütün dünyada kullanılmaya başlanmıştır. Evre 1 hafif, Evre 2 orta, Evre 3 ağır beyin etkilenmesinin sonucudur (Tablo 2) (25).

Tablo 2. Hipoksik iskemik ensefalopati klinik evrelemesi (Sarnat**&**Sarnat'ın sınıflandırması) (25)

	EVRE 1	**EVRE 2**	**EVRE 3**
Şuur durumu	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Nöromusküler kontrol	Aşırı hassas	Spontan harekette bozulma	Spontan hareket yokluğu
Kas tonusu	Normal	Hipertonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Derin tendon refleksleri	Belirgin	Belirgin	Azalmış
Yakalama refleksi	Canlı	Canlı	Azalmış
Emme refleksi	Zayıf	Zayıf, yok	Yok
Moro refleksi	Güçlü	Zayıf	Yok
Okülovestibüler refleks	Normal	Hiperaktif	Zayıf, yok
Tonik boyun refleksi	Yüzeyel	Güçlü	Yok
Otonomik fonksiyon	Sempatik	Parasempatik	Deprese
Pupiller	Midriatik	Miyotik	Değişken
Kalp hızı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Sekresyon	Artmış	Azalmış	Değişken
Gastrik motilite	Normal	Az artmış	Değişken
Konvülziyon	Yok	Sık	Nadir
EEG bulguları	Normal	Erken düşük voltaj, epileptik aktivite	Erken peryodik, burst supresyon
Devam süresi	24 saatten kısa	2-4 gün	Günler, haftalar

Hipoksik iskemik ensefalopatiden sonra oluşabilecek komplikasyonların şiddetini önceden belirlemek zordur. Ancak doğumdan sonra ilk 20-30 dakika içinde solunumun olmaması mortalite ile yakın ilişkilidir. Konvülziyonların varlığı endişe verici bir bulgudur. Anormal klinik ve nörolojik bulgular 7-10 günden daha fazla devam ediyorsa prognozun kötü, sekel ihtimalinin yüksek olacağını göstermektedir (20).

2.1.5. Tanı

Ensefalopatili term bebeklerin yaklaşık olarak % 15-20'sinde serebral palsi, gelişim geriliği, mental retardasyon ve vizüel etkilenme gibi nörolojik sekel kalmaktadır. Bu nedenle HİE'de akut iskeminin erken tanısı kalıcı beyin hasarının en aza indirgenmesi ve hastalığın önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Birçok çalışma asfiktik yenidoğanların tedavisini bulmaya ve önlemeye yönelik olarak yapılmaktadır. Bu nedenle bu hastaların erken dönemde tanınması hayati olabilecek beyin hasarlanmasının önlenmesi açısından çok önemlidir.

Tanı temel olarak detaylı hikâye ve fizik muayeneye dayanır. Asfiksinin tanısında altın standart erken postnatal dönemde bebeğin klinik nörolojik durumunun değerlendirilmesidir. Erken ve doğru tanının elde edilmesi için birçok laboratuvar ve görüntüleme yöntemi denenmiştir.

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

Tanı temel olarak detaylı hikâye ve fizik muayeneye dayanır. Gebelik ve doğumun seyri ve komplikasyonları, fetal kalp monitorizasyonu sonuçları, fetusun kan gazı sonuçları, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı ve plasentanın incelenmesi tanıda değerli ipuçları verir.

Asfiksinin tanısında altın standart yenidoğanın ayrıntılı nörolojik muayenesinin yapılmasıdır. Günümüzde postasfiksik HİE tanısının konulmasında Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar koleji tarafından klinik ve laboratuvar bulgularından faydalanılarak bazı kriterler belirlenmiştir (26).

A-Asağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması:

1) 5. dakika Apgar skorunun 5 veya altında olması.

2) Kord kanından veya doğumdan hemen sonra (en geç bir saat içinde) bakılan arteriyel kan gazında pH<7 ve baz açığının ≥16 mmol/L olması.

3) Solunum başlamasında gecikme. (5 dakika içinde başlamaması)

B-Doğumdan hemen sonra mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması.

C-Yenidoğanlarda klinik olarak ensefalopati bulgularının gözlenmesi. (letarji, stupor, hipotoni, solunum düzensizliği, konvülziyon)

D-Erken dönem multiorgan tutulumunun varlığı (en az bir kriter olmalı):

1) Böbrek: Anüri veya oligürinin (<1 ml/kg/saat) 24 saatten daha uzun sürmesi, postnatal serum kreatinin değerinin giderek artış göstermesi.

2) Kardiyovasküler: Yaşa göre normal arter kan basıncını sağlamak için 24 saatten daha uzun süren inotropik ajan kullanımını gerektiren hipotansiyon veya ritim düzensizliğinin olması.

3) Pulmoner: Doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde %40'ın üzerinde oksijen verilmesini gerektiren ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması.

4) Hepatik: Doğumdan sonraki bir hafta içinde bakılan aspartat aminotransferazın (AST) >100 IU/L ve alanin amino transferazın (ALT) >100 IU/L olması.

Asfiksi sadece beyini değil aynı zamanda tüm organ ve sistemleri de etkilediği için; hipokalsemi ve hipoglisemi gibi metabolik bozukluklar, miyokardiyal iskemiye bağlı kardiyak fonksiyon bozuklukları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, gastrointestinal sistemde hemoraji ve ülser, DİK gibi etkilenmeler de araştırılmalıdır. Bunun için, kordon veya arter kanında pH, serum elektrolitleri, kan şekeri, kan üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, kanama-pıhtılasma zamanı, kardiyak enzimler, beyin omurilik sıvısında protein ve şeker ile laktat ve pirüvat bakılmalıdır. Kreatin fosfokinaz izoenziminin kan/beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu oranının artmış olması hem tanısal hem de prognoz açısından önemli bulunmuştur (27).

Beyin omirilik sıvısı muayenesi; HİE'yi taklit edebilecek intrakranial basınç artışı, erken menenjit gibi asfiksinin klinik özelliklerini taklit edebilecek durumların ayırıcı tanısını sağlar (28).

Elektroensefalografi: Hipoksik iskemik ensefalopatinin ağırlık derecesini gösterebilen elektrofizyolojik bir yöntemdir. Frekans ve amplitüd değerlendirmesi prognoz yönünden de bilgi verir. İzoelektrisite ağır bir tablo ya da beyin ölümü belirtisidir (28).

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

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

İlk kullanılan yöntemlerden biri olan kranial USG'de iskemik alanların hiperekojen olarak izlendiği bulunmuştur. Bazal ganglion, talamus lezyonları, hemoraji, hidrosefali serebral apse, periventriküler lökomalazi, beyin ödemi, fokal ve multifokal iskemik beyin hasarı USG ile belirlenebilir (28).

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

Kranial MRG: Hipoksik iskemik term bebeklerde beyin lezyonlarına sık olarak rastlanılmaktadır. Kranial MRG yenidoğanda hipoksik iskemik hasarın tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir. Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu saptanabilir.

Kranial USG ve BBT ile periventriküler lökomalazi, germinal matriks kanaması, hidrosefali gösterilebilirken, kranial MRG daha sensitif olarak beyin yaralanmasını gösterebilmektedir. Ancak pahalı oluşu ve her yerde bulunmayışı nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır.

Term infantlarda hafif veya orta derecede asfiksiyel etkilenme serebral kortekste özellikle de intervasküler sınır zonda (beyaz ve gri cevheri ayıran zon) yaralanmaya yol açmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopatide MRG'da görülen etkilenme alanlarına göre asfiksi derecesi hafif ve orta derecede etkilenme ile ağır etkilenme olarak ikiye

ayrılmaktadır. Ağır etkilenmede temel olarak lateral talamus, posterior putamen, hipokampus ve kortikospinal traktus tutulmaktadır. Parasagital etkilenme durumunda da hafif veya orta dereceli hipoksik-iskemiden bahsedilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Difüz hipoksik – iskemik yaralanmada yaralanma paternleri

Yaş	Hafif, Orta dereceli hipoksi	Ağır hipoksi
Term yenidoğan	Parasagital etkilenme	Beyin sapı, ventral serebellar vermis, talamus, bazal ganglionlar ve perirolandik korteks yaralanması

2.1.6. Tedavi

Asfiksili fetus ve yenidoğanın yönetimi obstetrik ve neonatal bakım gerektirir. İlk obstetrik muayenede fetal kalp hızı, asit baz dengesi ve biyofiziksel anomaliler kayıt edilir. Fetal kalp hızı ve biyofiziksel anomaliler, fetal asidoz, doğumda düşük Apgar skoru, yenidoğanın ölüm ve nörolojik bozuklukları ile yakın ilişki gösterir.

Asfiksili yenidoğanda medikal tedavide amaç yeterli santral sinir sistemi fonksiyonları ve sistemik homeostazisin devam ettirilmesidir. Tedavide okijen sağlanması, kan şekeri kontrolü, ventilasyon temini, perfüzyonun sağlanması ve konvülziyonların durdurulması amaçlanır. Nörolojik hasarın önlenmesi için kan PO2, asit baz düzeyleri ve ısı dengesi kontrol altına alınmalıdır. Doku hasarını ve beyin ödemini önlemek için çok çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur.

Doğumdan sonraki ilk dakikalarda uygulanan yeniden canlandırma işlemi etkin ve uygun bir biçimde olmalı, yeterli ventilasyonu ve perfüzyonu sağlamalıdır.

Doğumdan hemen sonra oksijen sağlanması ilk yapılacak işlemdir. Yeterli oksijen ile beraber hasta yoğun bakım şartlarında, küvöz icinde yakından takip edilebileceği bir yere alınmalıdır. Oksijen verilme süresi ve miktarı kontrol edilmelidir. Ayrıca karbondioksit fazlalığının metabolik yönden asidoz ve vasküler yönden de beyin kan akım hızını azaltarak iskemiye yol açtığı bilinmelidir (29).

Hastada, hiperviskositeyi ve arteriyel kan basıncı düzeyini kontrol etmek, kanamaya yol açabilecek hipertansiyonu önlemek ve beyin kan akımını düzenlemek

için acil damar yolu açılmalıdır. Ancak HİE'li hastada beyin ödemi riski yüksek olduğundan bu durumun önlenmesi için kısıtlı sıvı verilmelidir.

Sürekli arteriyel kan basıncı izlemi sabit beyin kan akımı sağlanması için gereklidir. Kan basıncı kontrolü dopamin veya dobutamin ile sağlanabilir. Beynin enerjisinin %98'ini glukozdan sağlaması nedeniyle kan şekeri sürekli kontrol altında tutulmalıdır. İdrar miktarı yakından izlenmeli, ilk 24 saatte 0,5 ml/kg/saat, ikinci 24 saatte 1 ml/kg/saat üzerinde olmalıdır. Nekrotizan enterokolit riskinden dolayı hasta beslenmemelidir. Özellikle ilk üç günde gelişmesi muhtemel uygunsuz ADH salınımı riski nedeniyle serum sodyum, potasyum düzeyi ile idrar dansitesi yakından izlenmelidir.

Günümüzde üzerinde en fazla durulan tedavi yöntemleri ise sırasıyla şunlardır:

2.1.6.1. Serbest oksijen radikal inhibitörleri

Serbest radikaller plazma ve hücreler arası membrandaki yağ asitlerini etkileyerek beyin hasarının gelişmesine katkıda bulunurlar. Hipoksik iskemi sonucunda çok çeşitli yollardan serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Günümüzde serbest oksijen radikallerinin beyine yapmış olduğu hasarı önlemek için kullanılan en önemli ilaçlar allopürinol ve oksipürinoldur (29).

2.1.6.2. Eksitatör aminoasit antagonistleri

Ciddi hayvansal çalışmalar erken doğmuş ve zamanında doğmuş bebeklerde, hipoksik iskeminin oluşturduğu beyin hasarında uyarıcı aminoasit glutamatın önemli rolü olduğunu göstermiştir. Glutamat motor sinir hücrelerine toksiktir. Glutamat reseptörlerine antagonistik etki yapan ilaçların (ketamin vb.) ve magnezyumun hipoksik iskemik zedelenmeyi önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir.

2.1.6.3. Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum hücre içi reaksiyonları aktive eder. Bu reaksiyonlarda lipaz, proteaz, endonükleaz gibi enzimlerin salınımına yol acarak hücre hasarına yol açar. Hayvanlarda yapılan deneylerde flunarizin ve nimodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin hücre hasarını önlediği gösterilmiştir (30).

Hipoksik iskemik beyin hasarında kombine ilaç kullanımı tek ilaç kullanımına göre daha faydalıdır. Günümüzde farmakolojik tedavilere ek olarak beyin hasarının

önlenmesi icin, farmakolojik olmayan bir takım tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar hiperglisemi, orta derecede hiperkapni ve sistemik veya lokal hipotermidir (31).

2.1.6.4. Hipotermi

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda tüm vücut veya baş soğutulması ile yapılır. Tüm vücut veya sadece baş soğutulması ile beyin hasarının azaldığı gösterilmiştir. Ancak bunun insan üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Özellikle sadece baş soğutulması ile ciddi kortikal lezyonlarda azalma saptanmıştır. Yapılan kısıtlı sayıdaki deneysel çalışmalarda, perinatal asfiksinin erken dönemde tanımlanmasından sonraki geçen 24–72 saat içinde, başın elektif olarak soğutulmasının, nöronal hasarı önlemede etkili olabileceği öne sürülmektedir. Böylece beyin metabolizmasının yavaşlatılması ve reperfüzyon hasarının önlenmesi hedeflenir. Ancak bu uygulama rutin olarak önerilmemektedir (32). Hipotermi 72 saat boyunca uygulanır. Hipotermiye maruz kalan HİE'li hastalarda ölüm oranının veya sakat kalma riskinin azaldığı, ciddi EEG değişikliklerinin düzeldiği saptanmıştır (32).

2.1.7. Prognoz

Hipoksik iskemik ensefalopati klinik olarak tamamen düzelme veya ölüme kadar değişen geniş bir klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. Prognoz ensefalopatinin şiddetine, gelişebilecek komplikasyonlara ve bunların tedavi edilip edilemeyeceğine (hipoksi, hipoglisemi, şok vb.), gestasyonel yaşa (preterm infantlarda sonuç daha kötü olmakta) göre değişmektedir (4,33).

Şiddetli ensefalopati, hipotoni, koma, apne ve refrakter nöbetler kötü prognoz ile ilişkilidir.

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

Hipoksik iskemik ensefalopatili infantların %15-20'si neonatal dönemde ölmektedir ve hayatta kalanların da %25-30'unda nörogelişimsel bozukluklar (serebral palsi, mental retardasyon) gelişmektedir (10,11).

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

Yenidoğan döneminde konvülziyon gelişmesi nörolojik sekellere yol açması açısından önemlidir ve yenidoğan döneminde geçirilen konvülziyonlar en başta ölüme, yaşayan grupta ise nörolojik sekellere ve epilepsi gelişmesine neden olabilmektedir.

Perinatal asfiksiye maruz kalan çoğu infantta anormal nörolojik belirtiler ya da beyin hasarı meydana gelmez. Prognozu belirlemede en yararlı faktörler perinatal asfiksinin şiddeti ve süresi ile ilgili olanlardır. Sarnat&Sarnat sınıflaması en sık kullanılan prognostik faktörlerden birisidir. Apgar skorunun da prognoz tayininde önemli yeri vardır. Özellikle uzun süre düşük kalan Apgar skoru ile yüksek mortalite ve morbidite arasındaki ilişki bilinmektedir.

Nöropatolojinin ciddiyetine göre beyin hasarlanmasını tanımlayan EEG, kranial MRG, BBT, USG gibi selektif nörodiagnostik incelemelerin kanıtlanmış prognostik değerleri vardır (19).

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

Prematürelik de önemli bir prognostik faktördür; hem doğumda asfiksi riskini arttırmakta hemde prematüre bebek asfiksiye maruz kaldığında mortalite ve morbiditesi daha yüksek olmaktadır.

Perinatal asfiksi büyük ölçüde önlenebilir bir durumdur. Sık doğumların önlendiği, nitelikli antenatal bakımın sağlandığı riskli gebeliklerin erken saptanıp çağdaş olanaklar kullanılarak yakın izleme alındığı, doğumların uygun koşullarda yaptırıldığı ve gerektiğinde yenidoğanın hemen resüsite edilebildiği toplumlarda perinatal asfiksi sıklığı çok azalmıştır. Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde nörolojik hasarın erken dönemde saptanması, uygun koruyucu tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde en önemli aşamadır.

Genel olarak bir değerlendirme yapılırsa HİE tanısı konulan bebeklerde %10 eksitus, %30 nörolojik sekeller, %60 normal gelişim beklenir. Preterm bebeklerde ise bu sıralama %30 eksitus, %20 nörolojik sekel, %50 normal gelişimdir (29).

2.1.8. Perinatal asfikside kardiyak etkilenme

Perinatal asfikside kardiyak tutulum mortalite ve prognozu belirlemektedir.

Perinatal asfiksinin kardiyak etkilenme profilini belirlemede konvansiyonel yöntem olarak sadece telekardiyografi ve elektrokardiyografi belirleyici değildir (23). Perinatal asfikside miyokard disfonksiyonu klinik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal kardiyak enzimler (kTnT, kTnI, KK, KKMB) kullanılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır (2).

Hipoksi ve iskeminin ağırlığına göre kardiyak etkiler değişmektedir. Miyokard en sık tutulan ve hasar gören organlardan birisidir. Asfiksi sırasında fetus ve yenidoğanın arteriyel parsiyel oksijen basıncı hızla düşer, kalp debisi azalır ve miyokartta glikojenden anaerobik glikoliz yoluyla enerji sağlanır. Bu enerji yedeği yüksek doku laktat yoğunluğuna neden olur ve asfiksinin multiorgan etkilerini daha da ağırlaştırır. Asfikside bozulmuş miyokardiyal kontraktilite, düşük kalp hızı ve hipotansiyonun mortalitenin artmasına ve uzun dönem nörolojik sekellerin ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmektedir (23).

Perinatal asfikside ilk 48 saat içinde ortaya çıkan miyokard fonksiyon bozukluğuna ait üç farklı klinik tablo vardır. Bunlar; şiddetli perinatal asfiksiye sekonder gelişen kardiyojenik şok, triküspid kapak yetersizliğine sekonder olarak gelişen ve erken dönemde ortaya çıkan sağ kalp yetersizliği ve tüm miyokardın iskemisi ile ilişkili olarak, 12-36 saat içinde gelişen kalp yetersizliğidir (34).

Perinatal asfikside kardiyak tutulumu gösteren elektrokardiyografik bulgular Evre 1, 2, 3, 4 olarak tanımlanmaktadır (35).

Evre 1: AVR dışında en az 1 veya 2 derivasyonda düz veya ters T dalgası varlığı

Evre 2: 3 veya daha fazla derivasyonda ters veya düz T dalgası varlığı

Evre 3: 3 veya daha fazla derivasyonda düz veya ters T dalgası ve en az 2 göğüs derivasyonunda en az 2 mm ST depresyonu veya elevasyonu veya en az 2 extremite derivasyonunda 1 mm nin üzerinde ST depresyonu veya elevasyonu olması veya 1 anterior veya 3 ilişkili göğüs derivasyonunda R dalgasının %25'inden büyük veya süresi 0.02 snden uzun Q dalgası olması.

Evre 4: Anormal Q dalgası ile birlikte klasik enfart bulguları ve belirgin yükselmiş ST segmenti veya komplet sol dal bloğu (35).

Bazı pediatrik kardiyologlar kardiyak değerlendirmeyi klinik gözlem, elektrokardiyografi, göğüs radyografisi ve ekokardiyografi ile yapmaktadır (36).

Miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi): Miyokard performans indexi (Tei indeksi) ilk kez Tei ve arkadaşları tarafından 1995 yılında dilate kardiyomyopatili bir grup hastaya uygulanarak yayınlanmıştır. Miyokard performans indeksi sistolik ve diyastolik fonksiyonları birlikte değerlendirmede güçlü bir indeksdir (23). Bu indeks Doppler ekokardiyografik inceleme ile kolaylıkla elde edilebildiğinden ve ön-ardyük değişiklikleri, kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerinden etkilenmediğinden klinik kullanımı oldukça kolaydır. Kardiyak fonksiyonları değerlendirirken tek tek zaman aralıkları Doppler akım profillerinden kolaylıkla elde edilseler de kalp hızı ve yüklenmelere duyarlı oldukları için klinik kullanımları sınırlıdır. Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği MPİ bu zorlukları ortadan kaldırabilecek bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir.

MPİ şu şekilde hesaplanabilir: MPİ= (a-b)/b. Burada a parametresi; mitral veya triküspid kapaktan Doppler ekokardiyagrafi ile elde edilen diyastolik geç doluş akımı (A) ile diastolik erken doluş akımı (E) arasındaki mesafenin saniye cinsinden değerini ifade etmektedir. Diğer bir parametre olan b ise aort veya pulmoner arter ejeksiyon zamanının yine saniye cinsinden değerini göstermektedir (37). Miyokard performans indeksi sağlıklı çocuklarda yaştan etkilenmemiş ve 0.24±0.04 olarak saptanmıştır (23).

Perinatal asfikside kardiyak etkilenmeyi belirlemede serum KK, KKMB, kTnI ve kTnT kullanılmakla birlikte plazma BNP'de özellikle kalp yetersizliğinde plazma düzeyi arttığı bilinen bir moleküldür.

Bilindiği kadarıyla İngilizce literatürde perinatal asfiksili yenidoğanlarda plazma BNP düzeyi araştıran çalışma yoktur.

2.2. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler kan basıncının ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon sınıfıdır. Bu hormon ailesinin üyeleri; Atrial/ A tipi Natriüretik peptid, Brain/ B tipi Natriüretik peptid, C tipi Natriüretik peptid ve D tipi Natriüretik peptiddir.

Natriüretik peptidler hemodinamik dengede önemli rol oynayan vazoaktif peptid ailesindendir (32).

2.2.1. Molekül Yapıları

Natriüretik peptidlerin 17 aminoasidi ortaktır ve her biri iki sistein aminoasiti arasında oluşmuş disülfit bağı içeren ortak yüzük yapısına sahiptir.

Atrial/A tipi natriüretik peptid (ANP): Primer olarak kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofi durumlarında ventrikül dokusundan da üretilir ve atriyum kardiyomiyositleri içindeki granüllerde depolanır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır (38).

Brain/B tipi natriüretik peptid (BNP): Brain natriüretik peptid, volüm ve basınç yüküne bağlı artan duvar gerilimine yanıt olarak özellikle ventriküllerden, az miktarda da atriyumlardan salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. Atrial natriüretik peptide göre granüllerde depolanması daha azdır (Tablo 4).

C tipi natriüretik peptid (CNP): CNP 22 aminoasit içerir ve damar duvarı endotelyal hücrelerden salınır. Damar duvarı üzerinde lokal antiproliferatif ve vazodilatatör etkiye sahiptir. Kalp yetmezliğindeki fizyopatolojik rolü tam olarak bilinmemektedir.

D tipi natriüretik peptid (DNP): Dendroaspis natriüretik peptid son keşfedilen natriüretik peptid olup Dendroaspis angusticeps adlı yeşil mamba venomundan izole edilmiştir ve insan kardiak natriüretik peptidi ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Son yıllarda DNP benzeri bir peptit, insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir ve memelilerdeki fizyolojik rolü bilinmemektedir (32).

Tablo 4. ANP ile BNP'nin klinik özellikleri

Özellikleri	ANP	Atriyum ve Ventrikül
Kardiyak kaynak	Atriyum	+
Atriyal granüllerde depolanma	+++	+
Bazal kardiyak sekresyon	++	Yavaş
Duvar gerilimine gen transkripsiyonu cevabı	Hızlı	+++
Kalp yetmezliğinde artmış plazma düzeyi	+	Atriyum ve ventrikül

2.2.2. Natriüretik peptitlerin fizyolojik etkileri

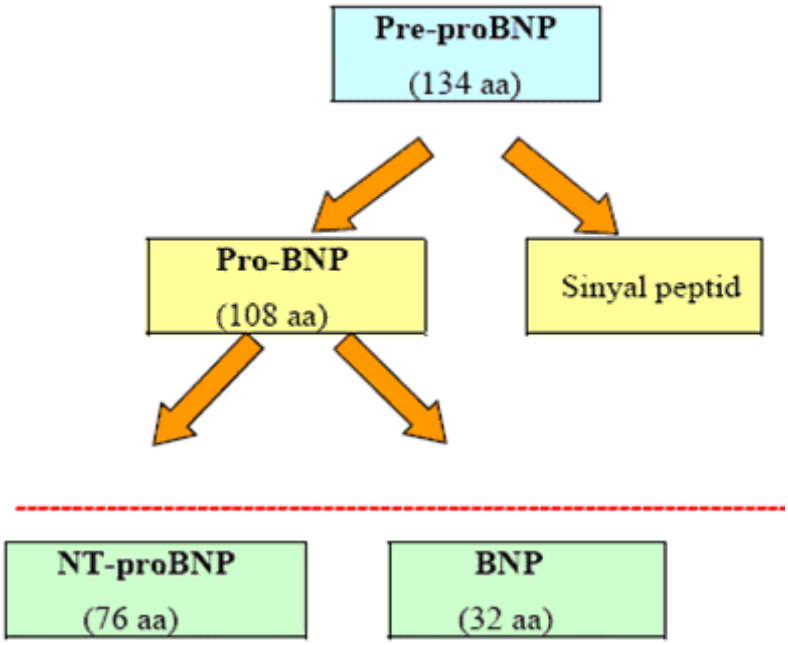
Natriüretik peptidler natriürezis, diürezis ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi inhibisyonu ile ekstrasellüler sıvı hacmini azaltırlar. Damarlarda vazodilatasyon yaparak kan basıncını ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Miyokardiyal iskemi ve hasar sonrası miyokardiyal proliferasyonu ve hipertrofik cevabı sınırlarlar. Atrial natriüretik peptid 3 dakika, BNP 20 dakika, N terminal ProBNP (NT proBNP) ise BNP den farklı olarak nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından 2 saatlik yarı ömre sahiptir.

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edildiğinden BNP adını almıştır. Brain natriüretik peptid, natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir ve ilerleyen araştırmalarda artmış duvar gerilimi sonucu kardiyak miyositlerden salındığı ve ANP ile birlikte aynı reseptörler üzerinden etki ettiği gösterilmiştir. Brain natriüretik peptid etkilerini natriüretik peptid reseptör A ya bağlanıp siklik guanozin monofosfatı (cGMP) artırarak gösterir (39).

Brain natriüretik peptid, volüm ve basınç yükü sonucu artan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur.

Brain natriüretik peptid'i kodloyan gen 1. kromozomun distal kısmında yer alır ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP'yi kodlar. Miyositler içinde 134 aminoasitten oluşan pre-proBNP'den 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır ve 108 aminoasitlik bir proBNP oluşur. Özellikle ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla ProBNP aktif hormon olan 32 aminoasitlik BNP ve inaktif metaboliti olan 76

aminoasitlik NT-ProBNP'ye parçalanır (39). Şekil 1'de BNP ve NT-ProBNP'nin sentezi ve aminoasit yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1. BNP ve NT-proBNP'nin sentezi-aminoasit yapısı

Brain natriüretik peptid sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. Brain natriüretik peptid salınımını uyaran en önemli faktör atriyum ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir. İlk 60 dakika içinde atrial BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. Brain natriüretik peptidin ANP ye göre granüllerde depolanması daha azdır ve dolaşım düzeyinin dalgalanmalar göstermediği, sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir. Brain natriüretik peptid ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri paraleldir ancak NT-proBNP nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun, ölçümü daha kolaydır ve düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Ayrıca enzim inhibisyonu yapan ilaç kullanan hastalarda NT-proBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir (Tablo 5).

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır. Brain natriüretik peptid ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda kalp yetersizliği tanısında NT-

proBNP'nin BNP'e göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (39).

Tablo 5. BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler

Özellik	BNP	NT-proBNP
Moleküler ağırlık	3.5 kilodalton	8.5 kilodalton
Aminoasit	32 aminoasit	76 aminoasit
Aktivite	Biyoaktiv	Biyolojik olarak inaktiv
Ortalama normal plazma düzeyi	7.4 pg/ml	36.6 pg/ml
Normal plazma aralığı	5–50.3 pg/ml	7-163 pg/ml
Plazma yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Klirens	Nötral endopeptidaz	Renal
Anlamlı hemodinamik değişiklikleri yansıtma zamanı	Yaklaşık 2 saat	Yaklaşık 12 saat
Yaşla artış	+	++++
Kalp yetersizliği tanısı için onaylanan cutoff değer	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 yaş) 450 pg/ml (>75 yaş)

Brain natriüretik peptid santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. Brain natriüretik peptidin natriüretik, diüretik ve vazodilatatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur.

Afferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ard ve ön yük azalır. Kardiyak miyositlerde gevşemeye neden olur ve miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır (39).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, Ocak 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında perinatal asfiksiye maruz kalmış ve HİE tanısı almış olan, 20 (Hasta grubu) term veya prematüre yenidoğan alındı. Kontrol grubuna doğumdan sonra hiçbir yakınması olmayan 20 term veya prematüre yenidoğan (Kontrol grubu) dahil edildi. Hasta grubunun izlemi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde yapıldı.

3.1. Hasta ve kontrol grupları

Hasta grubunun, çalışmaya alınma kriterleri;

1) Doğum öncesinde, sırasında veya sonrasında hipoksiye maruz kalmış olmak.

2) Doğumdan sonra ilk 24 saat içinde kabul edilip takibe alınmış olmak.

3) Klinik ve laboratuvar olarak asfiksi bulgularını göstermiş olmak.

4) Perinatal asfiksi ile karışan klinik durumların bulunmaması. (sepsis, kas hastalığı, annenin sedatif ilaç kullanım öyküsü vb)

5) Ek kardiyak veya sistemik hastalığın olmaması. (annede diyabet öyküsü, konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalık, kromozomal bozukluğu vb)

Perinatal asfiksi tanısı için Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji tarafından önerilen aşağıdaki kriterlere bakıldı: a) Umblikal kordon arteriyel kan pH'sının ≤7.0 olması, b) 1. dakika Apgar skorunun 5 dakikadan uzun sürede ≤3 olması, c) Neonatal dönemde nörolojik belİRZilerin bulunması (Hipoksik iskemik ensefalopati bulguları), d) Multiorgan disfonksiyonu. Hastalarda en az 2 kriterin bulunması perinatal asfiksi tanısı için yeterli kabul edildi (5).

Hasta grubu, nörolojik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri ile Sarnat&Sarnat'ın klinik evreleme kriterlerine göre HİE Evre 1 (hafif), HİE Evre 2 (orta) ve HİE Evre 3 (ağır) olarak gruplandırıldı (25). Evreleme hastayı izleyen yenidoğancı tarafından yapıldı.

Hastalar pH ve 5. dakika Apgar skoruna göre hafif asfiktik ve ciddi asfiktik hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Kord kanı veya doğumdan sonra alınan ilk kan gazında

pH<7.2 olan ve 5. dakika Apgar skoru <7 olarak değerlendirilen hastalar ağır asfiksi ve bunun dışında kalanlar hafif asfiksi grubuna dahil edildi (44).

Herhangi bir destek olmaksızın oda havasını spontan olarak soluyan bebekler sağlıklı infant olarak tanımlandı ve kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri:

1) Asfiksi hikâyesi olmaması.

2) Doğum sonrası 24 saatini doldurmamış olmak.

3) Ek kardiyak veya sistemik hastalığın olmaması. (annede diyabet öyküsü, konjenital kalp hastalığı, annede ilaç kullanım hikayesi, ciddi enfeksiyon, metabolik hastalık, kromozomal bozukluğu vb)

Çalışmaya katılan tüm bebeklerin ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı.

Hasta ve kontrol grubuna dâhil edilen tüm hastalarda; ayrıntılı doğum hikâyesi, doğum şekli, hipoksiye maruz kalma şiddeti, Apgar skorları, bebeğe yapılan müdahaleler, perinatal asfiksiye neden olacak risk faktörleri, vital bulgular, ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri kaydedildi. Hastaların detaylı fizik muayeneleri yapıldı.

Biyokimyasal analizler için gerekli kan numuneleri alındı. Çalışma grubuna alınan hastalardan hemogram, biyokimya (Glukoz, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, laktat dehidrogenaz, AST, ALT, KK, KKMB, kTnI, miyoglobin), kan gazı, PT PTT analizleri için uygun tüpte kan örnekleri alındı ve analizler rutin laboratuvarda yapıldı. Kontrol grubu yenidoğan bebeklerden yalnızca serum miyoglobin, kTnI, KK, KKMB için uygun tüpte kan örnekleri alındı ve analizler rutin laboratuvarda yapıldı. Laboratuvarımızda çalışılan kTnI ikinci jenerasyon bir test olup kanda saptanabilen minimum kTnI düzeyi 0.01 ng/ml idi. Bu testin miyokardiyal hasar kararı verdiren sınır değeri 0.15 ng/ml olarak kabul edildi (40).

Hasta ve kontrol grubuna alınan tüm bebeklerden BNP düzeyi için uygun tüpe kan numuneleri ayrıldı. Alınan kan örneklerinin serum ve plazmaları ayrıldı. Serum ve plazmalar 2 bölüme ayrılarak küçük tüpler içinde -80 derecede dondurularak saklandı. Daha sonra yeniden çözülen örnekler (plazma kısmı) Biyokimya Anabilim Dalı

laboratuvarında uygun kitler kullanılarak (BNP Triage), Fluorescence Immunoassay ölçüm tekniği ile Biosite (California USA) cihazında çalışıldı.

Kardiyak değerlendirme amacıyla tüm bebekler muayene edildi. 12-derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildi. Elektrokardiyografik kayıtlar olası elektrokardiyografik bozukluklar yönünden değerlendirildi. Elektrokardiyografide kalbin asfiksiye ikincil etkilenme derecesi aşağıdaki kriterlere göre evrelendi (35).

Evre 1: AVR dışında en az 1 veya 2 derivasyonda düz veya ters T dalgası varlığı

Evre 2: 3 veya daha fazla derivasyonda ters veya düz T dalgası varlığı

Evre 3: 3 veya daha fazla derivasyonda düz veya ters T dalgası ve en az 2 göğüs derivasyonunda en az 2 mm ST depresyonu veya elevasyonu veya en az 2 extremite derivasyonunda 1 mm nin üzerinde ST depresyonu veya elevasyonu olması veya 1 anterior veya 3 ilişkili göğüs derivasyonunda R dalgasının %25'inden büyük veya süresi 0.02 snden uzun Q dalgası olması.

Evre 4: Anormal Q dalgası ile birlikte klasik enfart bulguları ve belirgin yükselmiş ST segmenti veya komplet sol dal bloğu.

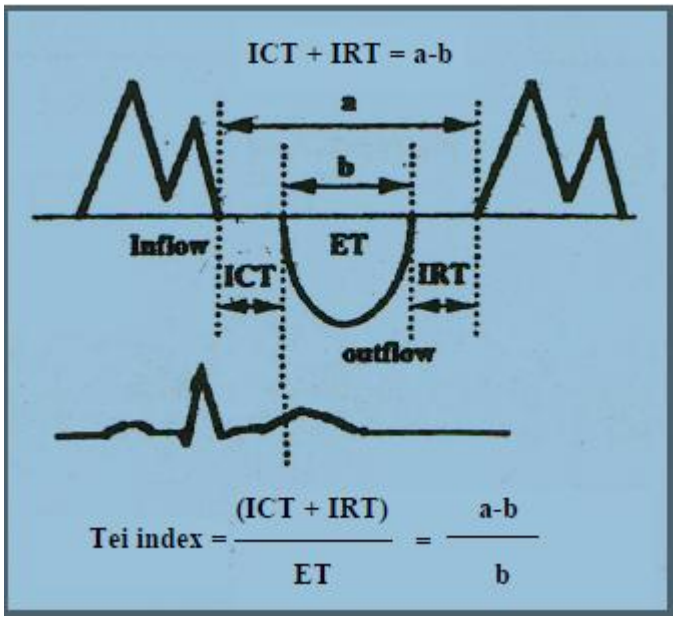
"American Society of Echocardiography"nin önerdiği rehberlere uygun olarak geleneksel ekokardiyografik ölçümler yapıldı (41). İki boyutlu M-mode ölçümleri parasternal kısa eksen kesitten yapıldı. Anülüs düzeyinden aort çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVÇd), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVÇs), sol atriyum çapı, sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlığı (SVADKd), interventriküler septumun diyastol sonu çapı (IVSd) ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) hesaplandı. ($EF=((SVÇd^3-SVÇs^3)/SVÇd)X100$, KF ((SVÇd-SVÇs)/SVÇd)X100). Sol ventrikül ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri apikal dört boşluk pozisyonda pulsed-wave Doppler tekniği ile ölçüldü. Ekokardiyografik değerlendirme Vingmed System 5 Performance cihazında yenidoğanlar için üretilmiş olan 7S prob kullanılarak yapıldı.

Sağ ventrikül ve sol ventrikül Tei indeksi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

Tei indexi= (a-b)/b (Şekil 2).

"a" = mitral veya triküspid kapaktan pulsed Doppler ekokardiyagrafi ile elde edilen diyastolik geç doluş akımı (A) ile bir sonraki diyastolik erken doluş akımı (E) arasındaki mesafenin saniye cinsinden değeri

"b" = Aort veya pulmoner arter ejeksiyon zamanının yine saniye cinsinden değerini göstermektedir.



Şekil 2: Dopler zaman intervalleri. Tei indeks. İKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, İRZ: İzovolümik relaksasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı (23)

Tüm parametreler için ardışık 3 kardiyak siklusta ölçümler yapıldı ve her ölçüm için bunların ortalaması kullanıldı.

Triküspid ve mitral yetersizliği apikal dört boşluk pozisyonda, aort yetersizliği apikal beş boşluk pozisyonda renkli doppler ekokardiyografi kullanılarak yapıldı. Tüm kapak yetersizlikleri hafif, orta veya ağır şeklinde derecelendirildi.

Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı halinde kardiyak etkilenme olduğu kabul edildi; (i) konjestif kalp yetersizliği, (ii) Evre 3 veya 4 EKG değişiklikleri, (iii) ekokardiyografide orta/ağır triküspid yetersizliği ve/veya herhangi bir derecede mitral yetersizliği ve/veya herhangi bir derecede aort yetersizliği (iv) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%60 olması .

3.2. İstatistik Değerlendirmeler

Ölçülen tüm değerler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.

Tüm veriler SPSS (Statistical PaKKage for the Social Sciences) 13.0 programına yüklendi. Ölçülen değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı ve aşağıdaki analizler yapıldı;

1) Ortalamalar arasındaki fark karşılaştırılırken nonparametrik *student's t testi* (Mann-Whitney U testi) kullanıldı.

2) Sıklık karşılaştırmalarında Pearson Chi-Square analizi kullanıldı.

3) Değerler arasındaki korelasyon incelenirken Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

4) Sıklıklar ile laboratuvar analizleri arasında korelasyon araştırılırken Spearman bivaryat korelasyon analizi kullanıldı.

5) Değişik HİE evrelerinde olan hastalar arasında karşılaştırma yapılırken nonparametrik Kruskal-Wallis testi yapıldı.

Bulunan p değerinin <0.05 olması önemlilik olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunda 16 (%80) term ve 4 (%20) preterm bebek olmak üzere toplam 20 hasta, kontrol grubunda ise 17 (%85) term ve 3 (%15) preterm bebek olmak üzere toplam 20 sağlıklı bebek mevcuttu.

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

		Hasta grubu (n=20)		**Kontrol grubu (n=20)**		**P**
		N	%	n	%	
Matürite	Term	16	80	17	85	1.000
	Preterm	4	20	3	15	
Cinsiyet	Erkek	13	65	8	40	0.200
	Kız	7	35	12	60	
Doğum şekli	NSVY	12	60	15	75	0.500
	SS	8	40	5	25	
Doğum ağırlığı (gr)	(ort±SD)	2984.5 ± 541.1		3095.7 ± 533.2		0.510
Gestasyonel yaş (hafta)	(ort±SD)	38.6 ± 1.7		38.9 ± 1.4		0.510
Postnatal yaş (saat)	(ort±SD)	9.1 ± 5.6		10.7 ± 6.7		0.420

NSVY: normal spontan vajinal yol, Ort: ortalama, SD: Standart deviasyon, S/S: sezeryan

Hasta ve kontrol grubu matürite, cinsiyet ve doğum şeklinin dağılımı, ortalama doğum ağırlığı, ortalama gestasyonel yaş ve ortalama postnatal yaşları yönüyle karşılaştırıldığında gruplar arasında istatiksel yönden anlamlı fark bulunamadı (Tablo 6). Dolayısı ile grupların karşılaştırılabilir olduğuna karar verildi. Ayrıca asfiksi derecesine göre yapılan ayırım sonucunda oluşan hafif ve ciddi asfiktik hasta grupları ile kontrol grubu arasında aynı parametreler yönünden anlamlı fark bulunmadı (tüm parametreler için $p>0.05$).

4.1. Klinik Bulgular

Perinatal asfiksili bebeklerin 17'sinde (%85) perinatal asfiksi için etyolojik bir neden saptanırken, kalan 3 (%15) hasta normal vajinal yolla doğmuş ve doğumda resüsitasyon uygulanmıştı ve perinatal asfiksi için belirgin bir risk faktörü yok idi. Hasta grubunda tanımlanabilen etyolojik nedenler Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Perinatal asfiksili yenidoğanlarda tanımlanabilen etyolojik nedenler

Mekonyum aspirasyon sendromu	5 (%25)
Gebelik toksikozu (Eklampsi)	3 (%15)
Plesanta dekolmanı	3 (%15)
Fetal distres	2 (%10)
Erken membran rüptürü	2 (%10)
Plesanta previa	1 (%5)
Prematürite	1 (%5)
Sebebi bilinmeyen (Zor doğum)	3 (%15)

Hasta ve kontrol grubunun 1., 5. ve 10. dakikalarda saptanan ortalama Apgar skorları Tablo 8'de verildi.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grupların Apgar skorları yönünden karşılaştırılması

	Hasta grubu (ort±SD)	**Kontrol grubu (ort±SD)**	**P**
1. dakika	4.1 ± 1.4	7.8 ± 0.7	0.000
5. dakika	5.4 ± 1.6	8.7 ± 0.5	0.000
10. dakika	6.2 ± 1.8	9.4 ± 0.6	0.000

Hasta grubunda 1., 5., ve 10. dakikalardaki ortalama Apgar skoru, kontrol grubuna göre istatiksel açıdan önemli derecede düşük idi (p=0.000).

Hasta ve kontrol grubunun başvuruda ölçülen vital bulguları yönünden taşıdıkları özellikler ve gruplar arası karşılaştırma Tablo 9'da verildi.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarında vital bulguların karşılaştırılması

Vital Bulgular	Hasta grubu (ort±SD)	Kontrol grubu (ort±SD)	P değeri
Vücut ısısı (°C)	**35.6 ± 1.1**	**36.5 ± 0.5**	**0.004**
Solunum sayısı (solunum/dak)	58.8 ± 13.9	54.8 ± 7.2	0.210
Kalp hızı (atım /dak)	**125.2 ± 24.5**	**152.1 ± 13.9**	**0.000**
Sistolik kan basıncı (mmHg)	66.9 ± 20.0	71.4 ± 13.4	0.410
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	35.6 ± 14.7	40.0 ± 7.9	0.240

Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

Hasta grubunda ortalama vücut ısısı (p=0.004) ve ortalama kalp hızı (p=0.000) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak ölçüldü. Hastaların 8'sinde yatışta sistolik kan basıncı düşük olarak ölçüldü. Bunların 6'sı ağır asfiksi grubunda ve ikisi hafif asfiksi grubunda idi. Altı hastaya ise klinik olarak konjestif kalp yetersizliği gelişmesi nedeniyle inotropik destek (dopamin ve gerekirse adrenalin infüzyonu) verilme ihtiyacı oldu**.** Bu hastaların 3'ü ağır ve diğer 3'ü hafif asfiksi grubunda idi.

4.2. Elektrokardiyografi Verileri ve Ekokardiyografik Veriler

Hasta grubunda EKG'de evre 1 ve 2 kardiyak etkilenme bulgusu 8 (%40) vakada kontrol grubunda ise 6 (%30) vakada saptanmış olup hasta ve kontrol grubu EKG bulguları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatiksel anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.7). Hastaların hiçbirinde evre 3 ve 4 EKG bulgusu saptanmadı (Tablo 10).

Gruplar arasında triküspid (p=0.17), mitral (p=0.18) ve aort kapak yetersizlik (p=0.07) sıklığı açısından da anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda asfiktik hastaların 9'unda saptanan triküspid yetersizliklerinin 7'si hafif ve 2'si orta derecede idi ve orta derece triküspid yetersizliği olan hastaların ikisi de ağır asfiktik grupta idi. Mitral ve aort yetersizliklerinin tümü hafif idi (Tablo 10).

Hasta grubunda ekokardiyografik incelemelerde fizyolojik kabul edilen hafif şantlı patent duktus arteriosus (PDA) 13 (%65) hastada, orta şantlı PDA 1 (%5) hastada, fazla şantlı PDA ise 3 (%15) hastada mevcuttu. İki (%10) hastada küçük atriyal septal defekt (ASD) olup, 1 (%5) hastanın ekokardiyografik bulguları normaldi. Kontrol

grubunda ise fizyolojik kabul edilen hafif şantlı PDA 15 (%75) hastada, fazla şantlı PDA 2 (%10) hastada mevcuttu. Üç (%15) hastada da küçük ASD bulundu. On dokuz hastada (%95) onuncu günde yapılan kontrollerinde PDA'nın kapanmış olduğu görüldü. Bir (%5) prematüre bebekte ise bir kür ibuprofen tedavisi sonrasında PDA'nın kapandığı görüldü.

Hasta ve kontrol grubunda kardiyak etkilenmeyi gösterebilecek klinik elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin sıklığı ve karşılaştırması tablo 10'da verildi.

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının kardiyak tutuluma işaret edebilen parametreler yönünden karşılaştırılması

	Hasta grubu (n:20)	**Kontrol grubu (n:20)**	**X2**	**P**
Klinik bulgu				
Konjestif kalp yetersizliği	**6 (%33)**	**0**	**40.000**	**0.000**
Elektrokardiyografik bulgular				
Evre 1	5 (%25)	4 (%20)	0.465	0.793
Evre 2	3 (%15)	2 (%10)		
Evre 3 ve 4	0	0		
Ekokardiyografik bulgular				
TY (hafif)	7 (%35)	4 (%20)	3.744	0.154
TY (orta/ağır)	2 (%10)	0		
MY	5 (%25)	1 (%5)	3.137	0.077
AY	3 (%15)	0	2.243	0.072
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	1	0		
Toplam kardiyak tutulum*	**12 (%60)**	**1 (%0.5)**	**13.789**	**0.000**

Toplam kardiyak tutulum: aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı (i) konjestif kalp yetersizliği, (ii) Evre 3 veya 4 EKG değişiklikleri, (iii) ekokardiyografide orta/ağır triküspid yetersizliği ve/veya herhangi bir derecede mitral yetersizliği ve/veya herhangi bir derecede aort yetersizliği (iv) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%60 olması. AY: aort yetersizliği, MY: mitral yetersizlik, TY: triküspid yetersizlik,

Hasta ve kontrol gruplarının kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek M-mode ve Doppler ekokardiyografik parametreler yönünden karşılaştırılması tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek ekokardiyografik parametreler yönünden karşılaştırılması

	Hasta grubu (ort±SD)	**Kontrol grubu (ort±SD)**	**P değeri**
Aorta (mm)	9.3 ± 1.1	8.8 ± 1.4	0.220
Sol atriyum (mm)	11.6 ± 2.9	12.4 ± 1.8	0.300
LA/AO	1.25 ± 0.6	1.4 ± 0.3	0.060
SVÇd (mm)	15.7 ± 1.9	17.3± 1.8	0.010
SVÇs (mm)	10.1 ± 1.6	11.0 ± 1.6	0.080
EF (%)	73.0 ± 8.2	73.2 ± 6.2	0.900
KF (%)	35.9 ± 6.2	35.1± 5.0	0.660
IVSd (mm)	3.4 ± 0.6	3.5 ± 0.8	0.540
SVADKd (mm)	3.6 ± 0.5	3.8 ± 0.6	0.310
Ao.Vmax (m/s)	0.85 ± 0.19	0.91 ± 0.14	0.290
Pul.Vmax (mm)	**0.76 ± 0.16**	**0.91 ± 0.14**	**0.005**
Mitral AT (s)	48.3 ± 17.0	45.8 ± 11.3	0.600
MDT (s)	82.1 ± 21.3	85.6 ± 18.7	0.600
ME (m/s)	0.55 ± 0.19	0.60 ± 0.12	0.400
MA (m/s)	0.51 ± 0.18	0.55 ± 0.12	0.500
ME/A	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.2	0.850
Triküspid AT (s)	50.2 ± 14.0	45.6 ± 16.4	0.380
TDT (s)	70.8 ± 22.1	87.3 ± 28.1	0.060
TE (m/s)	**0.44 ± 0.10**	**0.54 ± 0.11**	**0.010**
TA (m/s)	0.51 ± 0.13	0.59 ± 0.11	0.060
TE/A	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.700
SağVTei	**0.586± 0.316**	**0.357 ± 0.174**	**0.010**
SolVTei	0.464 ± 0.239	0.469 ± 0.185	0.900

Ao. Vmax: Aortik maksimum akımları, A: diyastolik geç doluş miyokardiyal akım, E: diyastolik erken doluş akım, IVSd: İnterventrikül septum diyastolik kalınlığı, KF: kısalma fraksiyonu, LA/AO: Sol atriyum/aorta, SVADKd: sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı, MDT: mitral deselerasyon zamanı, m/s: metre/saniye, mm: milimetre, SağVTei: sağ ventrikül Tei indexi, SVÇd: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVÇs: sol ventrikül sistol sonu çapı, s: saniye, SolVTei: sol ventrikül Tei indexi, Pul.Vmax: Pulmoner maksimum akımları, TDT: triküspid deselerasyon zamanı.
Kısaltmalar (değerler ortalama±standart sapma) olarak verilmiştir.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama triküspid kapak diyastolik erken doluş akım hızı (p=0.01) ve ortalama pulmoner maksimum akım hızı (p=0.005) anlamlı olarak daha düşük idi. Hasta grubunda kontrol gruba göre ortalama sağ ventrikül Tei indexi anlamlı derecede daha uzun (p=0.01) bulundu.

Hasta grubunda ortalama sol ventrikül diyastol sonu çapı ortalaması 15.7 ± 1.9 mm, kontrol grubunun ise 17.3± 1.8 mm idi. Aralarında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.01). Hasta grubunda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan bir hasta mevcutken kontrol grubunda tüm bebeklerin sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal idi.

4.3. Biyokimyasal Veriler

4.3.1. Hasta ve kontrol grubunun karşılştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması tablo 12'de gösterildi**.**

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

	Hasta grubu (ort±SD)	**Kontrol grubu (ort±SD)**	**P**
kTnI (ng/ml)	0.15 ± 0.34	0.01 ± 0.01	0.080
KKMB (U/L)	**558.7 ± 564.2**	**98.3 ± 83.9**	**0.001**
BNP (pg/ml)	**742.0 ± 1237.2**	**138.9 ± 129.7**	**0.030**
Myoglobin (ng/ml)	**318.9 ± 319.1**	**93.9 ± 57.0**	**0.004**
KK (U/L)	**1995.9 ± 1657.0**	**794.1 ± 881.0**	**0.007**

BNP: brain natriüretik peptid, KK: kreatin kinaz, KKMB: kreatin kinaz miyokard izoenzimi, kTnI: kardiyak troponin I

Hasta grubunda ortalama serum kTnI değeri, kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatiksel fark saptanmadı (p=0.08). Hasta grubundan 8 ve kontrol grubundan 17 hastada kTnI düzeyi saptanabilir düzeyin altında idi. Ayrıca kontrol grubundaki tüm hastalarda kTnI düzeyi miyokardiyal hasar için sınır değer olan

0.15 ng/ml'nin altında iken hasta grubunda 3 hastada kTnI düzeyi bu değerin üzerinde idi.

Hasta grubunda ortalama ortalama plazma BNP (p=0.03), serum KKMB (p=0.001), KK (p=0.007) ve miyoglobin (p=0.004) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek değerlerde bulundu.

4.3.2. BNP ve diğer parametreler arasında korelasyon

Asfiktik hastalarda plazma BNP düzeyleri ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gösteren klinik ve ekokardiyografik parametreler ve kardiyak enzim düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirilmesi tablo 13'de gösterildi.

Tablo 13. Asfiktik hastalarda plazma brain natriüretik peptid düzeyleri ile klinik ve ekokardiyografik parametreler ve kardiyak enzim düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirilmesi

Parametre	Korelasyon Katsayısı	P
Apgar skoru		
1. dak	0.04	0.840
5. dak	0.03	0.870
10.dak	-0.10	0.660
Ekokardiyografik parametreler		
TE	-0.03	0.900
Pul.Vmax	0.19	0.420
SağVTei	0.02	0.910
SolVTei	0.04	0.860
Kardiyak enzimler		
KKMB (U/L)	-0.05	0.800
Kardiyak troponin I (ng/ml)	-0.12	0.600
pH	0.05	0.830

Değerlendirmeye hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gösteren parametreler dâhil edildi.
Kısaltmalar: EF: ejeksiyon fraksiyonu, KK: kreatin kinaz, KKMB: kreatin kinaz miyokard izoenzimi, KF: kısalma fraksiyonu, SağVTei: sağ ventrikül Tei indexi, SolVTei: sol ventrikül Tei indexi

Asfiktik hasta grubunda plazma BNP düzeyi ile diğer klinik ve laboratuvar parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Hasta grubundaki olgular nörolojik bulgulara göre Sarnat&Sarnat'ın evrelendirme sistemi esas alınarak sınıflandırıldığında hastaların 11'i (%55) evre 1, 5'i (%25) evre 2, 4'ü (%20) evre 3 HİE bulgularına sahipti. Hastaların 3'ünde (%15) konvülziyon gözlendi. Bunlardan biri HİE Evre 3, 2'si ise HİE evre 2 bulgularına sahipti. Hastaların tümü taburcu edildi.

Değişik HİE evrelerinde olan hastalar arasında klinik, ekokardiyografi ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması tablo 14'de gösterildi.

Tablo 14. Değişik HİE evrelerinde olan hastalar arasında laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

	Evre 1 (n=11) (ort±SD)	**Evre 2 (n=5) (ort±SD)**	**Evre 3 (n_4) (ort±SD)**	**P**
Apgar 1	4.7±1.4	3.0±1.0	3.7±0.5	0.058
Apgar 5	**6.1±1.6**	**4.4±1.5**	**4.5±0.5**	**0.038**
Apgar 10	**7.4±1.3**	**4.8±14.0**	**4.7±0.5**	**0.002**
Sol ventrikül EF (%)	75.0±5.5	69.0±12.9	72.2±7.7	0.645
Sol ventrikül KF (%)	37.4±4.2	33.0±9.1	35.2±6.9	0.561
SağVTei	0.563±0.211	0.698±0.638	0.533±0.038	0.681
SolVTei	0.394±0.246	0.590±0.262	0.482±0.165	0.284
BNP (pg/ml)	669.3±1177.4	1375.6±1711.7	149.9±99.8	0.228
kTnI (ng/ml)	0.03±0.35	0.07±0.06	0.59±0.66	0.104
Myoglobin (ng/ml)	202.5±108.0	378.6±399.3	564.2±253.8	0.686
KK (U/L)	1481.7±966.7	2200.2±1700.0	3154.8±2748.0	0.719
KKMB (U/L)	417.8±358.3	722.0±782.5	742.2±781.0	0.663
pH	7.1±0.1	7.1±0.1	6.9±0.1	0.267

Apgar 1: 1. dakika apgar skoru, Apgar 5: 5. dakika apgar skoru, Apgar 10: 10. dakika apgar skoru, BNP: brain natriüretik peptid, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KK: kreatin kinaz, KKMB: kreatin kinaz miyokard izoenzimi, kTnI: kardiyak troponin I, KF: kısalma fraksiyonu, SağVTei: sağ ventrikül Tei indexi, SolVTei: sol ventrikül Tei indexi, Üç grup arasındaki karşılaştırma Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı.

Hipoksik iskemik ensefalopati ağırlaştıkça 5.dakika (p=0.038) ve 10. dakika (p=0.001) Apgar skorunun anlamlı derecede düştüğü saptandı. Buna karşın ortalama serum kTnI (p=0.104), miyoglobin (p=0.13), KK (p=0.22) ve KKMB (p=0.49) düzeylerinin HİE şiddeti arttıkça yükseldiği ancak anlamlı fark olmadığı saptandı. Ayrıca plazma BNP düzeylerinin de HİE şiddetinden etkilenmediği saptandı (p=0.228).

Değişik evrelerdeki HİE'li hastalar arasında ortalama sol ventrikül EF (p=0.64), KF (p=0.56), sağ (p=0.681) ve sol (p=0.284) ventrikül Tei indexi karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 14).

Asfiksi ağırlığı ile kardiyak göstergeler arasındaki ilişki tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15. Hafif ve ciddi asfiksisi olan hastalar ile kontrol grubu arasında kardiyak etkilenmeye işaret edebilecek parametrelerin karşılaştırılması

	Hafif asfiksi (n=10) (ort±SD)	**Ciddi asfiksi (n=10) (ort±SD)**	**Kontrol (n=20) (ort±SD)**	**P Hafif-Ciddi**	**P Hafif-Kontrol**	**P Ciddi-kontrol**
Apgar 1	4.6±1.8	3.6±1.1	7.8±0.7	0.202	**0.000**	**0.000**
Apgar 5	6.1±1.9	4.71±.2	8.7±0.5	0.114	**0.000**	**0.000**
Apgar 10	6.8±1.9	5.7±1.6	9.4±0.6	0.275	**0.001**	**0.000**
Ph	7.22±0.14	6.98±0.11	ALINMADI	**0.003**		
BNP (pg/ml)	854.7±1289.0	629.4±1241.6	138.9±129.7	0.677	**0.020**	**0.025**
Troponin I (ng/ml)	0.03±0.05	0.27±0.47	0.01±0.01	0.060	0.103	**0.000**
KKMB (U/L)	304.9±165.3	812.6±708.3	98.3±83.9	0.112	**0.001**	**0.000**
EF (%)	71.7±9.9	74.4±6.42	73.2±6.2	0.623	0.843	0.552
KF (%)	35.2±7.0	36.7±5.6	35.1±5.0	0.733	0.644	0.441
SağVTei	0.610±0.441	0.562±0.128	0.358 ±0.175	0.965	0.111	**0.001**
SolVTei	0.567±0.241	0.371±0.207	0.469 ±0.186	0.102	0.161	0.119

Apgar 1: 1. dakika apgar skoru, Apgar 5: 5. dakika apgar skoru, Apgar 10: 10. dakika apgar skoru, BNP: Brain natriüretik peptid, KK: Kreatin kinaz, KKMB: kreatin kinaz miyokard izoenzimi, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu, SolVTei: sol ventrikül Tei indexi, SağVTei: sağ ventrikül Tei indexi,

Brain natriüretik peptid (p=0.02) ve KKMB (p=0.001) hafif asfiktik vakalarda bile kontrol grubundan yüksek iken, kTnI (p=0.000) ve SağVTei (0.001) indeksi yalnızca ağır asfiktik hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek idi.

Ciddi asfiktik hasta grubunda plazma BNP düzeyleri ile diğer parametreler arasında korelasyon değerlendirilmesi tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Ciddi asfiktik hasta grubunda plazma BNP düzeyleri ile diğer parametreler arasında korelasyon değerlendirilmesi

Parametre	Korelasyon Katsayısı	P
Apgar skoru		
1. dak	0.422	0.225
5. dak	0.420	0.227
10.dak	0.125	0.731
Ekokardiyografik parametreler		
EF (%)	-0.119	0.743
KF (%)	-0.199	0.582
SağVTei	-0.084	0.831
SolVTei	-0.248	0.489
Kardiyak enzimler		
KK (U/L)	-0.090	0.805
KKMB (U/L)	-0.040	0.913
Kardiyak troponin I (ng/ml)	-0.200	0.579
Myoglobin (ng/ml)	-0.122	0.738

Kısaltmalar: KK: kreatin kinaz, KKMB: kreatin kinaz miyokard izoenzimi, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu, SolVTei: sol ventrikül Tei indexi, SağVTei: sağ ventrikül Tei indexi

Plazma BNP düzeyleri ciddi asfiktik hasta grubunda da diğer parametreler ile anlamlı korelasyon göstermedi.

Triküspid yetersizliği saptanan hasta sayısı açısından asfiksi grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yokken (X2=3.077, p=0.215), mitral yetersizliği ağır asfiktik hastalarda anlamlı düzeyde (X2=6.667, p=0.036) daha sık olarak bulundu. Aort yetersizliği varlığı açısından da gruplar arasında fark saptanmadı (X2=3.964, p=0.138).

Elektrokardiyografik bulguların varlığı yönünden de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (X2=4.096, p=0.393).

İnotropik destek verilme ihtiyacı duyulan ve duyulmayan asfiksili bebekler ile kardiyak göstergeler arasındaki ilişki Tablo 17'de verildi.

Tablo 17. İnotropik destek ihtiyacı ile kardiyak göstergeler arasındaki ilişki

Parametre	**KKY olanlar (n=6) (ort± SD)**	**KKH olmayanlar (n=14) (ort ±SD)**	**P**
kTnI (ng/ml)	0.19±0.30	013±0.37	0.249
BNP (pg/ml)	609.0±666.8	799.0±1434.2	0.216
KK (U/L)	1886.3±1574.2	2042.9 ±1747.0	0.869
KKMB (U/L)	681.1±712.1	506.2±510.3	0.322
EF (%)	68.7±12.0	74.8±5.6	0.283
KF (%)	33.5± 8.6	36.9±4.8	0.432
SağVTei	0.836 ±0.550	0.515±0.190	0.339
SolVTei	0.607 ±0.262	0.413±0.218	0.09

Kısaltmalar : Apgar 1: 1. dakika apgar skoru, Apgar 5: 5. dakika apgar skoru, Apgar 10: 10. dakika apgar skoru, BNP: brain natriüretik peptid, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KK: Kreatin kinaz, KKMB: kreatin kinaz miyokard izoenzimi, KF: kısalma fraksiyonu, kTnI: kardiyak troponin I, KKY: konjestif kalp yetersizliği, SağVTei: sağ ventrikül Tei indexi, SolVTei: sol ventrikül Tei indexi.

İnotropik destek verilme ihtiyacı duyulan ve duyulmayan asfiktik bebekler arasında ortalama serum kTnI, plazma BNP, KK ve KKMB düzeyleri ve EF, KF, SağVTei ve SolVTei açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan asfiktik bebekler ile kardiyak göstergeler arasındaki ilişki tablo 18'de verildi.

Tablo 18. Kardiyak tutulum varlığı ile kardiyak göstergeler arasındaki ilişki

Parametre	Kardiyak tutulumu olan asfiksili grup (n=12) (ort± SD)	Kardiyak tutulumu olmayan asfiksili grup (n=8) (ort± SD)	P
kTnI (ng/ml)	0.11±0.22	0.21±0.49	0.873
BNP (pg/ml)	709.3±1192.6	791.0±1383.7	0.969
KKMB (U/L)	553.1±519.3	567.1±663.5	0.316
EF (%)	71.3±9.3	75.6±5.8	0.315
KF (%)	34.8±6.8	37.5±5.0	0.463
SağVTei	**0.708± 0.355**	**0.434±0.179**	**0.055**
SolVTei	0.495 ±0.283	0.421±0.172	0.457

Kısaltmalar BNP: Brain natriüretik peptid, KK: Kreatin kinaz, KKMB: kreatin kinaz miyokard izoenzimi, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu, kTnI: kardiyak troponin I, SolVTei: sol ventrikül Tei indexi, SağVTei: sağ ventrikül Tei indexi.

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan asfiktik bebekler arasında ortalama kTnI, BNP, KKMB düzeyleri ve ortalama EF, KF ve LVTei indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Buna karşın RVTei indeksi açısından iki grup arasında sınırda bir anlamlılık mevcut idi (p=0.055).

5. TARTIŞMA

Perinatal asfiksi, doku zedelenmesine yol açacak kadar dokuya oksijen verilmesinin bozulması sonucu oluşan hipoksi ve hiperkapninin beraberliği olup en ciddi etkisini santral sinir sisteminde yapmakta ve HİE'ye neden olmaktadır (9). Hipoksik iskemik ensefalopati santral sinir istemi hücrelerinde kalıcı hasar, ölüm, mental geriliğe yol açabildiğinden yenidoğanlarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Yenidoğan döneminde karşılaştığımız ölümlerin % 15-20'si ensefalopati, mental gerilik gibi kalıcı nörogelişimsel anomalilerin de % 25-30'u perinatal asfiksi sonucunda oluşmaktadır (7).

Hastalarda santral sinir sistemi dışında başka organlar da asfiksiden etkilenmekte ve bu durum mortalite üzerine etkili olmaktadır. Sıklıkla etkilenen organlar ve hastalıkları;

1) Kalp: Kalp yetersizliği, miyokardial iskemi, hipotansiyon, hipoksik miyopati,

2) Akciğerler: Persistan pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama, respiratuar distres sendromu, aspirasyon pnömonisi,

3) Böbrekler: Akut tübüler ve kortikal nekroz, miyoglobinüri, hematüri, sıvı elektrolit imbalansı,

4) Gastrointestinal sistem: Hepatik disfonksiyon, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit,

5) Adrenaller: Kanama

6) Hematolojik: Dissemine intravasküler koagülasyon

7) Endokrin ve metabolizma: Uygunsuz ADH salgılanması, asidoz, hiperpotasemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipoglisemi, hipotermidir (4).

Yenidoğanda kalp kası hipoksik olaylara ileri derecede hassastır ve hasara uğraması yenidoğan döneminde dolaşımı önemli düzeyde etkiler. İntrauterin hipoksiye ikincil aritmiler ve kardiyojenik şok bildirilmiştir (42). Perinatal asfikside kardiyak etkilenme mortaliteyi önemli derecede etkilemektedir (43). Bu nedenle perinatal asfiksiye maruz kalan yenidoğanlarda kardiyak etkilenmenin olup olmadığının

saptanması önem arzetmektedir ve miyokardiyal hasarın erken tespiti yenidoğancılar için halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Erişkinlerde iskemik nedenlerle meydana gelen miyokardiyal incinme önemli klinik bulgular, EKG, ekokardiyografi değişiklikleri, KK ve troponinler gibi kardiyak enzimlerdeki yükselme ile tanınabilmektedir (43). Bununla birlikte neonatal miyokardiyal incinmenin klinik bulgular, EKG değişiklikleri, geleneksel ekokardiyografik bulgular ve/veya serum KKMB kütle konsantrasyonu ile tanı alması sıklıkla mümkün olmamaktadır (44-48). Bu nedenle yenidoğanlarda asfiksiye ikincil miyokardiyal incinmeyi tanımlamada diğer parametrelerin klinik değeri araştırılmıştır. Kardiyak troponinlerin özellikle kTnT'nin perinatal asfiksiye bağlı miyokardiyal iskemide yükseldiği ve KKMB'ye göre daha spesifik olduğu gösterilmiştir (2,35,40,43). Bununla birlikte günümüzde dahi hipoksiye ikincil kalp yetersizliği geliştirme riski taşıyan yenidoğanların erkenden tanınmasını sağlayacak kesin fizyolojik parametreler tanımlanabilmiş değildir. Ayrıca özellikle yenidoğanlarda olmak üzere hangi klinik ve laboratuvar bulguların klinik olarak gizli kardiyak etkilenme anlamına geleceği konusunda bir fikir birliği mevcut değildir.

Brain natriüretik peptid kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı ve diğer kritik durumlarda miyokardiyal stres belirteci olarak geniş bir klinik kullanım alanı bulmuştur (49). Yeni çalışmalar yenidoğanlarda bazı klinik durumlarla plazma BNP düzeyleri arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (49). Biz de kalbin etkilenebildiği önemli klinik durumlardan biri olan perinatal asfikside plazma BNP düzeylerini araştırdık. Bildiğimiz kadarıyla İngilizce literatürde perinatal asfikside plazma BNP düzeylerini ve bunun diğer kardiyak etkilenme parametreleri ile korelasyonunu araştıran bir çalışma mevcut değildir.

Literatürde perinatal asfikside kardiyak etkilenmeyi araştıran önemli çalışmalar incelendiğinde göze çarpan önemli bulgular şöyledir;

5.1. Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Değerlendirme

Barberi ve ark. (44) konjenital kalp hastalığı olmayan 50 preterm ve term bebeği 3 gruba ayırmışlardır; 5. dakika Apgar skoru >9 ve kord kan gazı pH>7.3 olanlar (Grup

1 (kontrol grubu)), 5. dakika Apgar skoru 7-9 arasında ve kord kan gazı pH 7.2-7.3 arasında olan orta derecede solunum distresi olanlar (Grup 2) ve şiddetli asfiksisi olan 5. dakika Apgar skoru 7'nin altında ve kord kan gazı pH'sı <7.2 olanlar (Grup 3). Doğumdan sonraki 2. günde yapılan değerlendirmede Evre 3 ve 4 EKG değişiklikleri yalnızca ciddi asfiksisi olan hastalarda gözlenmiş buna karşın Grup 2'deki hastaların tümünde ve Grup 1'deki 22 hastanın üçünde Evre 2 EKG değişiklikleri gözlenmiştir. Ekokardiyografide sol ventrikül KF, peak aortik akım hızı ve mean akselerasyon grup 3'de önemli derecede azalmış olarak bulunmuş, Grup 2'de ise yalnızca KF anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yazarlar çalışma sonuçlarına dayanarak EKG değişikliklerinin (Evre 3 ve 4) ciddi asfiksisi olan bebeklerde görüldüğünü ve ancak ciddi miyokardiyal etkilenmenin bir belirteci olabileceğini ifade etmektedirler. Buna karşın KF'nun hafif semptomatik hastalarda bile düşük saptanabildiğinden miyokardiyal iskeminin en güvenilir bulgusu olarak düşünülmesini önermektedirler. Ayrıca 5. dakika Apgar skoru <7 ve arteriyel kan pH'sı <7.2 olmasını hipoksik kalp tutulumu yönünden yüksek risk olarak belirtmektedirler. Yine normal yenidoğan infantlarda hafif triküspid yetersizliği yaygın olarak saptanmış olmasına rağmen, perinatal asfikside ağır triküspid yetersizliklerin sıklıkla pulmoner hipertansiyonla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Möller JC ve ark. (50) asfiksiye maruz kalmış olan infantlarda (pH <7.18 ve 1. dakika Apgar skoru <4 veya 5. dakika Apgar skoru <7) postnatal 3-4. günde yapılan değerlendirme sonucunda M-mode ekokardiyografik ölçümlerin kontrol hastalardan farklı olmadığını belirtmekte ve bunun ölçülen parametrelerin preload, afterload ve sıvı tedavisi veya katekolamin infüzyonu gibi uygulamalardan çok etkilenmesine bağlamaktadırlar.

Szymankiewiski ve ark. (51) 39 asfiktik (umblikal pH <7.15) ve 44 normal term yenidoğanda yaşamın 12-24. saatlerde yaptıkları incelemede ekokardiyografide saptanan kardiyak output, kardiyak indeks ve KF açısından gruplar arasında fark bulmazken, triküspid yetersizliğini asfiktik yenidoğanlarda daha yüksek sıklıkta (sırasıyla %38.5'e karşın %11.4) bulduklarını belirtmektedir. Yazarlar ekokardiyografik verilerin asfiktik bebeği tanımlamada değerinin düşük olduğu sonucuna varmaktadır.

Costa ve ark. (35) miyokardiyal hasarı gösterecek yardımcı bulgular ile kTnT arasında bir karşılaştırma olmaksızın hangi kTnT düzeyinin yenidoğanlarda miyokardiyal iskeminin spesifik belirteci olduğunu belirlemek zor olacaktır hipotezi ile kTnT ve miyokardiyal iskeminin yardımcı bulguları arasındaki korelasyonu araştırmak üzere bir çalışma yaptılar. Asfiktik (1. dakika Apgar skoru <4 ve 5. dakika Apgar skoru <7) 29 ve sağlıklı 30 çocuk değerlendirmeye alınmış ve hastaların 23'ünde ekokardiyografide miyokardiyal hasar bulguları olduğu belirtilmiştir. Oysa kontrol grubunda ekokardiyografide miyokardiyal hasar bulguları saptanmamıştır. Sol ventrikül output ve stroke volüm hastalarda anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır, ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonu hakkında fikir edinmek için sık kullanılan KF iki grup arasında farksız bulunmuştur. Ayrıca miyokardial hasara bağlı bulguları olan hastalarda kTnT düzeyleri önemli derecede yüksek iken, fonksiyonel parametrelerde bu fark bulunamamıştır.

Rajakumar ve ark. (52) asfiktik term 30 yenidoğanda (şunların herhangi dördünün varlığı; (i) 5. dakika Apgar skoru <6, (ii) fetal kalp hızı değişlikleri, (iii) mekonyumla boyalı amniyotik sıvı, (iv) kord kan pH'sı <7.1, (v) asfiksi ile ilintili organ disfonksiyonu) kardiyak disfonksiyonun özellikleri, EKG ve ekokardiyografinin rolünü değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada asfiktik hastaların arasında solunum sıkıntısı, kalp yetersizliği bulguları ve kardiyojenik şok tablosu olan hasta sayısının kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, ekokardiyografide sağ ve sol ventrikül hipokinezisi, triküspit yetersizliği ve atriyal dilatasyonun asfiktik hastalarda daha sık görüldüğünü, buna karşın EKG bulgularının Evre 2 düzeyinde anlamlı derecede sık olduğunu gösterdiler. Klinik, elektrokardiyografik veya ekokardiyografik bulgulardan herhangi birinin varlığı kardiyak etkilenme olarak tanımlandığında 30 hastanın 22'sinde kardiyak etkilenme olduğu sonucuna vardılar. Ölen 10 hastanın tümünde kardiyak etkilenme olduğu bildirilmektedir. Ayrıca kardiyak etkilenme varlığı ile HİE ağırlığı arasında bir ilişki saptadılar. Yazarlar sağ ventrikül hipokinezisini (6/30) sol ventrikül hipokinezisine (4/30) göre daha sık gördüklerini ve bunun erken neonatal dönemde sağ ventrikülün daha geniş kas kütlesi ve yüksek pulmoner arter basıncı nedeniyle artmış afterloada bağlı olduğunu düşündüklerini ifade etmektedir.

Kanık ve ark. (43) kardiyak enzimlerin asfiktik 34 term yenidoğanda, yaşamın 24-48 saatleri arasında (şunların en az 2'sinin varlığı; (i) kalp hızı izlemlerinde

intrapartum fetal distres, (ii) kord kanı veya ilk neonatal kan örneğinde ciddi metabolik asidoz, pH <7.1, (iii) 5. dakika Apgar skoru <3) kardiyak enzimlerin miyokardiyal incinmeyi değerlendirme ve mortalite ile ilişkisini saptamak için yaptıkları çalışmada yalnızca bir hastada hafif ekokardiyografik değişiklikler saptarken, hangi düzeyde olduğu belİRZilmemiş olan anormal EKG bulgularının varlığının ölen hastalar arasında anlamlı düzeyde sık olarak saptandığını belirtmektedir.

Matter ve ark. (53) perinatal asfiksili 25 term yenidoğanda, yaşamın 12-24. saatleri arasında (şunların tümünün varlığı (i) 5. dakika Apgar skoru <5 veya ilk soluğun doğum sonrası 5. dakikadan sonra olması, (ii) ilk kan gazında serum bikarbonatının <12 mmol/l olduğu derin metabolik veya miks asidoz ve (iii) stupor, koma ve nöbet gibi ensefalopati bulgularının varlığı) doku Doppler görüntüleme tekniği ile miyokard performansını değerlendirmeyi ve bunu serum kTnT konsantrasyonları ile karşılaştırmayı amaçladıkları çalışmada; ekokardiyografik olarak ölçülen kardiyak indeks, KF, sol ve sağ ventrikül diastolik dolum indekslerini asfiktik hastalar ve kontrol grubunda arasında benzer buldular. Buna karşın sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarını kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek buldular. Önemli bir bulgu olarak sol ve sağ ventrikül Tei indeksini asfiktik bebeklerde kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha uzun buldular. Ayrıca KF'nun kTnT konsantrasyonları ile korelasyonu yok iken, sağ ve sol ventrikül Tei indekslerinin kTnT konsantrasyonları ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini saptadılar. Buna karşın KF ve Tei indeksinin yaşayan ve ölenler arasında farklı olmadığını belirlediler. İlaveten triküspid ve mitral yetersizliği sıklığı asfiktik hastalarda daha yüksekti. Ölçülen parametrelerin, çalışmada tanımlanmamış olan miyokardiyal disfonksiyonu belirlemedeki değerini belirlemek amacıyla yaptıkları değerlendirmede sol ve sağ ventrikül Tei indekslerinin kTnT'ye göre daha yüksek tanısal değere sahip olduğunu saptadılar. Tei indeksinin prognostik değerinin olmamasını hasta sayısının az olması ile açıkladılar.

Çalışmamızda yalnızca Evre 1 ve Evre 2 EKG değişiklikleri saptanmış ve bu düzeydeki EKG bulgularının sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2=0.465$, $p=0.793$). Ayrıca asfiksinin ağırlığından EKG bulgularının etkilemediği de gösterilmiştir. Barberi ve ark. (44) çalışmamızda kullandığımız ciddi asfiksi tanımlaması ile uyumlu bir grup ciddi asfiksili hastada Evre 3 ve 4 değişiklikler gördüklerini bildirmektedir. Yine Rajakumar ve ark. (52)

çalışmamızda kullandığımız ciddi asfiksi tanımlaması ile nispeten uyumlu asfiksili 30 yenidoğanın 4'ünde Evre 3 EKG değişiklikleri saptarken Evre 4 değişiklik saptanmamıştır. Kanık ve ark. (43) ise hangi düzeyde olduğunu belirtmedikleri EKG değişikliklerinin HİE evresi ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Oysa hem çalışmamız hem de diğer çalışmalar Evre 1 ve 2 EKG değişikliklerinin normal yenidoğanlarda da azımsanmayacak sıklıkta görülebileceğine işaret etmektedir (52). Bu nedenle asfiktik yenidoğanlarda kardiyak etkilenmeyi değerlendirilirken Evre 1 ve Evre 2 EKG bulguların kardiyak etkilenme yönünde değerlendirilmemesi uygun olur kanaatindeyiz. Çalışmamızda ciddi asfiktik hastalarda bile saptamadığımız Evre 3 ve 4 bulgular asfiktik yenidoğanlarda kardiyak etkilenmeyi tanımlamakta kullanılabilir görülmektedir.

Hipoksi meydana getirdiği miyokardiyal incinme neticesinde ventrikül fonksiyonlarını bozabilmektedir. Ekokardiyografik incelemeler sol ventrikül sistolik, sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları hakkında güvenilir bilgiler verebildiği gibi, renkli Doppler ekokardiyografik incelemeler kapak disfonksiyonlarının değerlendirilmesini de sağlamaktadır.

M-mode ekokardiyografik ölçümlerle elde edilen ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan sol ventrikül EF (p=0.9) ve KF (p=0.6) asfiktik hasta grubunda kontrol grubu hastalardan faklı değildi (Tablo 11). Bu bulgu yapılmış çalışmaların önemli bir kısmı ile uyumlu idi **(**35,50,51,53). Buna karşın Barberi ve ark. (44) çalışmalarında sol ventrikül kısalma fraksiyonunu hafif asfiktik hastalarda bile anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Rajakumar ve ark. (52) ise sağ ve sol ventrikül hipokinezisini asfiktik bebeklerde daha sık gördüklerini bildirmektedir**.** Matter ve ark. asfiktik hastalarda sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çaplarını kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır (53). Bizim çalışmamızda ise sol ventrikül diyastol sonu çapı kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu bulgu anılan parametrelerin damar içi volüm ile yakın ilişkili olmalarının bir sonucu olarak değerlendirildi.

Ventriküllerin diyastolik dolum fonksiyonları bazı durumlarda sistolik fonksiyonların bozulmasından önce bir öncül bulgu olarak gelişebilmektedir. Çalışmamızda sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri (triküspid kapak

diyastolik erken doluş akım hızı hariç, p=0.01) diğer çalışmalarda olduğu gibi anlamlı düzeyde etkilenmemişti (Tablo 11).

Tei indeksi her iki ventrikülün hem sistolik ve hem de diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir parametre olarak sunulmuştur (53). Bir çalışmada perinatal asfiksili yenidoğanda Tei indeksi kullanılarak sağ ve sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiştir (53). Matter ve ark. (53) önemli bir bulgu olarak sol ve sağ ventrikül Tei indeksini asfiktik bebeklerde kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha uzun buldular. Sol ve sağ ventrikül Tei indekslerinin miyokardiyal hasarlanmayı belirlemede (çalışmada kardiyak hasarlanma kriterleri tanımlanmamıştır) kTnT'ye göre daha yüksek tanısal değere sahip olduğunu ancak Tei indeksinin prognostik değerinin olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda sol ventrikül Tei indeksi kontrol grubuna benzer bulunurken (p=0.9), sağ ventrikül Tei indeksi Matter ve ark. (53) bulguları ile uyumlu olarak kontrol grubundan anlamlı derecede uzun bulundu (p=0.01).

Perinatal asfiksili yenidoğanlarda hipoksinin oluşturduğu papiller adale iskemisi özellikle triküspid ve daha az sıklıkta olmak üzere mitral kapakta yetersizliğe yol açmaktadır (54). Çalışmamızda triküspid ve mitral yetersizliği sıklığı hasta ve kontrol grubu arasında benzer idi (sırasıyla X2=3.74, p=0.15, X2=3.13, p=0.07) (Tablo 10). Çalışmamızda asfiktik hastaların 9'unda saptanan triküspid yetersizliklerinin 7'si hafif ve 2'si orta derecede idi ve orta derece triküspid yetersizliği olan hastaların ikisi de ağır asfiktik grupta idi. Oysa kontrol grubunda saptanan tüm triküspid yetersizlikleri hafif idi. Dolayısı ile birçok çalışmada yapıldığı gibi her düzeydeki triküspid yetersizliği kardiyak etkilenmenin bir bulgusu olarak alınmamalı, en az orta derecede yetersizlikler kardiyak etkilenme bulgusu olarak değerlendirilmelidir düşüncesindeyiz. Asfiktik hastalarda mitral yetersizliği de gelişebilmektedir (45). Çalışmamız normal yenidoğanlarda da hafif mitral yetersizliği gözlenebileceğine işaret etmektedir. Normal yenidoğanlarda ekokardiyografide saptanabilen hafif mitral yetersizliği sıklığı bilinmediğinden bu bulgunun asfiksiye ikincil kardiyak tutulumun tanısındaki değerini araştıracak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ayrıca asfiktik 3 yenidoğanda literatürde perinatal asfiksili hastalarda hiç bildirilmemiş olan aort yetersizliği saptanmıştır. Konjenital aorta kapak hastalığı olmayan bu hastalarda postnatal 10. günden sonra yapılan kontrollerde aort yetersizliğinin kaybolmuş olması bu bulgunun asfiksinin bir sonucu olduğunu düşündürmüştür.

Perinatal asfiksili yenidoğanlarda sağ ventrikülün daha sık etkilendiği bildirilmektedir. Bu durum erken neonatal dönemde sağ ventrikülün daha geniş kas kütlesine sahip olmasına ve yüksek pulmoner arter basıncı nedeniyle artmış olan sağ ventrikül ardyüküne bağlanmıştır (52). Çalışmamızda hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama sağ ventrikül Tei indeksinin daha uzun (p=0.01), triküspid kapak erken doluş akım hızının (p=0.01) ve peak pulmoner akım hızının (p=0.005) daha düşük olarak bulunmuş olması perinatal asfikside sağ ventrikülün daha sık ve kolay etkilendiği fikrini desteklemektedir.

Bu çalışmalar metodolojik yönden incelendiğinde verilerin analizini güçleştiren bir kısım noktalar dikkati çekmektedir;

1) Yukarıda anılan çalışmalarda göze çarpan en önemli nokta asfiksi tanımlamasındaki farktır. Hipoksik iskemik ensefalopatinin klinik şiddetini tanımlamak için nispeten standardize edilmiş ve kabul görmüş bir derecelendirme önerisi mevcut olmasına rağmen bebeğin maruz kaldığı asfiksiyi tanımlayan ve şiddetini derecelendiren kabul görmüş bir öneri mevcut değildir (25). Bu nedenle neredeyse tüm çalışmalarda asfiksi tanımlamaları birbirinden faklı olduğu gibi, bazı çalışmalarda farklı derecelendirme kriterleri kullanılmıştır.

2) Bir diğer önemli sorun da kardiyak etkilenme varlığının tanımlanmasındaki farktır. Konjestif kalp yetersizliği gibi belirgin bir klinik tablo asfiksi sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, miyokardiyal etkilenme klinik olarak sessiz de kalabilmektedir (45). Bu nedenle belirgin klinik bulguların yokluğunda miyokardiyal etkilenmenin var olup olmadığını kesin olarak belirlemek mümkün görünmemektedir.

3) Çalışmalara dâhil edilen hastaların seçimindeki farklılıklar da dikkati çekmektedir. Önemli sayıda çalışmada term ve preterm bebekler birlikte çalışma gruplarını oluştururken, bir kısım çalışmalarda yalnızca term yenidoğanlar çalışmalara alınmıştır.

4) Ayrıca çalışmalarda değerlendirmelerin yapıldığı postnatal yaşlar da birbirinden farklıdır.

Tüm bu farklılıkların çalışmamız da dâhil olmak üzere yapılmış çalışmalarda elde edilmiş sonuçlar arasındaki farklılıklar üzerinde önemli etkisi olduğu kanaatindeyiz.

5.2. Biyokimyasal markerler

5.2.1. Troponinler

Troponin tüm çizgili kaslarda aktin flamentinin üzerinde yerleşik bir inhibitör protein kompleksidir ve üç subüniti vardır; T, C ve I. Kardiyak Troponin T ve kTnI erişkinlerde miyokardiyal iskemik hasarın saptanmasında faydalı bir belirteç olarak kabul edilmektedir (55). Normal bireylerde troponinlerin plazma konsantrasyonları hemen hemen sıfırdır ve minör miyokardiyal incinmeler de bile yükselme eğilimindedirler. İncinmeden sonraki 4 saat içinde plazmada ölçülebilirler (56).

5.2.1.1. Kardiyak Troponin T

Kardiyak troponin T tropomiyozin kompleksinin bir komponentidir ve kalp kası kontraktilitesinin düzenlenmesinde rol alır. Yapılmış çalışmalar respiratuvar distresli bebeklerde miyokardiyal incinmenin tanımlanmasında kTnT'nin kullanılabileceğini ve gestasyon, doğum ağırlığı, cins, postnatal yaş ve doğum şeklinden etkilenmediğini göstermiştir (57,58). Kalbe spesifiktir ve miyokardiyal incinme durumunda KKMB'ye göre daha erken saptanabilir ve daha geç evrelerde de yüksek kalır (59,60). KTnT perinatal asfiksiye bağlı miyokardiyal iskemide yükselmektedir ve bu vakalarda kardiyak disfonksiyonun tanısında daha spesifik ve sensitiftir (2,35,48,50, 51,61,62).

Möller ve ark. (50) asfiktik hastaları yüksek pozitif fakat düşük negatif prediktif değer ile gösterebildiğini saptamışlar ve bu gözlemlerine dayanarak Apgar skoru ve umblikal arter pH'sı kayıt altına alınmamış olan hastalarda ölçülmesinin önemli olabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca kTnT ciddi nörolojik sekeli olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapmada da faydalı bulunmamıştır. Buna karşın hemodinamik destek ihtiyacı olanlarda kTnT düzeyleri daha yüksek bulunmuştur .

Szymankiewicz ve ark. (51) ortalama kTnT düzeyini asfiktik bebeklerde normal çocuklardan anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca Apgar skoru hızla düzelen hastalarda kTnT düzeyi tıbbi müdahelelere iyi cevap vermeyen gruba göre daha

düşük bulunmuştur. Saptanamayan düzeyde kTnT düzeyleri asfiksik bebeklerde daha düşük sıklıkta bulunmuş, ayrıca inotropik destek ihtiyacı olanlarda ortalama kTnT düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. En yüksek kTnT düzeylerinin ise ölen asfiktik bebeklerde saptandığı belİRZilmektedir. Yazarlar sonuçlarına dayanarak >0.1 ng/mllik kTnT düzeyinin yenidoğanlarda hipoksik kalp tutulumu için referans bir değer olarak kabul edilebileceğini önermektedirler.

Costa ve ark. (35) asfiktik hastalarda median kTnT düzeylerini kontrol grubundan daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ayrıca miyokardiyal hasara bağlı bulguları olan hastalarda serum kTnT düzeyleri önemli derecede yüksek iken, fonksiyonel parametrelerde bu fark bulunamamıştır. Normal çocuklarda serum kTnT için 95. Persantil değeri 0.21 mikrog/L olarak hesaplamışlardır. Bu değerin asfiksili hastalarda ekokardiyografik olarak miyokardiyal hasar olan hastaları tanımlamada spesifitesi %100 ve sensitivitesi %39 olarak hesaplanmıştır. ROC analizinden elde edilen 0.19 mikg/L'lik sınır değer için aynı rakamlar sırasıyla %100 ve %57 olarak hesaplanmıştır ve bu eşik değerler klinik miyokardiyal disfonksiyonla ve kardiyo-sirkülatuvar bozulma ile ilişkili değildir.

Rajakumar ve ark. (2) serum kTnT düzeylerinin asfiktik hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve kardiyak etkilenmeyi tanımlamadaki spesifitesinin yüksek olduğunu (sırasıyla %82.6 ve %97.3) bildirmektedir. Ayrıca serum kTnT ile kardiyak disfonksiyon varlığı ve mortalite arasında da lineer bir ilişki saptanmıştır (2).

Matter ve ark. (53) serum kTnT değerlerini kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek buldular. Ayrıca serum kTnT düzeyleri hipotansif asfiktik bebeklerde normotansif olanlara göre daha yüksek idi. Ayrıca serum kTnT düzeylerinin ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek olduğunu saptadılar.

5.2.1.2. Kardiyak Troponin I

Kardiyak Troponin T'nin miyokardiyal incinmenin hassas bir belirteci olduğu saptandıktan sonra bir diğer kardiyak troponin olan kTnI'nın perinatal asfiksideki tanısal değeri araştırılmaya başlanmıştır. Kardiyak Troponin I miyokardiyal hasarlanma sonrası 3-6. saatlerde yükselmeye başlar ve 4-10 günde normale dönmektedir.

Asfiksinin postnatal tanısında kTnT'nin değerli olduğu gösterilince Trevisanuto ve ark. (40) kTnI'nın bu hastalardaki değerini araştırmak üzere gestasyon yaşı >28 hafta olan 13 asfiktik (umblikal arter pH'sı <7.18 ve 1. dakika Apgar skoru <4 veya 5. dakika Apgar skoru <7) ve 39 normal çocukta kTnI düzeylerini çalıştılar. Asfiksiye maruz kalan yenidoğanlarda kTnI konsantrasyonlarının sağlıklı bebeklerden daha yüksek olduğu ancak asfiksinin geleneksel belirteçleri ile (Apgar skoru, arteriyel umblikal pH ve bikarbonat, serum AST ve ALT aktivitesi, serum kereatinin, QTc aralığı) korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca asfiktik hastaların tümünde serum kTnI konsantrasyonlarının saptanabilir düzeyin üzerinde olduğunu ve 13 hastanın 10'unda miyokardiyal hasar için sınır değer olarak verilen 0.15 mikrog/L'nin üzerinde bulduklarını bildirmektedirler. Bu çalışmada pressör verilen hastalarda serum kTnI düzeylerinin verilmeyenler ile benzer olduğu bulunmuştur. Yazarlar çalışma sonuçlarına dayanarak kTnI'nın asfiktik bebeklerde miyokardiyal hasarlanmanın saptanmasında bir parametre olarak kullanılabileceğini ve asfiktik bebeklerde iskelet kası kaynaklı TnI'dan miyokard kaynaklı kTnI'ya erken dönüşe neden olan hazırlayıcı faktörlerin var olabileceği sonucuna varmışlardır.

Kanık ve ark. (43) kTnI düzeylerinin ölen ve yaşayan bebekler arasında birinci günde anlamlı fark göstermemesine rağmen, 3. günde yapılmış olan analizde ölen hastalarda kTnI düzeyinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu bildirmektedir. Yazarlar elde etikleri sonuçlara dayanarak asfiktik term yenidoğanlarda kTnI'nın HİE'ye bağlı mortaliteyi tahmin etmede kullanılabileceğini belirtmektedir.

Türker ve ark. (63) hipoksik 54 yenidoğanda ((i) arteriyel kord kan pH <7, veya (ii) hipoksiye ikincil nörolojik sekel (nöbet, koma hipotoni) ile birlikte arteriyel kord kan pH'sı <7.01-7.1 ve 5. dakika Apgar skoru <5 ve hematolojik, pulmoner, kardiyak veya renal fonksiyon bozukluklarının bir veya daha fazlası) yaptıkları çalışmada kTnI'nın intrauterin hipoksisi olan yenidoğanlarda mortalite ve beyin hasarının ciddiyetini erkenden belirleyebilecek bir beliteç olup olmadığını araştırdılar ve kTnI'nin asfiktik bebeklerde kontrollere göre, orta/ağır HİE'li hastalarda yok/hafif HİE'li hastalara göre (hafif, orta, ağır asfiksi tanımlaması klinik, laboratuvar ve elektroensefalografik bulgulara göre yapılmıştır) ve ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirlediler. Serum kTnI konsantrasyonunun 4.6

ng/ml'nin üzerinde olmasının mortaliteyi öngörme açısından en uygun sınır değer olduğu sonucuna vardılar (sensitivite %77, spesifite %97) (63).

Wei ve ark. (48) serum kTnI düzeylerini ağır asfiktik (birinci dakika Apgar skoru <4) term yenidoğanlarda kontrol grubundan yüksek bulurken hafif asfiktik (birinci dakika Apgar skoru >3) olanlarda anlamlı fark bulmadılar ve kTnI'nın asfiktik yenidoğanlarda kardiyak disfonksiyonu saptamada daha az sensitif olduğuna hükmettiler.

Çalışmamızda hasta grubunda ortalama serum kTnI değeri kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatiksel fark saptanmadı (p=0.08). Ortalama serum kTnI düzeyi hafif asfiksi grubunda kontrol grubuna benzer iken ağır asfiksi grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek idi (p=0.000). Çalışmamızda ölen hasta olmadığı için serum kTnI düzeylerinin mortaliteye etkisi değerlendirilemedi. HİE evreleri arasında da ortalama serum kTnI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Trevisanuto ve arkadaşlarının (40) hasta grubu bizim çalışmamızdaki ağır asfiksi grubu ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmaya benzer şekilde biz de tüm asfiksi grubunda ortalama kTnI düzeyini kontrollerle benzer bulurken ağır asfiksi grubunda kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p=0.000). Metodolojik farklılıklar nedeniyle diğer çalışmalar ile sonuçlarımızı karşılaştıramadık. Sonuçlarımız serum kTnI'nın ancak ağır asfiktik vakaları saptamada yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

5.2.2. KKMB

Barberi ve ark. (44) serum KKMB düzeylerinin ciddi asfiksili hastalarda ve hafif semptomatik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeylerde saptadıklarını bildirmektedir. Dolayısıyla KKMB'nin hafif miyokardiyal tutulumların bile saptanmasında değerli olduğu sonucuna varılmıştır.

Möller JC ve ark. (50) doğum sonrası 3-4 günde asfiktik bebekler ile kontrol vakalar arasında serum KKMB açısından anlamlı fark bulmadıklarını bildirmektedir.

Rajakumar ve ark. (2) serum KKMB düzeylerinin asfiktik bebeklerde kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunduğunu ancak kardiyak etkilenmeyi tanımlamadaki sensitivite ve spesifitesinin düşük bulunduğunu bildirdiler.

Kanık ve ark. (43) serum KKMB düzeylerinin yaşayan ve ölen asfiktik yenidoğanlar arasında anlamlı derecede farklı olmadığını bildirmektedir.

Çalışmamızda KKMB düzeyleri tüm asfiktik grupta (p=0.001), hafif asfiktik grupta (p=0.001) ve ağır asfiktik grupta (p=0.000) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. HİE evreleri ile KKMB düzeyi arasında anlamlı değişme olmadığı (p=0.66) belirlendi. Sonuçlarımız çalışma gruplarımız benzer olan Barberi ve arkadaşlarının (44) sonuçları ile uyumlu olup serum KKMB düzeyinin, kTnI'dan faklı olarak hafif asfiktik bebeklerde bile daha yüksek olarak saptanabileceğine işaret etmektedir.

5.2.3. BNP

Brain natriüretik peptid değişik biyolojik etkileri olan bir kardiyak peptittir ve natriürezis ve vazodilatasyon yaparak ekstrasellüler sıvı volümünü ve kan basıncını düzenler. Brain natriüretik peptid kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı ve diğer kritik durumlarda miyokardiyal stres belirteci olarak geniş bir klinik kullanım alanı bulmuştur (49). Brain natriüretik peptid sentezi için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyozit gerilimidir (64). Brain natriüretik peptid plasentadan geçmez ve dolayısıyla annenin hastalıklarından etkilenmez (65). Umblikal kanda düşük düzeylerde BNP saptanabilir (71-72). Doğumdan kısa bir süre sonra umblikal kandaki düzeyinin >20 katına ulaşır ve erişkin düzeylerine 3 ay civarında ulaşır (65).

Yeni çalışmalar yenidoğanlarda bazı klinik durumlarla plazma BNP düzeyleri arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (49). Plazma BNP düzeylerinin PDA'lı prematüre infantlarda, persistan pulmoner hipertansiyonu olan yenidoğanlarda ve konjenital kalp hastalıklı yenidoğanlarda yükseldiğine işaret etmektedir (65-69).

Biz de kalbin etkilenebildiği önemli klinik durumlardan biri olan perinatal asfikside plazma BNP düzeylerini araştırdık ve miyokardiyal etkilenmenin diğer belirteçleri ile korelasyonunu araştırdık.

Lin ve ark. (70) 39 hafif, 25 ağır asfiksili toplam 64 hasta üzerinde plazma NT-Pro BNP, serum kTnI, KKMB, KK düzeylerine bakmışlardır. 64 hastanın 30'unda miyokard hasarı mevcut olup plazma N-terminal Pro BNP seviyelerinin miyokard hasarı olan asfiksili grupta, miyokard hasarı olmayan asfiksili ve kontrol gruptan

anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve serum KK, KKMB ile aralarında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Asfiksili yenidoğanların miyokard hasarını erken tanımada N-terminal Pro BNP düzeyinin önemli olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışma İngilizce literatürden olmadığı için hasta özellikleri hakkında bilgi edinilemedi. Bildiğimiz kadarıyla İngilizce literatürde perinatal asfikside plazma BNP düzeylerini ve bunun diğer kardiyak etkilenme parametreleri ile korelasyonunu araştıran bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda ortalama plazma BNP düzeyleri tüm asfiktik hasta grubunda (p=0.03), hafif (p=0.02) ve ağır (p=0.025) asfiksi gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 15). Bununla birlikte ne tüm asfiksi grubunda ve ne de ağır asfiktik hasta grubunda plazma BNP düzeyleri kardiyak etkilenme ile ilişkili olabilecek diğer klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametrelerle korelasyon göstermedi (Tablo 13,16). Hipoksik iskemik ensefalopati evreleri arasında plazma BNP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.228). İnotropik destek ihtiyacı olan ve olmayan asfiktik hastalar arasında (p= 0.216) ve kardiyak etkilenmesi olan ve olmayan asfiktik hastalar arasında (p=0.969) plazma BNP düzeyleri açısından önemli fark yoktu.

Tüm bu veriler plazma BNP düzeyinin asfiksi nedeniyle yükseldiğine ancak bu yükselmenin diğer parametrelerle korele olmadığına, kalp yetersizliği bulgularından bağımsız olduğuna, asfiktik hastalarda prognostik bir parametre olarak kullanılamayacağına ve BNP'nin HİE ağırlığını tahmin etmede faydalı olmadığına işaret etmektedir.

Çalışmadaki eksikler;

1. Hasta grubunda ağır asfiktik hasta sayısının azlığı sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

2. Çalışmada ölen hasta olmaması nedeniyle plazma BNP düzeylerinin prognostik değerini araştıramadık.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz veriler perinatal asfiksili hastalarda plazma BNP değerlerinin perinatal asfiksi tanısında kullanılabileceğini ancak kardiyak etkilenmenin tanımlanmasında kullanılan klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal diğer belirteçler ile korelasyonu olmadığını ve bu hastalarda prognostik bir parametre olarak kullanılamayacağını göstermiştir.

6. SONUÇLAR

1) Hasta grubunda kontrol grubuna göre sağ ventrikül Tei indexi anlamlı olarak daha yüksek, pulmoner maksimum akım hızı daha düşük, triküspit kapak diyastolik erken doluş akımının daha kısa olduğu bulundu

2) Asfiksili hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma BNP, serum KKMB anlamlı olarak yüksek bulundu.

3) Serum KKMB düzeyinde hafif asfiksi-kontrol ve ağır asfiksi-kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü.

4) Serum kardiyak Troponin I düzeyi tüm asfiksili grupta kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmazken ağır asfiksili hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

5) Hipoksik İskemik Ensefalopati Evre 1, 2, 3 olan hastalar arasında plazma BNP, düzeyi ve Ejeksiyon fraksiyonu, Kısalma fraksiyonu anlamlı derecede farklılık göstermedi.

6) Hipoksik iskemik ensefalopati şiddeti arttıkça aynı derecede kardiyak etkilenmenin de artmadığı ve plazma BNP düzeylerinin HİE şiddetinden etkilenmediği sonucuna varıldı.

7) Ciddi asfiktik hasta grubunda ve tüm asfiktik hasta grubunda plazma Brain Natriüretik Peptid ile kardiyak etkilenmenin tanımlanmasında kullanılan klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal diğer belirteçler ile korelasyonu olmadığı tespit edildi.

8) İnotropik destek verilme ihtiyacı duyulan ve duyulmayan asfiktik bebekler arasında serum KK, KKMB, kardiyak troponin I, plazma BNP, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, sağ ve sol ventrikül Tei indexi arasında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

9) Kardiyak tutulumu olan ve olmayan asfiksili bebekler arasında serum KK, KKMB, kardiyak troponin I, plazma BNP, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, sol ventrikül Tei indexi açısından aralarında anlamlı farklılık yokken sağ ventrikül Tei indexi sınırda anlamlı olarak daha uzun bulundu.

10) Asfiksili hasta grubunda toplam kardiyak tutulum kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek idi.

11) Plazma BNP değerlerinin perinatal asfiksi tanısında kullanılabileceği, kalp yetersizliğinden bağımsız olduğu ve bu hastalarda prognostik bir parametre olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı

7. **KAYNAKLAR**

1) Can G. Neonatal asfiksi. Pediatri 1. cilt. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 235-41.

2) Rajakumar PS, VishBhat B, Sridhar MG. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia. İndian J Pediatr 2008; 75 (12): 1223-1225.

3) Behrman RE, Cliegman RM, Jenson HB eds. Hypoxia-Ischemia. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 566-568.

4) Yurdakök M, Perinatal hipoksik iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. Özalp Yurdakök M (eds), Pediatride Gelişmeler Ankara Güneş kitabevi 1999, ss 167-68.

5) American Academy of Pediatrics. Use and abuse of the apgar score. Pediatrics Vol. 98 no. 1 July 1996.

6) İdentification of term infants at risk for neonatal morbidity. Journal of Pediatrics 132, 4 April 1998.

7) Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. J Pediatr 2001; 138: 798–803.

8) Littlefield TR, Kelly KM, Pomatto JK, Beals SP. Multiple-birth infants at higher risk for development of deformational plagiocephaly: II. Is one twin at greater risk? Pediatrics 2002; 109: 19–25.

9) Barbara JS, Robert MK. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman R, Hal BJ (editors). Nelson Pediatrics. 17 th editions. Philadelphia. Saunders, 2005: 561-569.

10) Nelson BK, Levintan A. How much of neonatal encephalopaty is due to birth asphixia? AJDC 1991; 145: 1325-31.

11) Vanucci RC. Hypoxic ischemic encephalopathy. Am J Perinat 2000; 17: 113-20.

12) Gücüyener Kıvılcım: Yenidoğan bebekte hipoksik iskemik ensefalopati. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2006; 399-410.

13) Volpe JJ. Neurology of Newborn. 3th ed. WB Saunders Company. 1995; 211–360

14) Satar M, Narlı N, Kırım E, Atıcı A, Türkmen M, Yapıcıoğlu H. Hipoksik iskemik ensefalopatili 205 olgunun değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2001; 10. 36-41.

15) Acunas B, Çeltik C, Garipardıç M, Karasalihoğlu S. Perinatal asfiksili yenidoğanların etyoloji, klinik ve prognoz açısından değerlendirilmesi. Türkiye klinikleri J. Pediatr. 1999, 8: 21-26.

16) Toti P, De Felice C. Chorioamnionitis and fetal/neonatal brain injury. Biol Neonate 2001; 79(3-4): 201-4.

17) Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. J Pediatr 2005; 146 (4): 453-60.

18) Vannucci RC: Heterogenenity of hypoxic-ischemic thresholds in experimental animals. In: Lou HC (editor). Brain Lesions in the Newborn. Copenhagen, Munksgaard, 1994; 192: 445-451.

19) Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. Pediatrics 1995; 95: 238-246.

20) Yurdakök M. Perinatal asfiksiden korunma. Fetal tanı ve tedavi, Saraçoğlu F. (eds), Güneş Kitabevi, Ankara, 1998, ss 462-479.

21) Ballard RA. Newborn stabilization and initial evaluation. Taeusch HW, Ballard RA, Avery's Diseases of the newborn. WB Saunders Co, Philadelphia 1998, pp 319-355.

22) Volpe JJ. Hypoxic ischemic ensephalopaty, in Volpe JJ (ed): Neurology of the newborn Philadelphia, PA, WB. Saunders Company. 2000, pp. 217-276.

23) Doğan Mustafa, Timur Meşe, Dizdarer Ceyhun. Perinatal asfikside kardiyak etkilenme (myoglobilin, kreatinin kinaz myokard bandı, troponin I ve myokard performans indexi). Türkiye klinikleri J Pediatr. 2004; 13. 207-12

24) Barbara J, Behrman R, Kleigman R, Jenson H (eds). Clinik manifestation of diseases in the newborn period. Nelson textbook of pediatrics (17.ed). Saunders Pres, Pennsylvania pp 2004. ss 566-67.

25) Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatol encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33: 696-705.

26) Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F152.

27) Newborn. Eds: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MD. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; 319-33.

28) Yılmaz Kutluhan, Ovalı Fahri, Samancı Nedim, Güray Atilla, Dağoğlu Türkan. Yenidoğanın hipoksik iskemik ensefalopatisi. 1997 2. Baskı XIV. Bölüm Cilt 10 No: 5-6 658

29) Van Bel F, Shadid M, Moison RMW, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, et al. Effect of allopurinol on postaspyxial free radikal formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. Pediatrics 1998; 101: 184-193.

30) Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of a calcium-channel bloKKer, nicardipine, for severely asphyxiated newborn infants. Dev Med Child Neurol 1990; 32: 567-574.

31) Nagdyman N, Komen W, Ko HK. Early biochemical indivcators of hypoxicischemic encephalopathy after bİRZh asphyxia. Pediatric Res. 2004; 49: 502- 506.

32) Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. Curr Opin Neurol 2005; 18: 111-116.

33) Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Multimodality imaging findings. Radiographics. 2006 Oct; 26 Suppl 1: S159-72

34) Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FD. Perinatal asphyxia. In: A longe clinical manual neonatalogy. Eds: Gomella TL. 2nd ed. London: Prentice-Hall International Company 1992; 391-9.

35) Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, Romagnoli C. İs serum troponin T a useful marker og myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? Acta pediatrica ISSN 0803-5253; 2006.

36) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations muscular dystrophy due to sarcoglycan gene mutations. Muscle regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a Nerve 1999; 22: 473–9. Survey of echocardiographic measurements. Circulation [5] Coral-Vazquez R, Cohn RD, Moore SA et al. Disruption of the 1978; 58: 1072–83.

37) Cahill JM, Horan M, Quigley P, Maurer BJ, McDonald K. Doppler echocardiographic inDİKe of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. Eur J Heart Failure 2002; 4. 473-8.

38) Kimmenade V. And Januzzi The importance of amino grup-terminal pro-brain natriüretic peptide testing in clinical cardiology Biomarker Insights 2006; 2 143-155.

39) Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalı. Anadolu Kardiyol derg. 2005; 5: 305.

40) Trevisanuto D, Picco G, Golin R, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, Zanardo V. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. Biology of the Neonate 2006; 89: 190-193.

41) Lai WW, Geva T, Shirali GS. Task force of the pediatric council of the American Society of Ekocardiography (2006) Guidelines and standarts for performance of a pediatric echocardiogram. J Am Soc Echocardiogr 19: 1413-1430.

42) Talner NS, Lister G, Fahet JT: Effects of asphyxia on the myokardium of the fetus and the newborn; in Polin RA, Fox WW, Amban S (eds): Fetal and neonatal physiology. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 759-768.

43) Kanık E, Özer E, Bakıler AR, Aydınlıoğlu H, Dorak C, Doğrusöz B, Kanık A, Yaprak I. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it significant prediktör of mortality? The journal of Maternal –fetal and neonatal Medikine, March 2009; 22 (3): 239-242

44) Barberi I, Calabro MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, Bertuccio G, Consolo S. Myokardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Eur J Pediatr 1999 158: 742-747.

45) Dattilo G, Tulino V, Tulino D, Lamari A, Marte F, Patane S(2009). Perinatal asphyxia and cardiac abnormalities. Int J Cardiol.2009 Feb 11

46) Jedeikin R, Primhak A, Shennan AT, Swyer PR, Rower D(1983). Serial elektrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. Arch Dis Child 58: 605-611.

47) Panteghini M (1998). Diagnostic application of KKMB mass determination. Clin Chim acta 272: 23-31

48) Wei Y, Xu J, Xu T, Fan J, Tao S. Left ventriküler systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue dopler imaging. Pediatr Cardiol 2009 30: 741-746.

49) Kanbe T, Maeno Y, Fujino H, Kanda H, Hirose A, Okada J, Morikawa T, Iwata S, Iwata O. Brain-type natriüretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stres. Acta pediatrica 2009, 98; 1421-1425.

50) Möller JC, Thielsen B, Schaible TF, Reis I, Kohl M, Welp T, Gortner L. Value of myocardial hypoxia markers (Creatinine Kinase and ıts MB-Fraction, troponin-T, QT-İntervals) and serum creatinine for retrospective diagnosis of perinatal asphyxia. Biology of the Neonate; Jun 1998; 73, 6; Health Module.

51) Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman J, Gadzinowski E. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates. Biology of the Neonate 2005; 88: 19-23.

52) Rajakumar PS, Bhat V, Sridhar MG, Balachander J, Konar BC, Narayanan P. Electrocardiographic and ekokardiographic changes in perinatal asphyxia. İndian J Pediatr 2009; 76 (3): 261-264

53) Matter M, Abdel-Hady H, Attia G, Hafez M, Seliem W, Al-Arman M. Myocardial performance in asphyxiated full-term infants. Assessed by Dopler Tissue Imaging Pediatr Cardiol 2010

54) Ranjit MS. Cardiac abnormalities in birth asphyxia. Indian J Pediatr Mar 2000;67 (3 Suppl): S26-9 (Rewiew)

55) Bhayana V, Henderson AR: Biochemical markers of myokardial damage. Clin Biochem 1995; 28: 1-29.

56) Adamceva M. Troponins in children and neonates. Acta Paediatr 2003; 92: 1373-1375.

57) Trevisanutu D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M, Zanardo V: High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress sendrome. Acta Paediatr 2000; 89: 1134-1136.

58) Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NW: Neonatal levels of cardiac troponin T with and without respiratory distress. Arc dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F348-352

59) Soongswang J, Dratanaurongpisitkul K, Ratanarapee S. Cardiac troponin t: its role in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. Pediatr Cardiol 23: 531-535

60) Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M (1996). Prognostic significance of admission troponin-T concentrations in patients with myocardial infarction. Circulation 94: 1291-1297.

61) Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinaze MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. J Pediatr Child health. 2005 jul; 41 (7): 331-7.

62) Güneş T, Öztürk M, Koklu S, Narin N, Koklu E (2005). Troponin T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. Acta pediatr 94: 1638-1643.

63) Türker G, Babaoğlu K, Gökalp AS, Sarper N, Zengin E, Arısoy AE. Cord blood cardiac troponin T as an early prediktor of short-term outcome in perinatal hypoxia. Biology of Neonate. 2004; 86: 131-137

64) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161-6.

65) Reynolds E, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriüretic peptide in the diagnosis and manegement of persistent pulmonary hypertension of the newborn. 2004 Pediatrics Vol 114 No. 5 November.

66) Holstrom H, Hall C, Thaulow E. Plazma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Acra Paediatr. 2001; 90: 26-33

67) Holstrom H, Omland T, Editorial Board. Natriuretic peptides as markers of patent ductus arteriosus in preterm infants. Clin Sci (Lond) 2002; 103: 79-80

68) Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plazma brain natriüretic peptide as a predictor of haemodynamically signifacant patent ductus arteriosus in preterm infants. Clin Sci (Lond). 2002; 103: 75-77

69) Garg R, Raman S, Hoffman M, Hayes J, Danials C. Serum markers of systemic right ventriküler function and exercise performance. Pediatr Cardiol 2008 29; 641-648.

70) Lin LX, Mao QH, Zhang ZL, An CX, Kang XG. Plazma levels of N-Terminal Pro, Brain Natriuretic Peptide and Glycogen Phosphorylase İsoenzyme BB in neonates with asphyxia complicated by myocardial injury. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2010 Apr; 12 (4): 252-5.

71) Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. Eur J Endocrinol. 1995; 133: 207-209

72) Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et all. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. Pediatics. 2003; 112: 896-899.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİNATAL ASFİKSİLİ YENİDOĞANLARDA SERUM BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİ

Dr. Zühal AYBEK BAĞIR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 02.06.2005
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 24.06.2010
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 24.06.2010
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Naci CEVİZ
Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Jüri üyesi : Doç. Dr. Celalettin KOŞAN
Jüri üyesi : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

HAZİRAN 2010
ERZURUM