



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**PERİNATAL ASFİKSİYE BAĞLI TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULAMASI
YAPILAN BEBEKLERDE NEONATAL DÖNEM BULGULARININ
NÖROMOTOR GELİŞİM BASAMAKLARI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR. MERT ŞENGÜN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ
2023**



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**PERİNATAL ASFİKSİYE BAĞLI TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULAMASI
YAPILAN BEBEKLERDE NEONATAL DÖNEM BULGULARININ
NÖROMOTOR GELİŞİM BASAMAKLARI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR. MERT ŞENGÜN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BÜLENT KARA

Etik kurul onayı: 07/10/2021 Proje No: 2021/294

**KOCAELİ
2023**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZGESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM.....	2
2.2. PATOGENEZ.....	2
2.3. TANI.....	3
2.3.1. Perinatal hipoksi varlığı.....	5
2.3.2. Nöbetler.....	6
2.3.3. EEG bulguları.....	7
2.3.4. Görüntüleme.....	8
2.3.4.1. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları.....	10
2.3.4.1.1. Bazal ganglion ve talamus tutulumu.....	10
2.3.4.1.2. Watershed tutulumu.....	10
2.3.4.1.3. Punktat beyaz cevher tutulumu.....	10
2.3.4.1.4. Yaygın hasar paterni.....	11
2.3.4.1.5. Beyin sapı tutulumu.....	11
2.3.4.1.6. Serebellar tutulum.....	11
2.3.4.1.7. Perinatal arteriyel iskemik inme.....	11
2.3.4.2. Difüzyon tensor görüntüleme (DTI) bulguları.....	12
2.3.4.3. Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) bulguları.....	13
2.3.4.4. Manyetik rezonans görüntüleme skorlamaları.....	13
2.4. TEDAVİ.....	16
2.4.1. Terapötik hipotermi (TH).....	16
2.4.2. Melatonin.....	18
2.4.3. Eritropoietin (EPO).....	18
2.4.4. Nöral kök hücre tedavisi.....	19
2.4.5. Kordon kanı transfüzyonu.....	19
2.4.6. Ksenon.....	19
2.4.7. Diğer tedavi seçenekleri.....	20

2.5. PROGNOZ.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Hastalar ve izlem.....	23
3.1.1. Çalışmaya dahil etme kriterleri.....	23
3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	23
3.2. Kullanılan veriler.....	23
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Nörolojik işlev kaybı.....	29
4.2. PEDS skoru.....	33
4.3. Modifiye Rankin skoru veya Alberta İnfant Motor Skoru (AIMS) özellikleri...	37
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET.....	48
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	49
9. EKLER.....	50
Ek 1. Ebeveynlerin Gelişim Durumu Değerlendirmesi (PEDS) Testi.....	50
Ek 2. Alberta İnfant Motor Skoru (AIMS).....	53
Ek 3. Girişimsel olmayan araştırmalar etik kurul onay belgesi.....	59
10. KAYNAKLAR.....	60

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, fakülte yıllarımdan itibaren kendisinden çok şey öğrendiğim, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığını tercih etmemde büyük etkisi olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanı değerli hocamız Prof. Dr. Bülent KARA'ya, tezinin tasarlama ve gerçekleştirme aşamasında bana desteğini, ilgisini ve tecrübesini esirgemeyen değerli hocamız Prof. Dr. Ayla GÜNLEMEZ'e, asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi, aktardıkları bilgi ile uzmanlık eğitimimi tamamlamamda emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin AYDOĞAN'a başta olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezinin gerçekleşmesi sırasında bana destek veren, titizlikle ve özveri ile görevini icra eden, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Çocuk Nöroloji bilim dalının değerli üyelerine, kurumumuzda görev yapmış ve tezinin veri toplanması aşamasında katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Mesut GÜNGÖR ve Uzm. Dr. Tuğrul DÖNMEZ'e,

Manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan ve arkadaşları olmaktan mutluluk duyduğum, tezinin yazılması sırasında bana büyük destekleri olan Dr. Gökberk ÖZCAN, Dr. Ayşe Sümeyye ATALAY ve Dr. Esra ECE KAYA'ya,

Uzmanlık yolundaki dört yıllık serüvenimde, sevgi, saygı, birlik, uyum içerisinde çalıştığım diğer asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine;

Son olarak tüm hayatım boyunca yanımda olan, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, beni canı gönülden destekleyen annem, babam ve kardeşime sevgi, şükran ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mert ŞENGÜN
Kocaeli 2023

KISALTMALAR DİZİNİ

AIMS	Alberta infant motor skoru
ASQ	Yaşlar ve Evreler Anketi, Üçüncü Baskı
ATP	Adenozin trifosfat
Bayley-III	Bayley Bebek Gelişim Skoru 3. Baskı
BE	Baz açığı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-reaktif protein
CPK	Kreatin fosfokinaz
DDST-II	Denver Gelişim Tarama Testi
DTI	Difüzyon tensör görüntüleme
EEG	Elektroensefalografi
EPO	Eritropoietin
FA	Fonksiyonel anizotropi
HIE	Hipoksik iskemik ensefalopati
ILAE	Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi
Lac	Laktat
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans spektroskopisi
mRS	Modifiye Rankin skoru
NAA	N-asetil aspartat
NICHD	Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü
NGF	Nerve growth factor
PEDS	Ebeveynlerin Gelişim Durumu Değerlendirmesi
PLIC	Kapsüla interna arka bacağı
SWYC	Mitral valv prolapsusutrakt bazlı uzaysal istatistik incelemesi
TBSS	Trakt bazlı uzaysal istatistik incelemesi
TFUS	Transfontanel ultrasonografi
TOBY	Total Body Hypothermia çalışma grubu
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR DİZGESİ

Tablo 1: Sarnat ve Sarnat hipoksik iskemik ensefalopati ağırlık sınıflaması.....	4
Tablo 2: Thompson hipoksik iskemik ensefalopati ağırlık sınıflaması.....	5
Tablo 3: APGAR skoru.....	5
Tablo 4: Al Naqeeb ve ark. çalışmasında tanımlanan amplitüd EEG kriterleri.....	7
Tablo 5: Toet ve ark. çalışmasında tanımlanan amplitüd EEG kriterleri.....	8
Tablo 6: Barkovich ve ark. tarafından tanımlanan HİE mevcut term yenidoğanlarda MRG skorum sistemi.....	14
Tablo 7: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü (NICHD) Neonatal Araştırma Ağı HİE mevcut yenidoğanlarda MRG skorum sistemi.....	15
Tablo 8: Modifiye Rankin skorum.....	24
Tablo 9: Hastaların uygulanan terapötik hipotermi yöntemlerine göre dağılımı.....	26
Tablo 10: Hastaların hipoksi nedenlerine göre dağılımı.....	26
Tablo 11: Hastaların muayenedeki nörogelişimsel özelliklerinin ve nörogelişimsel test sonuçlarının dağılımı.....	28
Tablo 12: Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki parametreler ile nörolojik defisit gelişiminin karşılaştırılması.....	29
Tablo 13: Baz açığı ve laktat değerlerinin nörolojik defisit gelişimi açısından karşılaştırılması.....	30
Tablo 14: Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki parametreler ile nörolojik defisit gelişiminin karşılaştırılması.....	31
Tablo 15: Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki kan değerleri ile nörolojik defisit gelişiminin karşılaştırılması.....	32
Tablo 16: Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki parametreler ile PEDS skoru özellikleri ile karşılaştırılması.....	33
Tablo 17: Baz açığı ve laktat değerlerinin PEDS skoru özellikleri açısından karşılaştırılması.....	34
Tablo 18: Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki parametreler ile PEDS skoru özelliklerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 19: Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki kan değerleri ile PEDS skoru özelliklerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 20: Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki parametreler ile modifiye Rankin skoru veya AIMS özellikleri ile karşılaştırılması.....	37
Tablo 21: Baz açığı ve laktat değerlerinin modifiye Rankin skoru veya AIMS özellikleri açısından karşılaştırılması.....	38
Tablo 22: Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki parametreler ile modifiye Rankin skoru ve AIMS özelliklerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 23: Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki kan değerleri ile modifiye Rankin skoru ve AIMS özelliklerinin karşılaştırılması.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal ensefalopati, 35. gebelik haftası ve sonrasında doğmuş, erken yenidoğan döneminde ortaya çıkan, bilinç bozukluğu veya konvülziyonlarla kendini gösteren, solunum depresyonu ve hipotoniyle görülen heterojen bir klinik sendromdur (1).

Perinatal asfiksi ve neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Perinatal asfiksi nedeniyle 1000 canlı doğum başına 3-5 yenidoğanın etkilendiği ve beraberinde orta-ağır HİE görülme sıklığının 1000 canlı doğum başına 0,5-1 olduğu belirtilmiştir (2).

Terapötik hipotermi, bazal ganglionlarla derin beyin yapılarının sıcaklığını 32-34 °C dereceye düşürmeyi amaçlayan, HİE olgularında yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneğidir. HİE olgularında tüm vücut soğutma ve seçici baş soğutma şeklinde iki yöntem kullanılmaktadır (3). Orta ve ağır HİE olgularında terapötik hipoterminin ölüm ve özürlülük oranlarını anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (4,5).

Bu çalışmada terapötik hipotermi uygulanan ve perinatal asfiksi öyküsü bulunan yenidoğanların, yenidoğan dönemindeki bilişsel ve nörolojik muayene parametrelerinin nörolojik gelişim basamakları üzerine etkisinin incelenmesi, dolayısıyla bu olgularda uzun dönem nörogelişimsel gerilik oranlarının ve ağırlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HIE), 35. gebelik haftasında veya sonrasında tanımlanan, perinatal asfiksi gelişmesi sonrası oluşan; bilinç bozukluğu, nöbetler, solunum depresyonu ve vücut tonusunun azalması ile görülen bir klinik sendromdur (1).

HIE yenidoğanda mortalite ve kalıcı morbiditelerin önde gelen nedenlerinden biridir (5). Dünyada yenidoğan ölümlerinin %28'inin preterm doğumlara, %26'sının ağır neonatal enfeksiyonlara, %23'ünün ise perinatal asfiksiye bağlı olduğu bildirilmiştir (6). HIE, perinatal asfiksiye ek olarak, hayatın sonraki yıllarında oluşabilecek serebral palsi, epilepsi, öğrenme güçlükleri ve diğer gelişimsel sorunlar gibi morbiditeler ile ilişkilidir. Soğuk uygulama tedavisi olmaksızın orta HIE olgularında morbidite veya mortalite gelişme sıklığı %52, ağır HIE olgularında ise %72 olarak belirtilmiştir (7).

Türkiye'de 2008'de yapılan Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun çok merkezli çalışmasında sıklık binde 2.6, yoğun bakım ünitesinde yatanlar içerisinde ise %1.2 olarak izlenmiştir (8).

2.2. PATOGENEZ

Hastalığın gelişme mekanizmaları üç aşama olarak tanımlanmıştır (9). İlk aşama hipoksik hasarın ilk 0-6. saatler arasını kapsamaktadır. Temel hasarın oluşma nedeni olarak fetal serebral kan akımının azalması olarak belirtilmektedir; bunun etyolojisinde ise plasental kan akımını azaltan umbilikal kordon dolanması, plasenta previa ve distosi gibi nedenler bulunmaktadır. Plasental kan akımının azalması ile doku/organ hipoksisi ve asidozu, kalp kontraktilitesinde azalma, serebral kan akımında azalma gibi değişiklikler oluşmaktadır (10). Sonuç olarak sinir hücrelerinde ATP üretiminin azalmasına bağlı olarak; iyon taşıma mekanizmalarının bozulması, mitokondri işlevlerinin kaybı, eksitatuar amino asitlerin salınması, serbest radikal ve laktik asit birikimi gibi bozuklukların ardından sinir hücre ödemi ve apoptozu gelişmektedir (11,12). Soğuk uygulama, serbest radikal öğütücüleri, eksitatuar amino asit bloke edici ve/veya nöroprotektif ajanlar bu aşamanın tedavisinde uygulanabilecek seçenekler olarak öne sürülmüştür (9).

İkinci aşama hipoksik hasarın 6-72. saatlerini kapsamakta olup hücre apoptozunun başladığı dönemi içermektedir. Mitokondriyal hasarın artması, serbest radikal birikiminin artması ve inflamatuvar faktörlerin devreye girmesi ile beyin hücre hasarının artması söz konusudur (13,14). Ensefalopatiye bağlı nöbetlerin bu dönemde ortaya çıktığı düşünülmektedir (9,10).

Üçüncü aşama kronik inflamasyon ve hasarın geri döndürülmesi aşamasıdır, hipoksik hasarın geliştiği 72. saatin sonrasındaki günleri veya ayları kapsamaktadır. Bu dönemde, önceki dönemlerdeki yapılan tedaviye veya oluşan hasara göre, sinir hücrelerindeki yıkımın inflamatuvar faktörler nedeniyle artışı veya sinir hücre onarımının başlaması söz konusudur (9).

2.3. TANI

HIE'nin kliniğinin en belirgin bulguları; bilinç düzeyindeki değişiklikler, nöbetler, vücut tonusunda azalma ve azalmış yenidoğan refleksleridir. Bilinç düzeyi, nöbetler, elektroensefalogram (EEG) bulguları, yenidoğan refleksleri, nöromusküler kontrol, otonomik işlev anlamında Sarnat ve Sarnat tarafından ensefalopati ağırlık sınıflaması tanımlanmıştır ve hastalığın takibinde kullanılmaktadır (Tablo 1). 5 ana başlıktaki bulgular incelenmektedir ve nörolojik defisit durumu ile ilişkili bulunmuştur. Klinik olarak üç evreyi içerir (15).

Ek olarak, Thompson ölçeği de perinatal asfiksi sonrası yenidoğanların nörolojik durumunu değerlendirmek için uygundur. 9 parametreyi dikkate alır; sonucu 0-22 puan arasında değişir ve nörolojik durumun ciddiyeti ile doğru orantılıdır (Tablo 2). Bu ölçek ayrıca nörolojik gelişim için uzun dönem prognozun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Thompson ve ark., en fazla 10 puan alan çocukların yaşamın 1. yılında gelişiminin normal olduğunu, 10 puanın üzerinde olanların %65'inin ve 15 puanın üzerinde olanların %92'sinin gelişiminin anormal bulunduğunu kaydetmiştir (16). Mendler ve ark. prognostik bir araç olarak bu ölçeğin kullanışlı olduğunu teyit etmiştir (17).

APGAR skoru, 1952'de Dr. Virginia Apgar tarafından tanımlanmış ve yenidoğanın 1. dakikada solunumunun sağlanması veya devam ettirilmesi için hızlı değerlendirilmesini amaçlayan bir skorlama sistemidir. Hastalar bu skorlamada renk, kalp tepe atımı, refleksler, kas tonusu ve solunum açısından değerlendirilmektedir ve her bölüm için 0,1 veya 2 puan

verilmektedir (18, Tablo 3).

Tablo 1. Sarnat ve Sarnat hipoksik iskemik ensefalopati ağırlık sınıflaması

Her düzeyde neonatal hipoksik iskemik ensefalopati bulguları			
	Evre 1 (Hafif HIE)	Evre 2 (Orta HIE)	Evre 3 (Ağır HIE)
Bilinç düzeyi	Normal	Uykuya eğilim	Stupor, koma
Nöromusküler kontrol	Normal	Hafif hipotoni	Flask
• Kas tonusu	Hafif distal	Belirgin distal fleksiyon	Deserebre
• Postür	fleksiyon		
• Miyoklonus	Var	Var	Yok
• Derin tendon refleksleri	Hiperaktif	Hiperaktif	Arefleksi
Karmaşık refleksler			
• Emme	Zayıf	Zayıf veya yok	Yok
• Moro	Güçlü	Zayıf	Yok
Otonomik işlev			
• Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Anizokorik, azalmış ışık refleksi
• Kalp tepe atımı	Bradikardi	Taşikardi	Değişken
EEG bulguları		Düşük voltajdan nöbet aktivitesine kadar değişken	Burst süpresyonu, izoelektrik aktivite

Tablo 2. Thompson hipoksik iskemik ensefalopati ağırlık sınıflaması

Bulgu	0	1	2	3
Tonus	Normal	Hipertoni	Hipotoni	Flask
Bilinç düzeyi	Normal	Hiperalert	Letarjik	
Nöbet	Yok	<3/gün	>2/gün	
Postür	Normal	Yumruk/bisiklet	Güçlü distal fleksiyon	Deserebre
Moro refleksi	Normal	Parsiyel	Yok	
Yakalama refleksi	Normal	Zayıf	Yok	
Emme refleksi	Normal	Zayıf	Yok/Isırma	
Solunum	Normal	Hiperventilasyon	Kısa apne	IPPV (apne)
Fontanel	Normal			

Tablo 3. APGAR skoru

Parametre	0	1	2
Renk/görünüm	Mor veya soluk	Gövde pembe, ekstremiteler mor	Tamamen pembe
Kalp hızı	Yok	<100/dk	>100/dk
Refleks yanıt	Yok	Yüz buruşturma	Öksürük, hapsirme, güçlü ağlama
Tonus/Aktivite	Yok/ekstansiyonda	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Aktif hareketli
Solunum	Yok	Düzensiz/yavaş	Düzenli/ağlıyor

2.3.1. Perinatal hipoksi varlığı

Neonatal hipoksik iskemik ensefalopatide peripartum veya intrapartum bir olay sebebiyle perinatal hipoksi olduğunun gösterilmesi tanı için gereklidir. Bu bağlamda randomize kontrollü çalışmalara göre belirtilen tanı kriterleri şunlardır (19):

-Hastanın gebelik haftasının 36. hafta ve 6 saatin altında olması,

-Postnatal 1 saat içinde alınmış fetal umbilikal arter kanında pH <7,0 veya baz açığının 12 mmol/l veya daha fazla olması (veya baz açığının 16 mmol/l veya daha fazla olması [4,20,21]),

-APGAR skorunun 10. dakikada 5 veya daha az olması, veya 10. dakikada canlandırma gerekliliğinin devam etmesi,

-Fizik muayenede orta veya ağır ensefalopati bulguları (Sarnat-Sarnat, Thompson skorlarına göre),

-Postnatal 1. saatte amplitüd EEG’de en az 20 dakika süren orta veya ciddi derecede anormal temel aktivite veya nöbet aktivitesi izlenmesi (TOBY çalışmasında 30 dk olarak belirtilmiştir [21]),

-Perinatal hipoksi ile uyumlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) bulguları (4,20-24).

Bu kriterlere ek olarak ağır plasenta ablasyonu, uterus rüptürü, umbilikal kord prolapsusu, amnion sıvı embolisi, maternal dolaşım yetersizlikleri, ağır maternal hemoraji veya plasenta previa ya da bağlı plasental kan akımının azalması gibi belirli antenatal olayların mevcut olması halinde perinatal hipoksi gelişebileceği ve öyküde sorgulanması uygun olacağı belirtilmektedir (1).

2.3.2. Nöbetler

Yenidoğan döneminde term doğumlarda en sık nöbet nedeni olarak %38 oranında HIE ilk sırayı almaktadır (25). Bu dönemdeki nöbet tipleri fokal klonik, tonik veya myoklonik atımlar; tonik göz kayması, gözlerin bir noktaya fiksasyonu, uzun süre gözlerin açık kalması gibi daha zor tespit edilebilecek gözlerle ilişkili nöbetler olarak gözlenebilir. Nöbetler küçük ağız, dil ve yüz hareketleri şeklinde kendini gösterebilir ve normal yenidoğan davranışından ayırt edilmesi zordur. Nöbetlerin otonomik bulguları apne, bradikardi ve taşikardi şeklinde gözlenebilir.

Nöbetler, diğer yenidoğanda semptomatik epilepsi nedenlerinde olduğu gibi, sıklıkla hayatın ilk 72 saati içerisinde ortaya çıkar (26). Nöbetlerin büyük çoğunlukla fokal başlangıçlı olduğu belirtilmiştir, fakat epileptik spazmlar ve miyoklonilerde olduğu gibi hızlı bilateral nöbet oluşumu gözlenebilmektedir (27). Fakat bilateral veya önceki sınıflamadaki ismi ile jeneralize nöbetler yenidoğanda oldukça nadir görülmektedir (28).

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi (ILAE) tarafından sınıflanmış bilişsel, duysal ve emosyonel nöbet tipleri yenidoğan yaş grubunda tanısı konamayan nöbet tipleridir. Ek olarak bilincin net değerlendirmesinin yenidoğan yaş grubunda uygulanabilecek bir

yöntemi bulunmamaktadır. ILAE 2017 sınıflamasında bu bilgiler ışığında klinik nöbet tipleri ilk planda motor ve motor olmayan nöbetler şeklinde ayrılmıştır. Motor nöbetler; otomatizmalar, klonik nöbetler, epileptik spazmlar, miyoklonik nöbetler, tonik nöbetler olarak belirlenmiştir. Motor olmayan nöbetler otonom nöbetler ve davranışta duraklama olarak sınıflandırılmıştır. Bu nöbetlere ek olarak, var olan genetik epilepsilerin özelliklerini içeren sekans nöbetleri ve EEG ile tanı konan elektrografik nöbetler de bu sınıflamada tanımlanmaktadır (27).

2.3.3. EEG bulguları

Yenidoğan dönemindeki nöbetlerin yaklaşık %80'i klinik olarak bulgu vermemektedir (26). Ek olarak, yatak başı gözlemlenen klinik nöbetlerin bir çalışmada %73'ünün elektrografik bir karşılığı olmadığı görülmüştür (29). HIE'de nöbetlerin %50'sinin hipotermi tedavisi sırasında soğutma döneminin 24. saati ardından gözlemlendiği belirtilmiştir. Nöbetlerin %5'i ise ısıtma döneminde görülmüştür. Klinik ve elektrografi arasındaki anlamlı farklar, nöbetlerin doğru tanısının konmasını zorlaştırmakta olup, yenidoğan nöbetlerin takibinde devamlı EEG takibini gerektirmektedir, devamlı EEG yenidoğan nöbetlerinin tanısında altın standart tanı testi olarak belirlenmiştir. Amplitüd EEG bu amaçla kullanılan, geleneksel devamlı EEG yöntemlerinin aksine, pratik olarak kullanılabilen, başa yerleştirilen iki ila dört elektrot ile kayıt yapılan, yenidoğan bakım kalitesini arttırdığı bildirilen bir EEG yöntemidir (26).

Amplitüd EEG yorumunda zemin aktivitesi amplitüd, devamlılık, uyku uyanıklık dönemlerine göre belirlenmektedir. Al Naqeeb ve ark. ile Toet ve ark. çalışmaları en sık kullanılan kriterler olarak görülmektedir (30,31, Tablo 4, Tablo 5).

Tablo 4. Al Naqeeb ve ark. çalışmasında tanımlanan amplitüd EEG kriterleri

Normal amplitüd	Üst amplitüdün 10 μ V üzerinde ve alt amplitüdün 5 μ V üzerinde olduğu aktivitedir.
Orta derecede anormal amplitüd	Üst amplitüdün 10 μ V üzerinde, alt amplitüdün 5 μ V'ye eşit veya altında olduğu aktivitedir.
Baskılanmış amplitüd	Üst amplitüdün 10 μ V altında, alt amplitüdün 5 μ V altında olduğu aktivitedir, ek olarak 25 μ V'ye varan ani patlama şeklinde ortaya çıkan yüksek voltajlı dalgalar (burst supresyon) eşlik edebilir. Ölüm ve morbidite ile

ilişkilendirilmiştir.

Tablo 5. Toet ve ark. çalışmasında tanımlanan amplitüd EEG kriterleri

Sürekli normal voltaj	Amplitüdün 10-25 μ V olduğu sürekli aktivitedir.
Sürekli olmayan normal voltaj	Amplitüdün değerlendirmede baskın olarak 5 μ V üzerinde olduğu sürekli olmayan aktivitedir.
Burst supresyon	Çok düşük amplitüdlü dönemlere eşlik eden >25 μ V amplitüdlü ani ortaya çıkan yüksek voltajlı dalgaların (burst) olduğu sürekli olmayan aktivitedir.
Sürekli aşırı düşük voltaj	Sürekli 5 μ V civarında veya altında voltajın olduğu zemin aktivitesidir.
Düz çizgi	5 μ V altında inaktif zemin (izoelektrik aktivite) aktivitesidir.

Burst supresyon, sürekli aşırı düşük voltaj ve izoelektrik aktivite kavramları kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (32).

2.3.4. Görüntüleme

Hipoksik hasarın görüntülenmesi anlamında günümüzde en yaygın kullanılan tanı aracı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmuştur. Ek hastalıklar veya acil müdahalelere yönelik transfontanel ultrasonografi (TFUS) veya bilgisayarlı tomografi (BT) yardımcı tanı testleri olarak kullanılabilir. Transfontanel ultrasonografi, en sık intrakraniyal kanama veya HİE benzeri tutulumu neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması için kullanılmaktadır (33). TFUS antenatal dönemde gelişen atrofi, ventrikülomegali, porensfali gibi yapısal lezyonları tanımlamada yardımcı olabilir. Bu yapısal lezyonların Annink ve ark. çalışmasında 83 hastanın 14'ünde (%17) saptandığı gösterilmiştir (34). Ek olarak HİE'de görülen bazal ganglionlar ve talamus tutulumunu

saptayabilme düzeyi bazı çalışmalarda MRG'ye yakın olduğu gösterilmiştir (35,36). Fakat TFUS ile bu bulgular büyük çoğunlukla hayatın 48-72. saatlerinde gelişir ve ilk değerlendirmede bu bulgular saptanamamaktadır (33). Bir yenidoğan çalışmasında derin gri cevher tutulumunun 1994 adet TFUS uygulanan hastada %7,0 kadar saptanabildiği ve MRG'de ise 2671 hastada %22,6 kadarında saptanabildiği gösterilmiştir (37).

BT önceki yıllarda görüntülemelerde ilk seçenek olarak kabul edilmekte iken, zaman içinde yerini MRG'ye bırakmıştır (36). BT'nin kan ve kalsifikasyon için yüksek duyarlılığı mevcut olmasına rağmen, MRG'nin prognoz açısından önemli beyin alanlarının hipoksik hasar bulguları açısından daha doğru bilgi verdiği görülmüştür. Ek olarak, radyasyon maruziyetine bağlı malignite gelişim riski ve bilişsel geriliğe neden olabilmesi nedeniyle BT tercih edilmemektedir (38,39). BT, günümüzde ön planda cerrahi acillerin tanısı ve intrakranial kanama saptanması amacıyla uygulanmaktadır (33).

MRG, hipoksik iskemik ensefalopati tanısında ve prognozunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (40,41). Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ve son yıllarda diffüzyon tensör görüntüleme (DTI), konvansiyonel MRG'ye ek olarak prognoz hakkında bilgi verebilmektedir (42,43). MRS'in gelişimi ile hipoksik hasarın ilerleyici olduğu, hasarın ilk günlerinde hayatta kalan hücrelerin günler veya haftalar içinde öldüğü gösterilmiştir (44).

Hipoksik hasar zaman içerisinde farklı görüntüleme bulguları verebilir. MRG, HİE olgularında çoğu pratikte, soğuk uygulama tedavisinin hemen ertesinde ve hayatın 2. haftasında (10-14. günlerde) yapılmaktadır. Hayatın ilk haftasında ADC sinyalleri en düşük noktasına ulaşmakta, ikinci haftada ise psödo-normal olarak görülmektedir. Bu nedenle erken görüntülemenin bulgu saptayabilme açısından avantajlı olduğu söylenebilir (45). Fakat erken görüntüleme bulguların henüz yeteri kadar gelişmemesi nedeniyle bazı hipoksik hasar olgularını saptayamayabilir (46). Ayrıca, erken ve geç görüntüleme bulgularının karşılaştırıldığı yayınlarda çoğu yenidoğan için erken görüntüleme bulgularının tanı koyma ve prognoz belirleme konusunda yeterli veri sağladığı gösterilmiştir (41,47,48). Ek olarak, erken görüntülemelerde saptanan beyin hasarı bulgularının geri dönüşümsüz değişiklikleri temsil edebileceği gösterilmiştir (48,49).

2.3.4.1. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Nörogörüntüleme anlamında hipoksik hasarın birtakım tipik bulguları mevcuttur. Bu bulgular hastanın doğum haftası, verilen tedavilerin başlama zamanı ve etkinlik derecesi, hipoksinin klinik bulgularının ağırlığı gibi özelliklere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (50). Bu bulgu tipleri aşağıda açıklanmıştır.

2.3.4.1.1. Bazal ganglion ve talamus tutulumu

Merkezi tutulum olarak da adlandırılan bu tablo bilateral bazal ganglionların, talamusun ve özellikle perirolandik korteksin hasarı ile tanımlanır. Talamusta özellikle ventrolateral nükleus, bazal ganglionlarda ise putamen ve globus pallidus tutulumu patoloji serilerinde sık görülür, term yenidoğanlarda hipokampus tutulumu da bildirilmiştir (49). Klinik olarak MRG bulguları perinatal hipoksik olaylar ve orta-ağır HİE sonrası sıkça gelişmektedir (51,52). MRG bulguları sıklıkla bazal ganglionlarda ve perirolandik kortekste hasar ile uyumlu sinyal değişiklikleri olarak görülür (52). Ek olarak, hipokampus hasarı akut dönemde MR difüzyon görüntüleme ile dahi bulgu vermeyebilir. Kronik dönemde hipokampal volüm azalması hasar bulgusu yönünde değerlendirilmektedir (53).

2.3.4.1.2. Watershed tutulumu

Büyük serebral arterlerin sonlanma bölgelerindeki parasagittal serebral korteksin hasarı olarak tanımlanır, parasagittal patern veya sınır bölge hasar paterni olarak da adlandırılır. Hasar tipik olarak bilateral görülür, asimetri gösterebilir (52). Derin gri cevher, sulkusların derin bölgeleri genellikle daha fazla etkilenmektedir (54). Parasagittal hasar, uzamış maternal hipotansiyon, hipoglisemi ve sepsis ile ilişkilendirilmiştir (53,55,56)

2.3.4.1.3. Punktat beyaz cevher tutulumu

Prematürite mevcut olan veya hafif HİE tanımındaki vakalarda daha sık görülmektedir . Nöropatolojik olarak bu hasar türü periventriküler lökomalazi olarak tanımlanmaktadır, tipik bulgusu yaygın gliosis alanları tarafından çevrelenmiş periventriküler beyaz cevherin fokal nekrozu şeklindedir (57). Klinik olarak neonatal hipoksik iskemik ensefalopatide beyaz cevher tutulumu koryoamnionit, hipoglisemi, bazı genetik hastalıklar ve metabolik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (58,59,60). Hasar alanları transfontanel ultrasonografi ile görüntülenebilmektedir, MRG'de ise daha sık

görülebilmekte olup, bulgusu difüzyon kısıtlılığının eşlik edebildiği noktasal T1 sinyal artış odaklarıdır (57). Punktat beyaz cevher tutulumu izlenen yenidoğanların çoğunda takipte nörogelişimin normal veya hafif derecede etkilendiği, ağır etkilenen olguların genellikle altta yatan bir genetik bozukluğu mevcut olduğu gösterilmiştir (60).

2.3.4.1.4. Yaygın hasar paterni

Global hasar paterni veya totale yakın hasar paterni olarak adlandırılan bu tablonun ayırt edici özelliği derin beyaz cevher, korteks, beyin sapında yaygın nöron nekrozu mevcut olmasıdır. Görüntüleme bulgusu bazal ganglionlar, korteks, beyaz cevher ve beyin sapında yaygın sinyal değişiklikleri şeklindedir. Serebellum normal saptanabilir, fakat difüzyon tensör görüntülemeye hasar bulgusu görülebilmektedir (61,62). Klinik olarak uzamış hipoksi maruziyeti ve ağır HİE ile ilişkilendirilmiştir (52).

2.3.4.1.5. Beyin sapı tutulumu

Bu tablo bazal ganglionlar ve talamus tutulumu ile birlikte görülebilmekte olup, bu tabloda beyin sapı tegmentum hasarı ön plandadır. İzole tutulum nadirdir, çoğunlukla serebral korteks tutulumu ile beraber beyin sapı tutulumu izlenmektedir. Nöropatolojik olarak inferior kollikulus, 3'üncü, 4'üncü, 5'inci, 6'ncı, 8'inci, 9'uncu ve 10'uncu kranial sinir nükleusları, substansia nigra, retiküler formasyon, pons nükleusları, inferior olivar nükleus, nükleus gracilis ve nükleus cuneatus yapılarında nöronal nekroz şeklinde bulgu verir (50). Nörogörüntüleme anlamında MRG'de beyin sapı ve bazal ganglion/talamus tutulumu izlenebilmekle birlikte, beyin sapı nükleuslarının tutulumları konvansiyonel MRG teknikleri ile çoğunlukla saptanamamaktadır (52).

2.3.4.1.6. Serebellar tutulum

Serebellum hasarı hipoksi olgularında genel olarak nadir saptanan bir tablodur. Serebellum sinir hücrelerinin hipoksiden etkilenme özellikleri nöropatolojik olarak tanımlanmakla birlikte, serebellar hipoksinin klinik etkileri açısından literatürde fazla çalışma bulunmamaktadır (52,62). Fakat nöropatolojik hipoksik bulguları mevcut olgularda difüzyon görüntülemeye hasar bulguları birlikteliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (61,62).

2.3.4.1.7. Perinatal arteriyel iskemik inme

Neonatal HİE olguları içerisinde nadir olarak arteriyel iskemik inme bulguları

izlenebilmektedir. Bu bulgular bir serebral arter seyri içerisindeki bölgenin kama şeklinde olan infarkt alanları şeklinde görülür. Akut dönemde difüzyon görüntüleme ile daha iyi saptanabilir. Çoğunlukla medial serebral arter iskemisi izlenmektedir. İskemik inmenin bu yaş grubunda en sık klinik bulgusu nöbetler olmakla birlikte, bazı olgular HİE tablosu şeklinde izlenebilir. Risk faktörleri; gestasyonel diyabet veya preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları, acil sezaryen ve vakum/forseps ile doğum gibi doğumla ilgili komplikasyonlar şeklinde belirtilmektedir (63).

2.3.4.2. Difüzyon tensor görüntüleme (DTI) bulguları

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DWI) aksine, DTI ayrıca suyun difüzyon yönünü de açıklayan bir tetkik modalitesidir. Bu difüzyon yön etkisi fonksiyonel anizotropi (FA) denilen bir parametre ile kaydedilebilir. DTI, beyinde mikro yapısal anomalilerin saptanmasında önemli bir tanı aracıdır. Bununla birlikte, DWI’de görsel olarak mikro yapısal anomaliler yorumlanabilirken, DTI verilerinin elde edilmesi ve analizi ciddi derecede daha karmaşıktır ve anlamlı sonuçların bulunması için güvenilir bir nicel analiz yöntemi gerektirir (64). Bu analiz, manuel tanımlama, otomatik parselasyon veya bölümlendirme ile tanımlanan belirli bir beyin bölgesinden difüzyon ölçümlerinin alınması ile yapılabilir. Bu yöntemle ilgilenilen bölge analizi adı verilir (65). Dibble ve ark. tarafından yazılan 19 çalışmayı içeren bir derlemede, DTI’de kapsüla interna arka bacağı (PLIC), korpus kallozum genusu ve korpus kallozum spleniumundaki düşük FA düzeyleri daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (66).

Kantitatif bir diğer analiz yöntemi trakt bazlı uzaysal istatistik incelemesidir (TBSS). TBSS tek bir bölge belirlenmeksizin tüm beyinde çoklu bölgelerin difüzyon verisinin ve FA’ların incelenmesini sağlayabilir (64). Porter ve ark., TBSS kullandıkları bir çalışmada HİE mevcut olan, term doğumlu infantlarda beyaz cevher traktlarında yaygın mikro yapısal anomaliler saptayabilmiş, hipotermi tedavisi ile bu anomalilerin sıklığının azaldığını bildirmiştir (66). HİE’li 43 term bebeği içeren başka bir çalışmada Tusor ve ark. TBSS ile bu yenidoğanların 2 yıllık prognozlarının tahmin edilebildiğini; kötü prognoz kriterleri mevcut olan hastaların korpus kallozumda, sentrum semiovale’de, kapsüla internanın ön ve arka kolunda, kapsüla eksternada, fornikte, singulumda, inferior longitudinal fasikülde, serebral pedinküllerde ve optik radyasyonda önemli ölçüde daha düşük FA değerleri bulunduğunu bildirmiştir (42).

2.3.4.3. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) bulguları

Proton manyetik rezonans spektroskopisi, HİE’de gelişen beyin metabolizmasındaki ve beyin hücrelerinin biyokimyasındaki değişiklikler hakkında bilgi edinmek amacıyla 1990’ların başından beri kullanılmaktadır (68). Protonların manyetik alanları, bulundukları çevrenin kimyasal özelliklerden etkilenir. Farklı yerleşimli protonlar, manyetik olarak farklı frekansta rezonans vermektedir. Proton MRS’te bu yerleşim farklılığı bazı metabolitleri ayırt etmek üzere kullanılır (65).

Alderliesten ve ark. çalışmasında, MRG veya DWI’nin tek başına kullanılmasına göre, laktat(Lac)/n-asetil aspartat(NAA) oranı artışı ile MRG skorlamasının birlikte değerlendirmesinin kötü prognoz ile anlamlı derecede daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). 2010’da yayınlanan 32 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, kötü prognoz gelişimi tahmini açısından incelendiğinde, konvansiyonel MRG’nin duyarlılığı %91, özgüllüğü %51 olarak belirtilmiş olup, geç dönem MRG’lerinin duyarlılığının erken döneme göre daha fazla olduğu, fakat özgüllüğünün düşük olduğu belirtilmiştir. Proton MRS’de derin beyaz cevher Lac/NAA oranının ise kötü prognoz tahmini üzerine duyarlılığı %82, özgüllüğü %95 olarak bildirilmiştir (70).

2.3.4.4. Manyetik rezonans görüntüleme skorlamaları

Beyin hasarını ölçmek ve HİE mevcut infantların prognozunu tahmin etmek için birkaç MRI skorlama sistemi geliştirilmiştir. İlk skor, MRG’yi bazal ganglionlar, talamus ve *watershed* bölgelerindeki hasarı ayrı ayrı inceleyerek değerlendiren Barkovich ve ark. tarafından tanımlanmıştır (71, Tablo 6). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü (NICHD) Neonatal Araştırma Ağı tarafından geliştirilen skorlama sistemi, beyin hasarını 6 kategori kullanarak derecelendiren bir yaklaşım geliştirmiştir (72, Tablo 7).

2017’de, Trivedi ve ark. DWI ve T1/T2 ağırlıklı görüntüleme kullanılan bir skorlama sistemi tanımlamıştır. Bazal gangliyonlar/talamus, PLIC, beyaz cevher, korteks, serebellum ve beyin sapı olmak üzere altı bölgedeki anormallikler değerlendirilerek hasar yok, hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilmiştir . Bu skorun, doğumdan 18-24 ay sonra kötü prognozu önemli ölçüde anlamlı tahmin ettiği gösterilmiştir (73).

Tablo 6. Barkovich ve ark. tarafından tanımlanan HİE mevcut term yenidoğanlarda MRG skortlama sistemi

Skor Bulgu

Bazal ganglionlar (BG)

- 0 Normal veya izole fokal kortikal infarkt
- 1 Talamusta anormal sinyal
- 2 Talamus ve lentiform nükleusta anormal sinyal
- 3 Talamus, lentiform nükleus ve perirolandik kortekste anormal sinyal,
- 4 Daha kapsamlı tutulum

Watershed (W)

- 0 Normal
- 1 Tek odaklı infarkt
- 2 Anterior veya posterior watershed beyaz cevher bölgelerinde anormal sinyal
- 3 Anterior veya posterior watershed korteks ve beyaz cevher bölgelerinde anormal sinyal
- 4 Hem anterior, hem de posterior watershed bölgelerinde anormal sinyal
- 5 Daha kapsamlı kortikal tutulum

Bazal gangliyonlar/Watershed (BG/W)

- 0 Normal
- 1 Bazal gangliyon veya talamusta anormal sinyal
- 2 Kortekste anormal sinyal
- 3 Korteks ve bazal nükleuslarda anormal sinyal
(bazal gangliyonlar veya talamus)
- 4 Tüm korteks ve bazal nükleuslarda anormal sinyal

Toplama (S): BG ve W'nin aritmetik toplamı

Kontrast tutulumu (E)

- 0 Kontrast tutulumu yok
- 1 Yalnızca beyaz cevherde kontrast tutulumu
- 2 Derin gri cevher nükleuslarında kontrast tutulumu
- 3 Serebral kortekste kontrast tutulumu
- 4 Korteks ve derin gri cevher veya beyaz cevher kontrast tutulumu

Tablo 7. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü (NICHD) Neonatal Araştırma Ağı HİE mevcut yenidoğanlarda MRG skrolama sistemi

Skor	Bulgu
0	Normal
1A	Frontal ve parietal subkortikal alanlardaki lezyonlar
1B	Frontal, parietal ve oksipital subkortikal alanlarda yaygın serebral lezyonlar
2A	Bazal ganglionlar, talamus ve kapsüla internada lezyonlar
2B	Bazal ganglionlar, talamus ve kapsüla internada ve serebral alanlarda lezyonlar
3	Serebral hemisferik yıkım

Weeke ve ark. tarafından DWI, konvansiyonel MRG, MRS bulgularını içeren kapsamlı bir skrolama sistemi geliştirmiştir. Bu skrolamada beyin hasarı; gri madde (bazal ganglionlar ve talamus, PLIC, perirolandik korteks, beyin sapı, hipokampus), beyaz cevher/korteks (korteks, periventriküler beyaz cevher, optik radyasyonlar, korpus kallozum) ve serebellum sınıfları içerisinde üçe ayrılmaktadır. İntraventriküler ve subdural kanama gibi ek bulgular da skorlanır (74). 2 yaşındaki nörogelişimsel sonuçla ilgili olarak Barkovich, NICHD ve Weeke puanlama sistemlerini karşılaştıran yakın tarihli bir çalışma, bu yaklaşımların her birinin HİE'li bebeklerde bilişsel ve motor sonuç için iyi bir tahmin değerine sahip olduğunu, ancak yalnızca Weeke puanının 2 yıldaki dil puanları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (75).

2.4. TEDAVİ

2.4.1. Terapötik hipotermi (TH)

Hipoterminin tedavi amacıyla dünyada ilk uygulamalarının İlk Çağ döneminde olduğu belirtilmektedir. Mısır, Yunan ve Roma uygarlıklarında savaş yaralanmaları ve birtakım serebral bozukluklarda soğuk uygulama önerildiği görülmüştür. Yunan hekim Hipokrat kış zamanı dışarıya maruz kalan süt çocuklarının yazın kalanlara göre daha uzun yaşadıklarını gözlemlemiştir (76).

Bu dönemin çok sonrasında, 19. yüzyılda, Bernard ve Edwards gibi hekimler tarafından hipoterminin insan vücudu üzerindeki etkileri tanımlanmıştır (76,77). Asfiktik hayvanlar üzerinde yapılan hipotermi uygulama çalışmalarında hipotermi uygulanan vakalarda sağkalımın daha iyi olduğu belirtilmiştir (77,78).

Bu veriler ışığında 20. yüzyılın ortalarında perinatal asfiksi mevcut olan yenidoğanlarda soğuk suya maruz bırakılıp ardından saatler içinde spontan ısıtma yöntemi uygulanan küçük çaplı çalışmalar yapılmış, yenidoğan sağkalımlarının hipotermi sonrası arttığı bildirilmiştir (79,80). Bu yaklaşım, 1960'larda, bazı çalışmalarda deri altı yağ nekrozu, artan oksijen ihtiyacı ve artan mortalite oranları ilk ilişkilendirilmesi üzerine, yerini aktif canlandırma tekniklerine bırakmıştır (81-85).

TH'nin en etkili olduğu dönem hayatın ilk 6 saati içerisinde yer alır. Soğutmanın 48-72 saat kadar rektal sıcaklık 34.5-35°C olacak şekilde sürdürülmesi önerilmiştir (9). Çoğu klinikteki güncel uygulama, hipotermi kriterlerini karşılayan hipoksik yenidoğanlar için, doğum sonrası ilk müdahalede 37°C'yi aşmayacak şekilde pasif soğutma sağlamak, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ilk müdahalenin hemen ardından vücut ısısını rektal proba monitorizasyon altına almak, 34-35°C'yi hedefleyecek şekilde pasif soğutmaya devam etmek, kriterlerin karşılanması halinde tüm vücut soğutma için 33,5±0,2°C, baş soğutma için 34,5±0,5°C hedefi ile aktif soğutmaya başlanması, soğutmanın 72 saat devamı ve ardından saatte 0,5°C hızında ısıtma yapılması şeklinde önerilmektedir. İlk değerlendirme sırasında ve hayatın 6. saati sonunda amplitüd EEG'nin normal olması halinde soğutmanın durdurulması önerilmektedir. İlk değerlendirmede amplitüd EEG normal olması fakat takipte anormal bulguların gelişmesi halinde ise soğutmanın genel öneriler doğrultusunda devamı önerilmektedir (86).

Hayatın 6 saatinin ardından hipotermi verilebilecek hastalarla ilgili Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Neonatal Araştırma Ağı merkezleri tarafından yakın zamanda yürütülen bir randomize kontrollü çalışma, doğumdan 6–24 saat sonra ortalama 16 ± 5 saatte soğutulan 83 term bebeği ve soğutulmamış 85 bebeği karşılaştırmıştır. Hipotermi uygulanan bebeklerin %24,4'ünde ölüm veya orta ila şiddetli sakatlık görülürken, uygulanmayan bebeklerde bu oran %27,9 olarak görülmüştür. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir ($p=0,230$). Laptook ve ark., bir Bayes analizi kullanarak, %1-3'lük küçük bir yüzde ile ölüm veya sakatlık oranlarının %76 olasılıkla azaldığını öne sürmüşlerdir (87). Fakat, olası etki büyüklüğünün çok küçük olması ve potansiyel zararın tartışılmamış olması nedeniyle 6 saat sonra soğutmanın önerilemeyeceği düşünülmüştür. Tedaviye doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde mümkün olduğu kadar erken başlamaya odaklanmak kritik önem taşımaya devam etmektedir (86).

TH, özellikle orta ve ağır HİE olgularında etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Nöroprotektif etkisinin mekanizması henüz tam net olarak anlaşılmamıştır. Glutamat salınımını azaltması, beyin dokusunda metabolizma ve enerji tüketimini azaltması, nöronlarda asidozu azaltması ve protein sentezini arttırması, lökotrien sentezini azaltması, beyin ödemi ve kan beyin bariyeri hasarını azaltması, serbest radikalleri ve hücre apoptozunu inhibe etmesi, lipid peroksit tepkimelerini inhibe etmesi gibi etkenler sinir hücrelerinin korunmasında etkili olduğu düşünülmektedir (9). 1995'te Thoresen ve ark. hayvan çalışması, yenidoğan domuzlarda vücut ısısının 38.5°C 'den 35°C 'ye düşürülmesi ve 12 saat bu ısının sürdürülmesi şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmada hipotermi sırasında normotermili olgularda görülen yüksek enerjili fosfat kaybının engellendiği kaydedilmiştir (88). Bu etkinin hipotermi sonrasında 72 saat kadar devam ettiği bildirilmiştir. Lorek ve ark. da benzer bir çalışmada bilateral karotis tıkanıklığı mevcut olan yenidoğan domuzlarda MRS ile değerlendirildiğinde hipotermi sırasında ATP kaybının normalin %30'u kadar olduğunu belirtmiştir (89).

Soğuk uygulama tedavisinin prognoz üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. 2013'te yapılan, 11 randomize kontrollü çalışmayı barındıran, 1505 adet orta/ağır HİE olgusu ile yapılan Jacobs ve ark. tarafından yürütülen meta analizde 6 saat öncesinde soğuk uygulanan hastalarda tedavi etkisi ve prognoz araştırılmıştır. Bu

çalışmada, soğuk uygulamanın hayatın 18. ayında mortalite ve önemli nörogelişimsel gerilikleri azalttığı görülmüştür. Ek olarak; tanı anında 1468 olguda mortalitenin azaldığı, yaşayan 917 olguda ise önemli nörogelişimsel geriliğin azaldığı bildirilmiştir, yaşayan 881 olguda serebral palsi sıklığının azaldığı görülmüştür. 907 hastada ilk yatışta nöbet sıklığının tedavi ile azaldığı bildirilmiştir, fakat takip edilen 650 hastada antiepileptik kullanımı ve nöbet sıklığında azalma gösterilmemiştir (5).

2.4.2. Melatonin

Melatonin, epifiz bezi tarafından salgılanan, güçlü antiinflamatuvar ve serbest radikal temizleyici etkileri olan bir amin hormonudur. Özellikle melatonin doğrudan glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, 6-fosfat glikoz dehidrogenaz ve süperoksit dismutaz üretimini indükleyebilir; ayrıca mitokondriyal elektron transportunun etkinliğini artırır. Miyelin kılıfının oluşumunu teşvik edebilir ve beyin nöronlarının hayatta kalmasını iyileştirebilir (90). Melatonin hidroksil radikallerini uzaklaştırma konusunda mannitol, glutatyon veya E vitamininden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Son klinik deneyler, orta veya ağır HİE'si olan yenidoğanlarda hafif hipotermi ile birlikte melatonin tedavisinin oksidatif stresi azalttığını 6 aylıkken sağkalımı ve nörogelişimsel sonuçları iyileştirebildiğini bildirmiştir (91). Yenidoğan HİE'si için güvenli, toksik olmayan, etkili bir nöroprotektif ilaç olarak kullanılabileceği söylenebilir (9).

2.4.3. Eritropoietin (EPO)

EPO; anemi, böbrek yetmezliği, kanser, prematürite ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan glikoprotein yapıda bir hormondur. Yakın zamanda, EPO'nun belirgin bir nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark. çalışmasında, orta/ağır HİE'si olan yenidoğanlarda, EPO'nun yenidoğan nörolojik fonksiyonunun erken iyileşme aşamalarını destekleyebileceği (92) ve bebeğin ince motor ve dil becerilerinin yanı sıra algı gelişimini iyileştirebileceği tartışılmıştır. (93). HİE'li yenidoğanlarda EPO kullanımının zekayı ve motor gelişimi iyileştirebileceği, serebral palsi insidansını ve sakatlık oranını azaltabileceği yönünde veriler edinilmiştir (94). Bir faz II çalışması HİE'li yenidoğanlar için yüksek dozlarda EPO'nun (1000 IU/kg) beyin hasarının şiddetini azaltabileceğini (manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edildiği gibi) ve 1 yaşında motor fonksiyonu iyileştirebileceğini göstermiştir (95). EPO, neonatal HİE için nöroprotektif bir ilaç görevi görebilir. Bununla birlikte, optimal doz, sinir hücre fonksiyonu

iyileştirmesinin uzun vadeli etkisi ve EPO'nun terapötik mekanizması konuları hala daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

2.4.4. Nöral kök hücre tedavisi

Nöral kök hücreler, yaygın olarak embriyo ve yetişkin sinir sisteminde bulunmakta olup *in vivo* ve *in vitro* şartlarda nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklılaşabilmektedir. Kök hücre nakli; intraserebral, intratekal, arteriyel, intravenöz, intranazal ve intraperitoneal olarak uygulanabildiği belirtilmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda kök hücre nakli yapılan olgularda bu farklılaşma özelliği tanımlanmış, embriyonel kök hücrelerden elde edilen nöral kök hücrelerin HİE mevcut olan ratların derin motor korteksine yerleştirildiğinde bu hücrelerin kortikal nöronlara dönüştüğü ve 3 haftada motor fonksiyonun iyileştiği bildirilmiştir (96,97). Ek olarak bazı HİE mevcut olan infantlarda da kök hücre tedavisinin faydalı olabildiği gösterilmekle birlikte, bu uygulama ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (9).

2.4.5. Kordon kanı transfüzyonu

Kordon kanındaki kök hücreler, sinir hücre yenilenmesi için güçlü bir potansiyele sahiptir. Ek olarak, bu kök hücreler diğer yöntemlere göre daha kolay elde edilebilmektedir. Hayvan çalışmalarında uygulama sonrası mikroglia aktivitesinde azalma, sinir hücre ölümünün inhibisyonu ve sensörimotor refleks fonksiyonlarının iyileşmesi gibi etkiler gözlenmiştir (98). Diğer çalışmalarda, ratlarda uygulama sonrası öğrenme yetisinin ve uzun dönem uzaysal belleğin belirgin derecede geliştiği izlenmiştir (99,100). HİE tanılı infantlarda yaygın olarak kullanılabilme fırsatı olabilecek bu tedavi seçeneğinin uygulama yöntemi, zamanlama, dozlaması konusunda çalışmalar devam etmektedir (9).

2.4.6. Ksenon

Ksenon inhale anestezik olarak kullanılan bir N-metil-D-aspartat reseptörü antagonistidir. Ksenonun iyon kanallarını etkileyerek ve genel olarak nörotransmitter salınımını azaltarak nöroprotektif etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir. Ksenon, kan-beyin bariyerini kolayca geçtiği, hızlı etki gösterdiği, hızla vücuttan atılabildiği ve çok sınırlı potansiyel kardiyovasküler etkilerle miyokardiyal koruyucu özelliklere sahip olduğundan HİE'li bebeklerde kullanım için ilgi toplayan bir tedavi seçeneği olmuştur (10,101). Ksenonun hipotermi ile kombinasyon halinde kullanıldığı bir faz 1 çalışması ksenon uygulamasının olumsuz kardiyovasküler veya solunumsal etki olmaksızın uygulanabilir

olduğunu göstermiştir (102). Uygulama ile ilgili faz 2 çalışmaları devam etmektedir (10).

2.4.7. Diğer tedavi seçenekleri

Minosiklin, magnezyum, nerve growth factor (NGF), gangliozidler ile ilgili yayınlar mevcuttur ancak hiçbir ek tedavi henüz rutin olarak önerilmemektedir (9).

Ek olarak, HİE tablosuna eşlik eden nöbetler için ilk seçenek olarak fenobarbital, ikinci seçenek olarak levetirasetam ve fenitoin kullanımı yaygın olarak önerilmektedir. Nöbetlerin kontrolü sağlanamaması halinde midazolam infüzyonu düşünülebileceği bildirilmektedir. Fakat antikonvulsan ilaçların HİE tanılı yenidoğanlarda etkinliği tartışma konusu olmuştur (103). 59 olguluk bir randomize kontrollü çalışmada, fenobarbital ve fenitoinin olguların yarısının azında etkili olduğu bildirilmiştir (104). Benzer olarak bir diğer çok merkezli çalışmada, olguların %63'ünün fenobarbital yükleme dozuna yanıt vermediği belirtilmiştir (105). 2007'de bir Cochrane derlemesinde, perinatal asfiksi ertesinde nöbet geçiren term infantlara antikonvulsan tedavinin rutinde önerilemeyeceğini, ancak uzamış veya tekrarlayan nöbetlerde uygun olabileceğini bildirmiştir (106). Fakat, yakın tarihli bir çalışmada, herhangi bir nedene bağlı gelişen yenidoğan nöbetlerinde fenobarbital ve levetirasetam uygulamasının etkinliği tartışılmıştır. Fenobarbital alan hastaların %80'i, levetirasetam alan hastaların %28'i 24 saat nöbetsiz izlenmiştir. Ek olarak, HİE nedeniyle nöbet geçirenlere yapılan karşılaştırmada, fenobarbital alan olguların %90'ı, levetirasetam alan hastaların %35'inin 24 saat nöbetsiz izlendiği bildirilmiştir (107). Bu yüksek oranın, devamlı EEG takibi ve nöbetlere fenobarbital ile erken müdahale ile açıklanabileceği belirtilmiştir (104). Preklinik ve klinik bazı çalışmalarda profilaktik uygulanan fenobarbitalin nöroprotektif etkisi olabileceği, sekonder hücre ölümünü azaltabileceği tartışılmıştır, fakat klinik uygulama için bu hipotezi destekleyici ve kanıt düzeyi yüksek yeterli yayın bulunmamaktadır (106).

2.5. PROGNOZ

HİE nedeniyle takip edilen olguların sonraki nörogelişimsel parametreleri incelendiğinde öncelikle serebral palsy, görme disfonksiyonu ve işitme disfonksiyonu olup olmadığı araştırılmaktadır. Ek olarak, bazı testler gelişim düzeyini belirlemede yardımcı olabilmektedir. Bayley Bebek Gelişim Skoru 3. Baskı (Bayley-III) ve Denver Gelişim Tarama Testi (DDST-II) bu bağlamda en sık kullanılan gelişim testleridir (5).

Bayley-III, 1 ve 42 ay arasındaki çocuklara uygulanabilen bir gelişim testidir. Bilişsel, motor, dil gelişim özellikleri bu test dahilinde muayene sırasında belirlenebilir. Ebeveynlerden öğrenilen bilgilerden ise test dahilinde çocuğun sosyal/emosyonel gelişimi, davranışsal özellikleri kaydedilebilir. Test yaklaşık 30-90 dakika sürmektedir. Uygulayan kişinin gelişimsel değerlendirme konusunda tecrübeli olması ve Bayley-III uygulama eğitimi alması gereklidir. Bayley-III, belirtilen yaş grubunda gelişim geriliği saptanması konusunda altın standart test olarak kabul edilmektedir (108).

DDST-II, Bayley-III'e benzer olarak ebeveynlerden edinilen bilgiler ve muayene ile gelişim basamaklarına uygunluğun belirlendiği bir testtir. Çocuğun kaba motor, ince motor, dil ve sosyal gelişimi incelenir. Hızlı tarama imkanı sağladığı için tercih edilebilmektedir. Bir çocuğun testte gelişim basamaklarına göre geriliği saptanması halinde Bayley-III gibi daha detaylı testler önerilmektedir (109).

Ek olarak, gelişim geriliği taramasında kullanılan anket şeklindeki testler şunlardır:

1-Yaşlar ve Evreler Anketi, Üçüncü Baskı (ASQ)

2-Ebeveynlerin Gelişim Durumu Değerlendirmesi (PEDS)

3-Küçük Çocukların İyilik Hali Anketi: Dönüm Noktaları (SWYC)

Bu testlerin Bayley-III referans alınarak özgüllük ve duyarlılıklarının karşılaştırıldığı 1545 olguluk bir çalışmada sonuç olarak bu üç testin birbirine benzer oranda gelişim geriliği saptadığı ve tarama için yeterli olduğu yorumu yapılmıştır (110).

Jacobs ve ark. çalışmasında önemli nörogelişimsel gerilik tanımı kapsamında nöbet varlığı, görme disfonksiyonu, işitme disfonksiyonu, serebral palsy gelişimi, Bayley-III skorunun ortalamasının -2 SDS'sinden daha düşük olması gibi kriterler incelenmiştir. Bu 11 randomize kontrollü çalışmalık seride, kısa dönem prognoz açısından, terapötik hipotermi ile 18-24 ayda ölüm ve önemli nörogelişimsel gerilik oranlarının düştüğü gözlemlenmiştir.

Alt gruplara bakıldığında; nöromotor gerilik, bilişsel gerilik ve serebral palsi gelişim oranlarının belirgin derecede azaldığı görülmüştür. Görme disfonksiyonunun sınırdan gerilediği bildirilmiştir (5).

Jacobs ve ark. çalışmasından farklı olarak, daha yakın tarihli kohort çalışmalarında terapötik hipotermi uygulanan olguların 2 yaşında epilepsi sıklığının belirgin derecede azaldığı (111), serebral palsi gelişim oranlarının anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (112).

Uzun dönem prognoz açısından, Azzopardi ve ark. düzenlediği 280 olguluk çalışmada, terapötik hipotermi uygulanan olguların 6-7 yaşlarında değerlendirildiklerinde kontrol grubuna göre 85 ve daha üzeri IQ izlenme oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (%52'ye karşı %39, RR 1.31, p=0.040). Ayrıca, hipotermi grubundaki olguların kontrol grubuna göre nörolojik defisit olmaksızın yaşama devam etme oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (45%'e karşı 28%, RR 1.60, CI: 1.15, 2.22). Ek olarak, serebral palsi riskinde (%21'e karşı %36, p=0.030) ve orta veya şiddetli sakatlık riskinde (%22'ye karşı %37, p=0.030) anlamlı bir azalma izlenmiştir (113).

Shankaran ve ark. yaptığı 190 olguluk çalışmada ise yenidoğan döneminde terapötik hipotermi uygulanan olguların 6-7 yaşındaki muayenelerinde IQ'nun 70 veya altında olması ve ölüm oranları birlikte değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılığının olmadığı, fakat ölüm oranlarının anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (114).

Guillet ve ark. yaptığı 62 olguluk çalışmada terapötik hipotermi uygulanmış olguların 18. ay değerlendirmesi sonucu bulunan gerilik veya özürlülük durumunun, 7-8 yaş değerlendirmesindeki nörogelişimsel parametreler ile belirgin ilişkili olduğu gösterilmiştir (p=<0,001). Bu çalışmada, diğer çalışmalarda da temel alınan 18. ay değerlendirmesinin uzun dönem prognoz tahmini açısından önemli bilgiler verdiği tartışılmıştır (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve izlem

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde terapötik hipotermi uygulanan ve Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından poliklinikte en az 6 ay kadar takip edilmiş olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/294 proje numarasıyla onay almıştır.

3.1.1. Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Klinik, laboratuvar ve/veya radyolojik yöntemlerle hastanın kanıtlanmış perinatal hipoksisinin mevcut olması
- Sonraki dönemlerde en az 6 ay süreyle Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nden takipli olunması

3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Perinatal hipoksi dışında tanımlanmış sistemik bir hastalık mevcut olması
- Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde izleminin yapılmamış olması
- Hastanın nörolojik gelişimini etkileyen başka bir prenatal/perinatal risk faktörü bulunması

3.2. Kullanılan veriler

Hastane dosyaları ve veri sisteminden olguların demografik bilgileri, gebelik haftası, doğum baş çevresi, APGAR 1. dk ve 5. dk skorları, Sarnat skorları, hipotermi başlangıç saati, laboratuvar parametreleri, TFUS bulguları, amplitüd EEG bulguları ve doku/organ yetmezliğine işaret edebilecek klinik seyirdeki özellikler kaydedilmiştir.

Olgular Çocuk Nörolojisi poliklinik rutin kontrolünde değerlendirilmiştir. Antiepileptik kullanımı, görme disfonksiyonu, işitme disfonksiyonu, herhangi bir nörolojik defisit, serebral palsi gelişimi olup olmadığı muayenedeki görüşmeler sırasında kaydedilmiştir. Nörolojik gelişim basamaklarının incelenmesinde; genel değerlendirme için her yaştaki olguya PEDS testi (116, Ek 1), motor fonksiyon değerlendirmesi için 18 ay ve altındaki olgulara Alberta İnfant Motor Skorlaması (AIMS) (117, 118, Ek 2), 18 ay

üzerindeki olgulara Warlow ve arkadaşları tarafından tanımlanan modifiye Rankin skorlaması uygulanmıştır (119, Tablo 8). PEDS testi için E grubunda yer alan olgular nörogelişimi normal, diğer gruplardaki olgular ise anormal olarak kabul edilmiştir. AIMS için yaşa uygun persantil eğrilerinde 5. persantilin altındaki değerler anormal kabul edilmiştir. Modifiye Rankin skorlamasında 3 ve daha fazla skor alan hastaların nörogelişimi anormal olarak kabul edilmiştir.

Tablo 8. Modifiye Rankin skorlaması

Bulgu	Skor
Semptomsuz	0
Yaşla uyumlu gelişim, muayenede defisit yok	1
Hafif kısıtlılık, önceki tüm fonksiyonlarını yerine getirememekte, fakat yaş ve cinsiyetle uyumlu derecede bağımsız fonksiyon gösterebilmekte	2
Orta derecede kısıtlılık, günlük işler için yardım gerekli, fakat kendi başına yürüyebilmekte, hafif fonksiyon kısıtlılığına rağmen yaşa göre yeterli motor gelişim (yaşa göre motor fonksiyonda en fazla 1 birim gerilik)	3
Orta-ağır kısıtlılık, yardımsız yürüyememekte, motor fonksiyonda 2 birim gerilik	4
Ağır kısıtlılık, yatağa bağımlı, devamlı bakım ihtiyacı mevcut	5
Ölü	6

Doğum baş çevresi; 33 cm ve üzerinde normal kabul edilmiştir. APGAR 1. ve 5. dk skorları <5 ve ≥ 5 olarak gruplanmıştır. pH değeri; <7.0 , >7.0 olarak gruplanmıştır. Baz açığı değeri; <-16 , $(-12)-(-16)$, >-12 olarak gruplanmıştır. Laktat yüksekliği >2 mmol/l (18 mg/dl) olarak kabul edilmiştir. Hipotermi başlangıç saati; 3 saat ve altı, 4. saat, 5. saat, 6. saat olarak gruplanmıştır. Böbrek yetmezliği değerlendirilirken 24. saatin altında bakılan biyokimyasal parametreler maternal kanı yansıtabileceğinden 24-48. saatler arasındaki biyokimyasal parametreler dikkate alınmıştır. Böbrek yetmezliği için KDIGO tarafından tanımlanan serum kreatinin düzeyinin bazal değerinin 1,5 katı ve daha fazla artması veya 0.3 mg/dl veya daha fazla artması kriterleri göz önünde bulundurulmuştur (120-122). Karaciğer disfonksiyonu tanımı sırasında $AST > 200$ U/l, $ALT > 100$ U/l değerleri dikkate

alınmıştır. Solunum yetmezliği, 3 veya daha fazla gün mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olarak tanımlanmıştır. Perinatal çoklu organ yetmezliği; solunum yetmezliği, dolaşım yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu gruplarının en az ikisinin mevcut olması şeklinde tanımlanmıştır.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yöntemiyle yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25-75. persantil) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analiziyle belirlenmiştir. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 78 olgunun 47'si erkek (%60,3), 31'i kızdı (%39,7). Hastaların muayeneleri sırasındaki yaşları ortalama $45,8 \pm 23$ ay idi. Olguların doğum haftaları medyan 39 hafta, 25-75. persantilleri 38-40 haftaydı. Olguların doğum ağırlıkları ortalama $3,288.4 \pm 604.7$ gramdı. Olguların yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulünde vücut sıcaklıkları medyan 35 °C, 25-75. persantilleri 33.9-36 °C arasındaydı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde terapötik hipotermi başlanma saati medyan 4 saat, 25-75. persantilleri 3-5.25 saatti. Olguların 64'üne tüm vücut soğutma (%82.1), 14'üne baş soğutma (%17,9) şeklinde hipotermi uygulanmıştı (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların uygulanan terapötik hipotermi yöntemlerine göre dağılımı

Hipotermi uygulama yöntemi	Sayı	Yüzde (%)
Tüm vücut soğutma	64	82.1
Baş soğutma	14	17,9
Toplam	78	100

Hipoksi etyolojisi araştırıldığında, verilerine ulaşılabilen 70 olgunun 31'inin (%44.3) zor doğum veya uzamış doğum eylemi öyküsü olduğu görüldü. Diğer hipoksi nedenleri olarak 18 olguda (%25,7) mekonyum aspirasyonu, 13 olguda (%16.7) NST bozukluğu, 5 olguda (%6.4) kordon dolanması, 3 olguda (%4,3) plasenta dekolmanı mevcut olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların hipoksi nedenlerine göre dağılımı

Hipoksi nedeni	Sayı	Yüzde (%)
Zor doğum veya uzamış doğum eylemi	31	44.3
Mekonyum aspirasyonu	18	25.7
NST bozukluğu	13	16.7
Kordon dolanması	5	6.4
Plasenta dekolmanı	3	4.3
Toplam	70	100.0

Dört olguda (%5.1) takipte antiepileptik kullanımı olduğu, 3 olguda (%3.8) nöbet şikayeti olduğu, 1 olguda (%1.3) görme ve 1 olguda (%1.3) işitme işlev bozukluğu olduğu, 5 olguda (%6.4) serebral palsy gelişmiş olduğu görüldü. 13 hastada (%16.7) nörolojik işlev kaybı mevcuttu. PEDS skoru 23 olguda anormal olarak görüldü (%29.5). Modifiye Rankin skorlaması veya AIMS 12 hastada anormal izlendi (%15,4) (Tablo 11).

Hastaların perinatal dönemdeki APGAR 1. dak. ve 5. dak. skorları, kan pH, PCO₂, baz açığı ve laktat değeri, Sarnat skoru, soğutma şekli, EEG bulguları, konvülsiyon geçirme durumu, hipoglisemi veya hiperglisemi varlığı, hipokalsemi varlığı, elektrolit bozukluğu varlığı, böbrek yetmezliği, inotrop kullanılmasını gerektiren dolaşım yetmezliği, karaciğer işlev bozukluğu, solunum yetmezliği, hematolojik bozukluk, koagülasyon bozukluğu, çoklu organ yetmezliği, C-reaktif protein (CRP), troponin I ve kreatinin fosfokinaz (CK) değeri; antiepileptik kullanımı, nöbet şikayeti, görme ve işitme işlevleri, nörolojik işlev kaybı, PEDS skoru, modifiye Rankin skoru veya AIMS skoru özellikleriyle karşılaştırıldı. Hasta sayısının yetersiz olması ve değişken kategorileri içerisinde yeterli hasta bulunmaması nedeniyle hipoksi etyolojisi, hipotermi tedavisine başlangıç saati ve PCO₂ düzeyi; nörolojik defisit gelişimi, PEDS skoru ve modifiye Rankin skoru veya AIMS skoru özellikleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılamadı.

Troponin I verisi 54 olguda mevcutken, CRP verisi 77 olguda, CK verisi 55 olguda mevcuttu. Baz açığı değeri karşılaştırılmasında toplam 77 olgu, laktat değeri karşılaştırılmasında toplam 60 olgu mevcuttu.

Tablo 11. Olguların klinik değerlendirmede nörogelişimsel özelliklerinin ve nörogelişimsel test sonuçlarının dağılımı

Özellikler	Sayı	Yüzde (%)
Antiepileptik kullanımı		
Var	4	5.1
Yok	74	94.9
Nöbet şikayeti		
Var	3	3.8
Yok	75	96.2
Görme işlev bozukluğu		
Var	1	1.3
Yok	77	98.7
İşitme işlev bozukluğu		
Var	1	1.3
Yok	77	98.7
Nörolojik işlev kaybı		
Var	13	16,7
Yok	65	83.3
Serebral palsi gelişimi		
Var	5	6.4
Yok	73	93.6
PEDS skoru		
Normal	55	70.5
Anormal	23	29.5
Modifiye Rankin skorlaması veya AIMS		
Normal	66	84.6
Anormal	12	15,4
Toplam	78	100

4.1. Nörolojik işlev kaybı

İzlem sürecindeki klinik değerlendirmede nörolojik işlev kaybı varlığı ile 1. dak. APGAR'ın 5'in altında olması ($p=0.525$), Sarnat skorunun evre 2 veya evre 3 olması ($p=0.147$), kan pH değerinin 7,0'nin altında olması ($p=0.223$), baz açığının -16'dan düşük olması ($p=0.612$) ve laktat değerinin yüksek olması ($p=0.104$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hipotermi uygulama şeklinin nörolojik işlev kaybı gelişimi açısından anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p=1.000$). Ancak, 5. dak. APGAR skorunun 5'in altında olmasının nörolojik işlev kaybıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptandı (Tablo 12, Tablo 13).

Tablo 12. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki parametreler ile nörolojik defisit gelişiminin karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
Nörolojik işlev kaybı	Var	Yok	
APGAR 1. dak skoru			0.525
APGAR 1. dak <5	10 (%19.6)	41 (%80.4)	
APGAR 1. dak $\geq$ 5	3 (%11.1)	24 (%88.9)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	
APGAR 5. dak skoru			0.021
APGAR 5. dak <5	6 (%37.5)	10 (%62.5)	
APGAR 5. dak $\geq$ 5	7 (%11.3)	55 (%88.7)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	
Sarnat skoru			0.147
Sarnat skoru evre 1	5 (%10.6)	42 (%89.4)	
Sarnat skoru evre 2 veya 3	8 (%25.8)	23 (%74.2)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	
pH değeri			0.223
pH <7.0	9 (%21.4)	33 (%78.6)	
pH $\geq$ 7.0	4 (%11.1)	32 (%88.9)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	
Hipotermi uygulama şekli			1.000
Baş soğutma	2 (%14.3)	12 (%85.7)	
Vücut soğutma	11 (%17.2)	53 (%82.8)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	

Tablo 13. Baz açığı ve laktat değerlerinin nörolojik defisit gelişimi açısından karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
Nörolojik işlev kaybı	Var	Yok	
Baz açığı (BE)			0.612
BE < -16	8 (%19.0)	34 (%81.0)	
-16 ≤ BE ≤ -12	3 (%11.1)	24 (%88.9)	
BE > -12	2 (%25.0)	6 (%75.0)	
Toplam (n=77)	13 (%16.9)	64 (%83.1)	
Laktat			0.104
Yüksek	4 (%36.4)	7 (%63.6)	
Normal	7 (%14.3)	42 (%85.7)	
Toplam (n=60)	11 (%18.3)	49 (%81.7)	

Olguların izleminde saptanan nörolojik işlev kaybıyla amplitüd EEG’de anormal bulgular mevcut olması (p=0.324), takipte konvülsiyon gelişmiş olması (p= 0.126), hipokalsemi (p=0.411), herhangi bir elektrolit bozukluğu (p= 0.119), karaciğer işlev bozukluğu (p= 0.261), hematolojik bozukluk (p= 0.324), koagülasyon bozukluğu (p= 0.110) ölçütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Nörolojik işlev kaybıyla perinatal dönemde çoklu organ yetmezliği (p= 0.002), solunum yetmezliği (p= 0.006), inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği (p= 0.011), böbrek yetmezliği (p= 0.017) ve hiperglisemi veya hipoglisemi (p= 0.042) varlığı birlikteliği ölçütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 14, Tablo 15). Tek başına hipoglisemi varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0.107). Takipteki laboratuvar değerlerinin nörolojik işlev kaybıyla ilişkisi karşılaştırıldığında; CRP (p= 0.502) ve CK (p= 1.000) yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmedi. Troponin I yüksekliği ve nörolojik işlev kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (p= 0.002) (Tablo 15).

Tablo 14. Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki parametrelerle nörolojik işlev kaybı arasındaki ilişki

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
Nörolojik işlev kaybı	Var	Yok	
EEG bulguları			0.324
Anormal	10 (%19.6)	41 (%80.4)	
Normal	3 (%11.1)	24 (%88.9)	
Konvülziyon			0.126
Var	6 (%37.5)	10 (%62.5)	
Yok	7 (%11.3)	55 (%88.7)	
Böbrek yetmezliği			0.017
Var	4 (%36.4)	7 (%63.6)	
Yok	7 (%14.3)	42 (%85.7)	
İnotrop gerektiren dolaşım yetmezliği			0.011
Var	2 (%14.3)	12 (%85.7)	
Yok	11 (%17.2)	53 (%82.8)	
Karaciğer işlev bozukluğu			0.261
Var	8 (%23.5)	26 (%88.6)	
Yok	5 (%11.4)	39 (%76.5)	
Solunum yetmezliği			0.006
Var	6 (%46.2)	7 (%53.8)	
Yok	7 (%10.8)	58 (%89.2)	
Hematolojik bozukluk			0.324
Var	11 (%20.0)	44 (%80.0)	
Yok	2 (%8.7)	21 (%91.3)	
Koagülasyon bozukluğu			0.110
Var	13 (%20.0)	52 (%80.0)	
Yok	0 (%0.0)	13 (%100.0)	
Çoklu organ yetmezliği			0.002
Var	11 (%33.3)	22 (%66.7)	
Yok	2 (%4.4)	43 (%95.6)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	

Tablo 15. Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki kan değerleri ile nörolojik işlev kaybı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
Nörolojik işlev kaybı	Var	Yok	
Glukoz			0.042
Hipoglisemik	4 (%33.3)	8 (%66.7)	
Normoglisemik	6 (%10.3)	52 (%89.7)	
Hiperглиsemik	3 (%37.5)	5 (%62.5)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	
Hipokalsemi			0.411
Var	3 (%25.0)	9 (%75.0)	
Yok	10 (%15.2)	56 (%84.8)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	
Elektrolit bozukluğu			0.119
Var	11 (%22.0)	39 (%78.0)	
Yok	2 (%7.1)	26 (%92.9)	
Toplam	13 (%16.7)	65 (%83.3)	
CRP			0.502
Yüksek	5 (%22.7)	17 (%77.3)	
Normal	8 (%14.5)	47 (%85.5)	
Toplam (n=77)	13 (%16.9)	64 (%83.1)	
CK			1.000
Yüksek	9 (%19.1)	38 (%80.9)	
Normal	1 (%12.5)	7 (%87.5)	
Toplam (n=55)	10 (%18.2)	45 (%81.8)	
Troponin I			0.002
Yüksek	7 (%43.8)	9 (%56.3)	
Normal	2 (%5.3)	36 (%94.7)	
Toplam (n=54)	9 (%16.7)	45 (%83.3)	

4.2. PEDS skoru

Olguların takipteki PEDS skorunun anormal saptanmasıyla 1. dak APGAR'ın 5'in altında olması (p=0.199), 5. dak APGAR'ın 5'in altında olması (p=0.064), Sarnat skorunun evre 2 veya evre 3 olması (p=0.088), kan pH değerinin 7,0'nin altında olması (p=0,848), baz açığının -16'dan düşük olması (p=0.877) ve laktat değerinin yüksek olmasının (p=0.104) birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Hipotermi uygulama şeklinin, PEDS skoru anormalliği açısından anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0.747) (Tablo 16, Tablo 17).

Tablo 16. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki parametrelerle PEDS skorunun karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
PEDS skoru	Anormal	Normal	
APGAR 1. dak skoru			0.199
APGAR 1. dak<5	18 (%35.3)	33 (%64.7)	
APGAR 1. dak≥5	5 (%18.5)	22 (%81.5)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	
APGAR 5. dak skoru			0.064
APGAR 5. dak<5	8 (%50.0)	8 (%50.0)	
APGAR 5. dak≥5	15 (%24.2)	47 (%75.8)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	
Sarnat skoru			0.088
Sarnat skoru evre 1	10 (%10.6)	37 (%89.4)	
Sarnat skoru evre 2 veya 3	13 (%41.9)	18 (%58.1)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	
pH değeri			0.848
pH<7.0	12 (%28.6)	30 (%71.4)	
pH≥7.0	11 (%30.6)	25 (%69.4)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	
Hipotermi uygulama şekli			0.747
Baş soğutma	5 (%35.7)	9 (%64.3)	
Vücut soğutma	18 (%28.1)	46 (%71.9)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	

Tablo 17. Baz açığı ve laktat değerlerinin PEDS skoru özellikleri açısından karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
PEDS skoru	Anormal	Normal	
Baz açığı (BE)			0.877
BE<-16	12 (%28.6)	30 (%71.4)	
-16≤BE≤-12	9 (%33.3)	18 (%66.7)	
BE>-12	2 (%25.0)	6 (%75.0)	
Toplam (n=77)	23 (%29.9)	54 (%70.1)	
Laktat			0.719
Yüksek	4 (%36.4)	7 (%63.6)	
Normal	14 (%28.6)	35 (%71.4)	
Toplam (n=60)	18 (%30.0)	42 (%70.0)	

Hastaların takipteki PEDS skoru anormalliğiyle amplitüd EEG’de anormal bulgular mevcut olması (p=0.485), hiperglisemi veya hipoglisemi (p=0.348), hipokalsemi (p=0.741), herhangi bir elektrolit bozukluğu (p=0.154), karaciğer disfonksiyonu (p=0.460), hematolojik bozukluk (p=0.214), koagülasyon bozukluğu (p=0.094) mevcut olması arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. PEDS skoru anormal saptanan olgularda perinatal dönemde konvülsiyon öyküsü (p=0.004), böbrek yetmezliği (p=0.009), solunum yetmezliği (p=0.016), çoklu organ yetmezliği (p=0.017), inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği (p=0.023) varlığı istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptandı (Tablo 18, Tablo 19). Takipteki laboratuvar değerleri PEDS skoruyla karşılaştırıldığında, troponin I (p=0.107), CRP (p=0.106) ve CK (p=0.700) yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 18. Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki parametrelerle PEDS skorunun karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
PEDS skoru	Anormal	Normal	
EEG bulguları			0.485
Anormal	18 (%32.7)	37 (%67.3)	
Normal	5 (%21.7)	18 (%78.3)	
Konvülziyon			0.004
Var	10 (%62.5)	6 (%37.5)	
Yok	13 (%21.0)	49 (%79.0)	
Böbrek yetmezliği			0.009
Var	11 (%55.0)	9 (%45.0)	
Yok	12 (%20.7)	46 (%79.3)	
İnotrop gerektiren dolaşım yetmezliği			0.023
Var	18 (%40.9)	26 (%59.1)	
Yok	5 (%14.7)	29 (%85.3)	
Karaciğer işlev bozukluğu			0.460
Var	12 (%35.3)	22 (%64.7)	
Yok	11 (%25.0)	33 (%75.0)	
Solunum yetmezliği			0.016
Var	8 (%61.5)	5 (%38.5)	
Yok	15 (%23.1)	50 (%76.9)	
Hematolojik bozukluk			0.214
Var	19 (%34.5)	36 (%65.5)	
Yok	4 (%17.4)	19 (%82.6)	
Koagülasyon bozukluğu			0.094
Var	22 (%33.8)	43 (%66.2)	
Yok	1 (%7.7)	12 (%92.3)	
Çoklu organ yetmezliği			0.017
Var	15 (%45.5)	18 (%54.5)	
Yok	8 (%17.8)	37 (%82.2)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	

Tablo 19. Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki kan değerleriyle PEDS skorunun karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
PEDS skoru	Anormal	Normal	
Glukoz			0.348
Hipoglisemik	4 (%33.3)	8 (%66.7)	
Normoglisemik	15 (%25.9)	43 (%74.1)	
Hiperlisemik	4 (%50.0)	4 (%50.0)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	
Hipokalsemi			0.741
Var	4 (%33.3)	8 (%66.7)	
Yok	19 (%28.8)	47 (%71.2)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	
Elektrolit bozukluğu			0.154
Var	18 (%36.0)	32 (%64.0)	
Yok	5 (%17.9)	23 (%82.1)	
Toplam	23 (%29.5)	55 (%70.5)	
CRP			0.106
Yüksek	10 (%45.5)	12 (%54.5)	
Normal	13 (%23.6)	42 (%76.4)	
Toplam (n=77)	23 (%29.9)	54 (%70.1)	
CK			1.000
Yüksek	9 (%19.1)	38 (%80.9)	
Normal	1 (%12.5)	7 (%87.5)	
Toplam (n=55)	10 (%18.2)	45 (%81.8)	
Troponin I			0.107
Yüksek	7 (%43.8)	9 (%56.3)	
Normal	8 (%21.1)	30 (%78.9)	
Toplam (n=54)	15 (%27.8)	39 (%72.2)	

4.3. Modifiye Rankin skoru veya Alberta İnfant Motor Skoru (AIMS) özellikleri

Hastaların takipteki modifiye Rankin skoru veya AIMS'nin anormal saptanmasıyla 1. dak APGAR'ın 5'in altında olması ($p=0.527$), Sarnat skorunun evre 2 veya evre 3 olması ($p=0.088$), kan pH değerinin 7,0'nin altında olması ($p=0,333$), baz açığının -16'dan düşük olması ($p=0.376$) ve laktat değerinin yüksek olması ($p=0.407$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Hipotermi uygulama şeklinin modifiye Rankin/AIMS skoru anormalliği açısından anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p=1.000$) (Tablo 16). 5. dakika APGAR'ın 5'in altında olması ($p=0.013$) ve Sarnat skorunun evre 2 veya evre 3 olması ($p=0.010$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 20, Tablo 21).

Tablo 20. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki parametrelerle modifiye Rankin skoru veya AIMS'in karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
Modifiye Rankin skoru veya AIMS	Anormal	Normal	
APGAR 1. dak skoru			0.527
APGAR 1. dak<5	9 (%17.6)	42 (%82.4)	
APGAR 1. dak≥5	3 (%11.1)	24 (%88.9)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	
APGAR 5. dak skoru			0,013
APGAR 5. dak<5	6 (%37.5)	10 (%62.5)	
APGAR 5. dak≥5	6 (%9.7)	56 (%90.3)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	
Sarnat skoru			0.010
Sarnat skoru evre 1	9 (%29.0)	22 (%71.0)	
Sarnat skoru evre 2 veya 3	3 (%6.4)	44 (%93.6)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	
pH değeri			0.333
pH<7.0	8 (%19.0)	34 (%81.0)	
pH≥7.0	4 (%11.1)	32 (%88.9)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	
Hipotermi uygulama şekli			1.000
Baş soğutma	2 (%14.3)	12 (%85.7)	
Vücut soğutma	10 (%15.6)	54 (%84.4)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	

Tablo 21. Baz açığı ve laktat değerleriyle modifiye Rankin skoru veya AIMS'nin karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		P değeri
Modifiye Rankin skoru veya AIMS	Anormal	Normal	
Baz açığı (BE)			0.376
BE<-16	8 (%19.0)	34 (%81.0)	
-16≤BE≤-12	2 (%7.4)	25 (%92.6)	
BE>-12	2 (%25.0)	6 (%75.0)	
Toplam (n=77)	12 (%15.6)	65 (%84.4)	
Laktat			0.407
Yüksek	3 (%27.3)	8 (%72.7)	
Normal	8 (%16.3)	41 (%83.7)	
Toplam (n=60)	11 (%18.3)	49 (%81.7)	

Olguların takipteki modifiye Rankin skoru veya AIMS'nin anormal saptanmasıyla amplitüd EEG'de anormal bulgular mevcut olması (p=0.492), hiperglisemi veya hipoglisemi (p=0.383), hipokalsemi (p=0.082), karaciğer işlev bozukluğu (p=0.151), hematolojik bozukluk (p=0.492), koagülasyon bozukluğu (p=0.200) ve çoklu organ yetmezliği (p=0.124) birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Modifiye Rankin skoru veya AIMS anormalliğiyle perinatal dönemde inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği (p=0.003), solunum yetmezliği (p=0.004), böbrek yetmezliği (p=0.010), konvülsiyon öyküsü (p=0.013) ve herhangi bir elektrolit bozukluğu (p=0.047) birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Takipteki laboratuvar değerleri modifiye Rankin skoru veya AIMS'yle karşılaştırıldığında CRP (p=0.307) ve CK (p=1.000) yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmedi (Tablo 19). Troponin I yüksekliği (p=0.002), modifiye Rankin skoru ve AIMS'yle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 22, Tablo 23).

Tablo 22. Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki parametrelerle modifiye Rankin skoru ve AIMS'nin karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
Modifiye Rankin skoru veya AIMS	Anormal	Normal	
EEG bulguları			0.492
Anormal	10 (%18.2)	45 (%81.8)	
Normal	2 (%8.7)	21 (%91.3)	
Konvülsiyon			0.013
Var	6 (%37.5)	10 (%62.5)	
Yok	6 (%9.7)	56 (%90.3)	
Böbrek yetmezliği			0.010
Var	7 (%35.0)	13 (%65.0)	
Yok	5 (%8.6)	53 (%91.4)	
İnotrop gerektiren dolaşım yetmezliği			0.003
Var	12 (%27.3)	32 (%72.7)	
Yok	0 (%0.0)	34 (%100.0)	
Karaciğer işlev bozukluğu			0.151
Var	8 (%23.5)	26 (%76.5)	
Yok	4 (%9.1)	40 (%90.9)	
Solunum yetmezliği			0.004
Var	6 (%46.2)	7 (%53.8)	
Yok	6 (%9.2)	59 (%90.8)	
Hematolojik bozukluk			0.492
Var	10 (%18.2)	45 (%81.8)	
Yok	2 (%8.7)	21 (%91.3)	
Koagülasyon bozukluğu			0.200
Var	12 (%18.5)	53 (%81.5)	
Yok	0 (%0.0)	13 (%100.0)	
Çoklu organ yetmezliği			0.124
Var	8 (%45.5)	25 (%54.5)	
Yok	4 (%17.8)	41 (%82.2)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	

Tablo 23. Yenidoğan yoğun bakım takibi sırasındaki kan değerleriyle modifiye Rankin skoru ve AIMS'nin karşılaştırılması

Özellikler	Sayı (Yüzde)		p değeri
Modifiye Rankin skoru veya AIMS	Anormal	Normal	
Glukoz			0.438
Hipoglisemik	3 (%25.0)	9 (%75.0)	
Normoglisemik	7 (%12.1)	51 (%87.9)	
Hiperoglisemik	2 (%25.0)	6 (%75.0)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	
Hipokalsemi			0.082
Var	4 (%33.3)	8 (%66.7)	
Yok	8 (%12.1)	58 (%87.9)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	
Elektrolit bozukluğu			0.047
Var	11 (%22.0)	39 (%78.0)	
Yok	1 (%3.6)	27 (%96.4)	
Toplam	12 (%15.4)	66 (%84.6)	
CRP			0.307
Yüksek	5 (%41.7)	7 (%58.3)	
Normal	17 (%26.2)	48 (%73.8)	
Toplam (n=77)	22 (%28.6)	55 (%71.4)	
CK			1.000
Yüksek	8 (%17.0)	39 (%83.0)	
Normal	1 (%12.5)	7 (%87.5)	
Toplam (n=55)	9 (%16.4)	46 (%83.6)	
Troponin I			0.002
Yüksek	7 (%43.8)	9 (%56.3)	
Normal	2 (%5.3)	36 (%94.7)	
Toplam (n=54)	9 (%16.7)	45 (%83.3)	

Görme disfonksiyonu saptanan 1 olgu, işitme disfonksiyonu saptanan 1 olgu, antiepileptik kullanımı ve nöbet şikayeti devam eden 3 olgu, serebral palsi gelişen 5 olgu ve TFUS görüntülemesinde intrakranyal kanama saptanan 4 olgu istatistiksel analize hasta sayısı yetersizliği nedeniyle dahil edilemedi.

Görme disfonksiyonu olan olgunun perinatal dönem parametrelerine bakıldığında, APGAR skorlarının 5'in altında, Sarnat skorunun evre 3, pH değerinin 7.0'nin altında, baz açığı değerinin -16'nın altında, konvülziyon öyküsü olduğu; elektrolit bozukluğu, böbrek yetmezliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği, karaciğer işlev bozukluğu, solunum yetmezliği, hematolojik bozukluk, koagülasyon bozukluğu, CK yüksekliği mevcut olduğu görüldü. Amplitüd EEG incelemesi normal saptandı. TFUS incelemesinde intrakranyal kanaması mevcut olduğu izlendi. Takipte hastanın PEDS skoru A, modifiye Rankin skoru 5'ti, nörolojik işlev bozukluğu ve serebral palsi gelişimi mevcuttu.

İşitme bozukluğu olan olgunun perinatal dönem parametrelerinde, 1. dk APGAR skoru 5'in altında, pH değeri 7.0'nin üzerinde, baz açığı değeri -12 ve -16 arasında, laktatı yüksek, Sarnat skoru evre 1, amplitüd EEG incelemesi anormaldi. Ek olarak, böbrek yetmezliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği, karaciğer işlev bozukluğu, hematolojik bozukluk, koagülasyon bozukluğu, CRP yüksekliği, CK yüksekliği olduğu görüldü. Takipte hastanın nörolojik defisiti mevcuttu, PEDS skoru B, modifiye Rankin skoru 2'yd.

TFUS incelemesinde intrakranyal kanama saptanan olguların hepsinde perinatal dönemde APGAR 1. ve 5. dak'da düşüklük, çoklu organ yetmezliği, 3'ünde konvülziyon öyküsü, 3'ünde EEG anormalliği mevcuttu. Olguların 2'sinin takipte nöbet şikayeti ve antiepileptik kullanımı devam etmekteydi. Olguların 3'ünün takipte serebral palsi gelişimi mevcuttu. Üç olguda troponin I yüksekliği mevcuttu.

Nöbet şikayeti ve antiepileptik kullanımı devam eden 3 olgunun tamamında perinatal dönemde çoklu organ yetmezliği, EEG anormalliği, konvülziyon öyküsü mevcuttu. İki olgunun APGAR 1. dak ve 5. dak skoru 5'in altında idi. Troponin I değerinin bu 3 hastada yüksek olduğu görüldü.

Takipte serebral palsi gelişen 5 olgunun tamamında perinatal dönemde APGAR 1. ve 5. dak skorlarında düşüklük, çoklu organ yetmezliği mevcuttu. Dört olguda konvülziyon öyküsü, 4 olguda troponin I yüksekliği, 4 olguda baz açığının -16'nın altında olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, perinatal dönemdeki klinik özelliklerin uzun dönem nörolojik gelişim üzerine etkisi incelenmesi amaçlanmıştır. Nörolojik gelişim değerlendirmesi açısından ortaya konan parametrelerden nörolojik defisit, PEDS skoru ve modifiye Rankin/AIMS skoru incelemeleri istatistiksel olarak perinatal dönem özellikleri ile karşılaştırılmıştır.

Nörolojik defisit için 5. dak. APGAR skorunun 5'in altında olması, perinatal dönemde çoklu organ yetmezliği, solunum yetmezliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği, böbrek yetmezliği, hiperglisemi veya hipoglisemi varlığı ve troponin I yüksekliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

PEDS skoru anormal saptanan olgularda perinatal dönemde konvülziyon öyküsü, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık saptanmıştır.

Modifiye Rankin/AIMS anormalliği ile 5. dakika APGAR'ın 5'in altında olması, Sarnat skorunun evre 2 veya evre 3 olması, perinatal dönemde inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, konvülziyon öyküsü, herhangi bir elektrolit bozukluğu ve troponin I yüksekliği birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Literatürde APGAR skorlarının düşüklüğünün 18. ayda ve uzun dönemde kötü prognoz ile ilişkilendirildiği görülmektedir. Tokuhisa ve ark. yaptığı çalışmada 18 aylık dönemdeki prognoz özelliklerinin 1. dak APGAR ve 5. dak APGAR skorlarıyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu belirtmiştir (123). Natarajan ve ark. yaptığı çalışmadaysa 10. dak APGAR skorları değerlendirilmiş ve 6-7 yaşındaki prognostik özelliklerle anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir (124). Benzer olarak, çalışmamızda 5. dak APGAR skorunun düşük saptandığı hastalarda nörolojik defisit ve modifiye Rankin skoru/AIMS anormalliği varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir fark içermekteydi. Fakat 1. dak APGAR düşüklüğü için, farklı olarak, nörolojik defisit, PEDS veya modifiye Rankin skoru/AIMS için anlamlı bir fark izlenmedi. Bu bulgular sonucu 5. dak APGAR skoruna benzer olarak 10. dak APGAR skorunun prognozla ilişkili olabileceği, fakat bu hipotezin 10. dak APGAR skoru içeren çalışmalarca desteklenebileceği düşünüldü.

Sarnat skoru, tanımlandığı dönemden beri hipoksi ağırlık derecesinin klinik değerlendirmesi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Birçok hipoksik iskemik ensefalopati ve terapötik hipotermi çalışmasında evreleme için baz alınmaya devam etmektedir (5). Ek olarak 2019'da Chalak ve ark. yayınladığı çalışmada, Sarnat skorunun 5 veya üzeri bulunması anormal Bayley-III skorları ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkilendirilmiştir. Sarnat skorunun 5 gibi hafif HİE olgularında görülebilecek bir değerde Bayley-III anormallikleri ile ilişkilendirilmesi, hafif HİE olgularında toplam Sarnat skorunun prognoz ile ilgili bilgi verebileceğini düşündürmüştür (125). Çalışmamızda literatüre benzer olarak Sarnat evresinin 2 veya 3 olarak izlenmesinin, anormal modifiye Rankin/AIMS skorları ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

Laboratuvar değerleri anlamında, Hayakawa ve ark. yaptığı 227 olguluk çalışmada pH değerinin düşük, baz açığı değerinin yüksek saptandığı, CK ve laktatin yüksek saptandığı hastalarda nörolojik defisit veya ölüm oranının anlamlı olarak daha fazla olduğunu belirtmiştir. CRP yüksekliğinin prognoz üzerine anlamlı bir farkı gözlenmemiştir (126). Ek olarak, Lee ve ark. 72 olguluk çalışmasında troponin I yüksekliğini, 1 yaş değerlendirmesinde nörogelişimsel gerilik mevcut olmasıyla anlamlı olarak ilişkili bulmuştur. Bu çalışmada CK değerinin prognoz üzerine bir etkisi izlenmemiştir (127). Çalışmamızda ise pH değerinin veya baz açığının anormal olmasının herhangi bir prognoz özelliğiyle anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. pH ve baz açığı değerlerinin kurumumuz yenidoğan yoğun bakıma başvuru kan gazında değerlendirilmesi nedeniyle prognoz ile ilişkili saptanmamış olabileceği düşünüldü. Lee ve ark. çalışmasına benzer olarak CK hiçbir prognoz özelliğiyle ilişkili saptanmadı. Ek olarak, troponin I yüksekliğinin benzer olarak nörolojik defisit ve anormal modifiye Rankin skoru/AIMS ile anlamlı bir ilişkisi mevcuttu. Hayakawa ve ark. çalışmasından farklı olarak laktat yüksekliğinin çalışmamızda prognoz özellikleri ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Alınan laktat değerlerinin başvuru kan gazından değerlendirilmesi nedeniyle değerinin nonspesifik olarak yüksek seyredebileceği düşünüldü. Ek olarak, bu bulgular ışığında troponin I yüksekliğinin uzun dönem prognozla ilgili anlamlı bilgi verebildiği, fakat CK yüksekliği konusunda daha detaylı incelemeler yapılabileceği düşünüldü.

Acharya ve ark. tarafından düzenlenen 150 olguluk çalışmada, elektrolit düzeylerinin ağır HİE olgularında hafif olgulara göre daha belirgin derecede etkilendiği bildirilmiştir. Çalışmada, perinatal dönemde elektrolit bozukluklarının düzeltilmesinin iyi

prognoz ile ilişkili olabileceği tartışılmıştır. Ek olarak, çalışmada üre ve kreatinin değerlerinin ağır HİE olgularında hafif olgulara göre daha yüksek izlendiği bildirilmiştir (128). Çalışmamızda elektrolit bozukluğu varlığı, benzer olarak modifiye Rankin/AIMS anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, çalışmamızda böbrek yetmezliği varlığı ile nörolojik defisit, PEDS skoru anormallikleri ve modifiye Rankin/AIMS anormallikleri arasında anlamlı ilişki bulunmasının Acharya ve ark. çalışması ile benzer bulgular mevcut olduğunu düşündürmüştür.

Çoklu organ yetmezliğinin prognoz üzerindeki etkisi çalışmamızda araştırıldığında, nörolojik defisit ve PEDS skoru anormalliğiyle anlamlı olarak ilişkisi olduğu saptandı. Shah ve ark. yaptığı çalışmada etkilenen organ sayısı arttıkça prognozun kötüleştiğini bildirmiştir. Ek olarak, istatistiksel anlam içermemekle birlikte, kardiyovasküler sistem ve böbrek disfonksiyonu varlığında kötü prognoz oranının arttığı belirtilmiştir (120). Benzer olarak, çalışmamızda dolaşım yetmezliği veya böbrek yetmezliği mevcut hastalarda nörolojik defisit, PEDS skoru ve modifiye Rankin skoru/AIMS anormalliği saptanma oranı anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Sweetman ve ark. yaptığı çalışmada çoklu organ disfonksiyonu temel alınarak bir skorlama sistemi tanımlamıştır, bu skorun artmasıyla Bayley-III skorunun anormal saptanması, ölüm oranının artışı ve nörolojik defisit oranının artışı birlikteliği anlamlı saptanmıştır. Bu çalışmada kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, hematolojik ve nörolojik sistemler skorlamaya katılmıştır (129). Bu çalışmaya benzer özellik olarak, çalışmamızda solunum veya dolaşım yetmezliği mevcut hastalarda nörolojik defisit, PEDS skoru ve modifiye Rankin skoru/AIMS anormalliği saptanması anlamlı olarak ilişkili izlendi. Yan ve ark. çalışmasında, perinatal dönemdeki nörolojik disfonksiyon ve böbrek yetmezliğinin mevcut olması halinde kötü prognoz oranının anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Nörolojik disfonksiyon bu çalışmada amplitüd EEG’de elektrografik nöbet, burst supresyon veya elektriksel status epileptikus varlığı olarak tanımlanmıştır (130). Çalışmamızda, amplitüd EEG bulgularının detayı ele alınmamış olmakla birlikte, anormal EEG bulgularının prognozla anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Fakat, konvülsiyon öyküsü bulunan hastalarda PEDS skoru ve modifiye Rankin skoru/AIMS anormallik oranının anlamlı derecede arttığı gözlemlendi. Ek olarak, antiepileptik kullanımı devam eden, serebral palsi gelişimi olan, görme ve işitme işlev bozukluğu olan, istatistiksel analize katılamayan ve çalışmaya dahil hastaların ortak özelliği çoklu organ yetmezliği mevcut olmasıydı. Bu bulguların sonucu olarak, perinatal

dönemde organ sistemi olarak solunum, dolaşım, böbrek yetmezliğinin ve nörolojik işlev bozukluğunun, tek başına ele alındığında çoklu organ yetmezliğinin kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.

Parmentier ve ark. yaptığı çalışmada HİE mevcut hastalarda ek olarak hipoglisemi izlenmesi halinde 2 yaş değerlendirmesinde MRG’de beyin hasarı ve nörogelişimsel gerilik oranının arttığı bildirilmiştir (131). Lee ve ark. çalışmasında HİE olguları hipoglisemik, normoglisemik ve hiperglisemik gruplara ayrıldığında, normoglisemi dışı gruptaki hastalarda beyinde parankim lezyonlarının ve nörolojik gelişimde geriliğin daha fazla saptandığı bildirilmiştir. Çalışmada işitme işlev kaybı sıklığının anormal kan şekeri mevcut hastalarda arttığı belirtilmiştir (132). Chouthai ve ark. düzenlediği çalışmada ise HİE takibi sırasında hiperglisemi gelişen 9 olgunun tamamında 18 ay-3 yaş dönemindeki takiplerde ölüm veya orta/ağır derece gerilik meydana geldiği bildirilmiştir (133). Çalışmamızda Lee ve ark. çalışmasına benzer olarak hipoglisemi veya hiperglisemi mevcut hastalarda sadece nörolojik defisit oranının anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, işitme işlev kaybı mevcut olan tek olgumuzda kan şekeri anormalliği izlenmemiştir. Hipoglisemi tek başına değerlendirildiğinde nörolojik defisit üzerinde anlamlı etkisi bulunmadığı görülmüştür. Bu bulguların, hipoglisemi veya hiperglisemiye neden olabilecek diğer organ disfonksiyonlarının beraber görülmesine bağlı olarak geliştiği düşünüldü. Fakat, hipogliseminin tek başına nörolojik işlev bozukluğuyla birlikteliğinin sınırdan anlamsız saptanması nedeniyle, hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarda anlamlı ilişki bulunabileceği düşünüldü.

Bu çalışmanın tüm retrospektif çalışmalarda mevcut olabilecek ortak kısıtlılıkları söz konusudur (134). Ayrıca, tek merkezli yürütülen bu çalışmanın genel popülasyonu yansıtmada kısıtlılığı mevcut olduğu düşünülmüştür. Olguların gelişimlerinin değerlendirmesinde Bayley-III veya DDST-II gibi daha detaylı testler, bu testler için çalışma grubu içerisinde gerekli eğitimi alan bir üyenin mevcut olmaması nedeniyle uygulanamamıştır. MRG incelemelerinin yenidoğan yoğun bakım ünitesi takibi sırasında uygulanamaması kısıtlılığının olguların büyük çoğunluğunun görüntüleme şartları için yeterince stabil olmaması nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür. Hasta sayısının azlığı nedeniyle antiepileptik kullanımı, nöbet şikayeti, görme ve işitme işlev bozukluğu, serebral palsi gibi sonuçların perinatal dönem özellikleriyle ilişkisi istatistiksel olarak ortaya konamamıştır. APGAR 10. dak verisinin mevcut olmamasının nedeni, kurumumuz

yenidoğan yoğun bakım ünitesine çoğunlukla dış merkezden sevklerin yapılması ve APGAR'ın kurumumuzca değerlendirilememesi olarak düşünülmüştür. Çalışmanın güçlü yönlerinin, HİE öyküsü mevcut olan her yaştaki olgunun dahil edilmesi, motor ve global incelemenin literatür tarafından desteklenen testlerle birlikte değerlendirilmesi olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, terapötik hipotermi alan term HİE tanılı yenidoğanlarda perinatal dönemdeki konvülziyon öyküsü, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, 5. dakika APGAR skorunun 5'in altında olması, hiperglisemi veya hipoglisemi, troponin I yüksekliği, Sarnat evresinin ileri olması, pH'ın 6,8'in altında ve elektrolit bozukluğu şeklinde sıralanabilecek özelliklerin nörolojik defisit, PEDS skoru ve modifiye Rankin skorlamasıyla anlamlı ilişkisi saptanması nedeniyle, perinatal dönem özelliklerinin uzun dönem prognozu birçok parametre üzerinden etkilediği düşünülmüştür.

7. ÖZET

Amaç: Perinatal asfiksi ve neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Tedavisinde terapötik hipotermi (TH) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada kurumumuzda TH alan olguların perinatal dönemdeki bulgularıyla takiplerindeki nörolojik gelişimleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda 2013'ten itibaren TH almış ve en az 6 aylık çocuk nöroloji poliklinik kontrolü takibi olan hastaların perinatal dönem özellikleri geriye dönük olarak tarandı. Nörolojik gelişim düzeyi tüm hastalarda PEDS testi, 18 ay ve altındaki hastalara Alberta İnfant Motor Skoru (AIMS), 18 ay üzerindeki hastalara modifiye Rankin skoruyla (mRS) değerlendirildi. Hipoksi hasarının geliştiği dönemdeki klinik ve laboratuvar bulguları, nörogelişimsel test sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşları $45,8 \pm 23$ ay olan 78 olgu dahil edildi. On üç olguda nörolojik işlev bozukluğu mevcuttu. PEDS skoru 23 olguda anormal olarak görüldü. mRS veya AIMS ise 12 olguda anormal izlendi. Olguların takipteki nörolojik işlev bozukluğu varlığında çoklu organ yetmezliği, troponin I yüksekliği, solunum yetmezliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği, böbrek yetmezliği, 5. dakika APGAR skorunun 5'in altında olması ve hiperglisemi veya hipoglisemi birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı. PEDS skoru anormal saptanan olgularda beraberinde konvülziyon öyküsü, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. mRS veya AIMS'in anormal saptandığı hastalardaysa troponin I yüksekliği, inotrop gerektiren dolaşım yetmezliği, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, Sarnat evresinin ileri olması, konvülziyon öyküsü, 5. dakika APGAR skorunun 5'in altında olması ve elektrolit bozukluğu birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Sonuç: Hipoksik iskemik ensefalopati perinatal dönem etkenlerinden APGAR skoru düşüklüğünün, organ yetmezliklerinin, hipoglisemi veya hipergliseminin, troponin I artışının ve konvülziyon öyküsü olmasının uzun dönem prognoz üzerinde anlamlı etkisi olduğu düşünülmüştür.

8. İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

Objective: Perinatal asphyxia and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) are associated with high morbidity and mortality rates worldwide. Therapeutic hypothermia (TH) is widely used in its treatment. In this study, our goal was to examine the findings in the perinatal period and the neurological development of the patients who received TH in our institution.

Methods: In our study, the perinatal period characteristics of the patients who had taken TH since 2013 and had at least 6 months of follow-up in the pediatric neurology outpatient clinic were retrospectively screened. The level of neurological development was evaluated with the PEDS test in all patients, Alberta Infant Motor Score (AIMS) in patients 18 months and younger, and modified Rankin score (mRS) in patients over 18 months of age. Clinical and laboratory findings at the time of hypoxia injury were compared with neurodevelopmental test results.

Results: 78 patients with a mean age of 45.8 ± 23 months were included in the study. 13 patients had neurological deficits. The PEDS score was abnormal in 23 patients. mRS or AIMS was abnormal in 12 patients. In the presence of neurological deficit in the follow-up; multi-organ failure, troponin I elevation, respiratory failure, circulatory failure requiring inotropes, renal failure, 5th minute APGAR value below 5, and hyperglycemia or hypoglycemia association were found to be statistically significant. In patients with abnormal PEDS score; concomitant history of convulsions, renal failure, respiratory failure, multiple organ failure, circulatory failure requiring inotropes were found to be statistically significant. In patients with abnormal modified Rankin score or AIMS; the association with troponin I elevation, circulatory failure requiring inotropes, respiratory failure, renal failure, advanced Sarnat stage, history of convulsions, 5th minute APGAR below 5, and electrolyte disturbance were found to be statistically significant.

Conclusion: It was thought that low APGAR score, organ failures, hypoglycemia or hyperglycemia, troponin I increase and a history of convulsions, which are among the perinatal factors of hypoxic ischemic encephalopathy, have a significant effect on long-term prognosis.

9. EKLER

Ek 1. Ebeveynlerin Gelişim Durumu Değerlendirmesi (PEDS) Testi

PEDS RESPONSE FORM			
Child's Name	Parent's Name		
Child's Birthday	Child's Age	Today's Date	
1. Please list any concerns about your child's learning, development, and behaviour.			
2. Do you have any concerns about how your child talks and makes speech sounds?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
3. Do you have any concerns about how your child understands what you say?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
4. Do you have any concerns about how your child uses his or her hands and fingers to do things?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
5. Do you have any concerns about how your child uses his or her arms and legs?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
6. Do you have any concerns about how your child behaves?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
7. Do you have any concerns about how your child gets along with others?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
8. Do you have any concerns about how your child is learning to do things for himself/herself?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
9. Do you have any concerns about how your child is learning preschool or school skills?			
Circle one:	No	Yes	A little COMMENTS:
10. Please list any other concerns.			

PEDS SCORE FORM – AUTHORISED AUSTRALIAN VERSION

Child's Name: _____ Date of Birth: _____ Date(s) of scoring: _____

Find appropriate column for the child's age. Place a tick in the appropriate box to show each concern on the PEDS Response Form. See Brief Scoring Guide for details on categorising concerns. Shaded boxes are significant predictors of difficulties. Non-shaded boxes are non significant predictors.

Child's Age:	0-3 mos	4-5 mos	6-11 mos	12-14 mos	15-17 mos	18-23 mos	24-35 mos	36-47 mos	48-53 mos	54-71 mos	72-83 mos	84-96 mos
Global/Cognitive	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Expressive Language and Articulation	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Receptive Language	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Fine Motor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Gross Motor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Behaviour	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Social-emotional	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Self-help	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
School	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Other	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Count the number of ticks in the small shaded boxes and place the total in the large shaded box below.

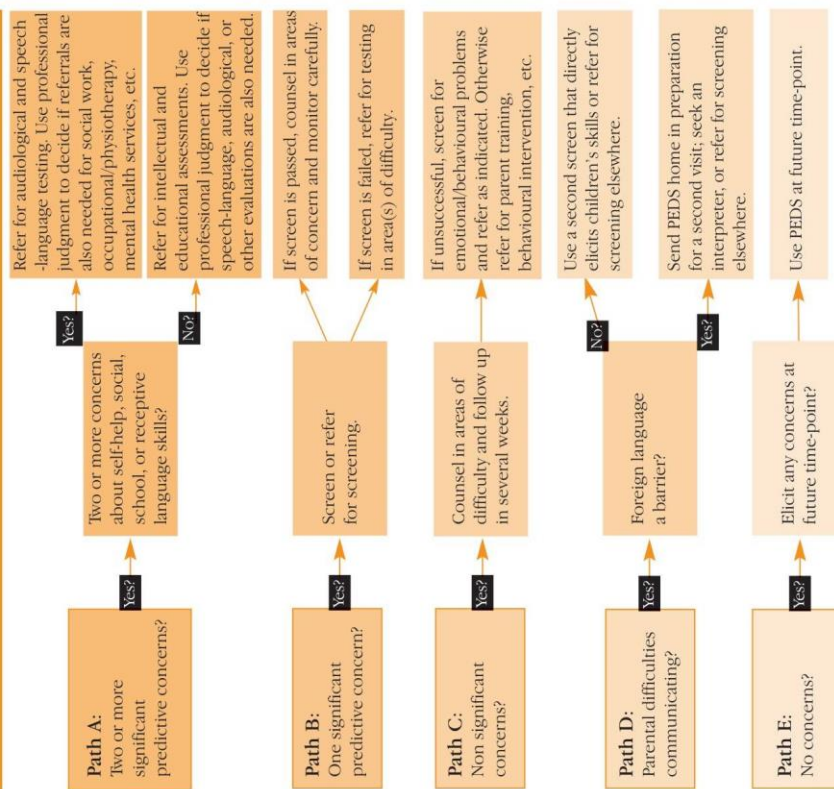
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

If the number shown in the large shaded box is 2 or more, follow **Path A** on PEDS Interpretation Form. If the number shown is exactly 1, follow **Path B**. If the number shown is 0, count the number of ticks in the small unshaded boxes and place the total in the large unshaded box below.

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

If the number shown in the large unshaded box is 1 or more, follow **Path C**. If the number 0 is shown, consider **Path D** if relevant. Otherwise, follow **Path E**.

PEDS INTERPRETATION FORM



© Copyright 2006 Centre for Community Child Health. Authorised Australian Version.
Adapted with permission from Frances Page Glascoe, Ellsworth & Vandermeer Press Ltd.

Specific Decisions

0-3 mos. _____

4-5 mos. _____

6-11 mos. _____

12-14 mos. _____

15-17 mos. _____

18-23 mos. _____

24-35 mos. _____

36-47 mos. _____

48-53 mos. _____

54-71 mos. _____

72-83 mos. _____

84-96 mos. _____

Ek 2. Alberta Infant Motor Skoru (AIMS)

ALBERTA INFANT :
MOTOR SCALE :
Record Booklet :

Name _____

Identification Number _____

Examiner _____

Place of Assessment _____

Date of Assessment

Date of Birth

Chronological Age

Corrected Age

Year

Month

Day

/

/

/

/

/

/

/

/

/

/

/

/

	Previous Items Credited	Items Credited In Window	Subscale Score
Prone			
Supine			
Sit			
Stand			

Total Score

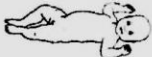
Percentile

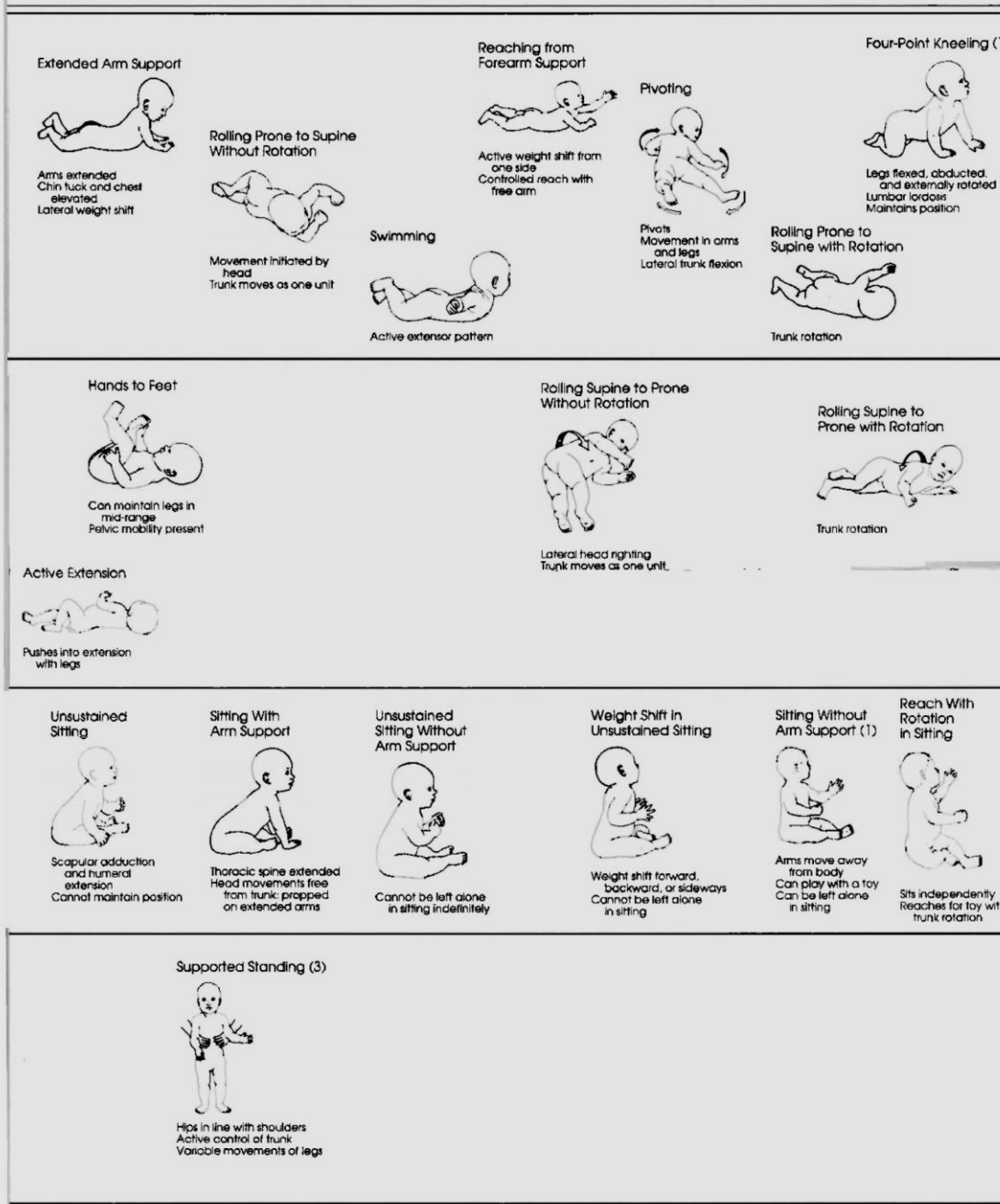
.....

Comments/Recommendations

58

Alberta Infant Motor Scale

STUDY #	
PRONE	Prone Lying (1)  Physiological flexion Turns head to clear nose from surface Prone Lying (2)  Lifts head symmetrically to 45° Cannot maintain head in midline Prone Prop  Elbows behind shoulders Unsustained head raising to 45° Forearm Support (1)  Lifts and maintains head past 45° Elbows in line with shoulders Chest centered Prone Mobility  Head to 90° Uncontrolled weight shifts Forearm Support (2)  Elbows in front of shoulders Active chin tuck with neck elongation
SUPINE	Supine Lying (1)  Physiological flexion Head rotation: mouth to hand Random arm and leg movements Supine Lying (3)  Head in midline Moves arms but unable to bring hands to midline Supine Lying (2)  Head rotation toward midline Nonobligatory ATNR Supine Lying (4)  Neck flexion active—chin tuck Brings hands to midline Hands to Knees  Chin tuck Reaches hands to knees Abdominals active
SITTING	Sitting With Support  Lifts and maintains head in midline briefly Sitting With Propped Arms  Maintains head in midline Supports weight on arms briefly Pull to Sit  Chin tuck: head in line or in front of body
STANDING	Supported Standing (1)  May have intermittent hip and knee flexion Supported Standing (2)  Head in line with body Hips behind shoulders Variable movement of legs



Prone Sidelying



Isolation of legs
under stability
within body axis

Reciprocal Crawling



Reciprocal arm and leg
movements with trunk rotation

Four-Point Kneeling to Sitting or Half-Sitting



Plays in and out of position
May get to sitting

Reciprocal Creeping (1)



Legs abducted, and
externally rotated
Lumbar lordosis; weight
shift side to side with
lateral trunk flexion

Reaching from Extended Arm Support



Reaches with extended arm
Trunk rotation

Four-Point Kneeling (2)



Hips aligned under
pelvis
Flattening of lumbar
spine

Modified Four-Point Kneeling



Plays in position
May move forward

Sitting to Prone



Moves out of sitting to
achieve prone lying
pulls with arms; legs inactive

Sitting to Four-Point Kneeling



Actively lifts pelvis, buttocks,
and unweighted leg to
assume four-point kneeling

Sitting Without Arm Support (2)



Position of legs varies
Infant moves in and out
of positions easily

Pulls to Stand With Support



Pushes down with
arms and
extends knees

Pulls to Stand/Stands



Pulls to stand; shifts
weight from
side to side

Supported Standing With Rotation



Rotation of trunk
and pelvis

Cruising Without Rotation



Cruises
sideways
without
rotation

Half-Kneeling



May assume
standing or
play in position

Controlled Lowering Through Standing



Controlled lowering
from standing

Reciprocal Creeping (2)



Lumbar spine flat
Moves with trunk rotation

Cruising With Rotation



Cruises with rotation

Stands Alone



Stands alone momentarily
Balance reactions in feet

Early Stepping



Walks independently; moves quickly with short steps

Standing from Modified Squat



Moves from squat to standing with controlled flexion and extension of hips and knees

Standing from Quadruped Position



Pushes quickly with hands to get to standing

Walks Alone



Walks independently

Squat



Maintains position by balance reactions in feet and position of trunk

Percentile Ranks

.....



Onay formu : $69.04 \cdot 10^3 \cdot 10^{-10} \cdot 10^{-10}$

10. KAYNAKLAR

- 1- Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):896-901.
- 2- Levene MI, Sands C, Grindulis H, ve ark. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1(8472):67- 69.
- 3- Gunn AJ, Gunn TR. The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev.* 1998;53(1):19- 35.
- 4- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RE, ve ark. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:1574-84.
- 5- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, ve ark. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1): CD003311.
- 6- Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365(9462):891-900.
- 7- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, ve ark. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(6):558-566.
- 8- Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-129.
- 9- Wang Q, Lv H, Lu L, ve ark. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(21):3685-3692.
- 10- Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the Clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):397-403.
- 11- Distefano G, Pratico AD. Actualities on molecular pathogenesis and repairing

processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital J Pediatr.* 2010;36:63.

12- Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:609813.

13- Dixon BJ, Reis C, Ho WM, ve ark. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):22368-22401.

14- Leonardo CC, Pennypacker KR. Neuroinflammation and MMPs: potential therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic injury. *J Neuroinflamm.* 2009;6:13.

15-Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705.

16- Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, ve ark. The value of a scoring system for hypoxic–ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86(7):757-761.

17- Mendler MR, Mendler I, Hassan MA, ve ark. Predictive value of Thompson score for long-term neurological and cognitive outcome in term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing controlled hypothermia treatment. *Neonatology.* 2018;114(4):341-347.

18- American Academy Of Pediatrics Committee On Fetus And Newborn; American College Of Obstetricians And Gynecologists Committee On Obstetric Practice. The Apgar Score. *Pediatrics.* 2015;136(4):819-22.

19- Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, Benitz W, ve ark. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2014 Jun;133(6):1146-50.

20- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, ve ark. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663-670.

21- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, ve ark; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1349-1358.

22- Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, ve ark, China Study Group. Selective head cooling

with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010;157(3):367-372.

23- Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, ve ark, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771-778.

24- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, ve ark, Infant Cooling Evaluation Collaboration. Wholebody hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(8):692-700.

25- Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, ve ark. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2016;174:98-103.

26- Nguyen T, Wusthoff CJ. Clinical manifestations of neonatal seizures. *Pediatr Int*. 2021;63(6):631-635.

27- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, ve ark. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62:615-628.

28- Fisher RS, Cross JH, D'souza C, ve ark. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-542.

29- Murray DM, Boylan GB, Ali I, ve ark. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):F187-191.

30- al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, ve ark. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1263-1271.

31- Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, ve ark. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F19-23.

32- Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, ve ark. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society

critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(2):161-173.

33- Wisnowski JL, Wintermark P, Bonifacio SL, ve ark. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021;26(5):101304.

34- Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, ve ark. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2020;87(Suppl 1):59-66.

35- Leijser LM, Vein AA, Liauw L, ve ark. Prediction of short-term neurological outcome in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuroimaging. *Neuropediatrics*. 2007;38:219-27.

36- Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ, ve ark. Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. *Pediatr Radiol*. 2010;40:1640-1650.

37- Barnette AR, Horbar JD, Soll RF, ve ark. Neuroimaging in the evaluation of neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;133:e1508-1517.

38- Journy NM, Lee C, Harbron RW, ve ark. Projected cancer risks potentially related to past, current, and future practices in paediatric CT in the United Kingdom, 1990–2020. *Br J Cancer*. 2017;116:109-116.

39- Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, ve ark. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ*. 2004;328:19.

40- Sanchez Fernandez I, Morales-Quezada JL, Law S, ve ark. Prognostic value of brain magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 2017;32:1065-1073.

41- Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, ve ark. Predictors of outcomes in hypoxic-ischemic encephalopathy following hypothermia: a meta-analysis. *Neonatology*. 2020:1-17.

42- Tusor N, Wusthoff C, Smee N, ve ark. Prediction of neurodevelopmental outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia by diffusion tensor imaging analyzed using tract-based spatial statistics. *Pediatr Res*. 2012;72(1):63-69.

- 43- Merhar SL, Gozdas E, Tkach JA, ve ark. Neonatal Functional and Structural Connectivity Are Associated with Cerebral Palsy at Two Years of Age. *Am J Perinatol*. 2020;37(2):137-145.
- 44- Hope PL, Costello AM, Cady EB, ve ark. Cerebral energy metabolism studied with phosphorus NMR spectroscopy in normal and birth-asphyxiated infants. *Lancet*. 1984;2:366-370.
- 45- Bednarek N, Mathur A, Inder T, ve ark. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology*. 2012;78:1420-1427.
- 46- Gano D, Chau V, Poskitt KJ, ve ark. Evolution of pattern of injury and quantitative MRI on days 1 and 3 in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2013;74:82-87.
- 47- Agut T, Leon M, Rebollo M, ve ark. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr*. 2014;14:177.
- 48- Wintermark P, Hansen A, Soul J, ve ark. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F36-44.
- 49- Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, ve ark. MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F238-42.
- 50- Wisnowski JL, Wintermark P, Bonifacio SL, ve ark, Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021;26(5):101304.
- 51- Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ, ve ark. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics*. 2008;121:906-914.
- 52- Kinney HC, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic injury in the term infant: neuropathology. In: Volpe C, editor. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 6. Basım. Philadelphia: Elsevier. 2018:484-99.
- 53- Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, ve ark. The long-term effect of perinatal asphyxia on hippocampal volumes. *Pediatr Res*. 2019;85:43-49.

- 54- Marin-Padilla M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. III: gray matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58:407-429.
- 55- Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, ve ark. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008;122:65-74.
- 56- Jenster M, Bonifacio SL, Ruel T, ve ark. Maternal or neonatal infection: association with neonatal encephalopathy outcomes. *Pediatr Res*. 2014;76:93-99.
- 57- Li AM, Chau V, Poskitt KJ, ve ark. White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2009;65:85-89.
- 58- Harteman JC, Nikkels PG, Benders MJ, ve ark. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *J Pediatr*. 2013;163:968-995.
- 59- Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, ve ark. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: antecedent factors and 2-year outcome. *J Pediatr*. 2012;161:799-807.
- 60- Hayman M, van Wezel-Meijler G, van Straaten H, ve ark. Punctate white-matter lesions in the full-term newborn: underlying aetiology and outcome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23:280-287.
- 61- Annink KV, Meerts L, van der Aa NE, ve ark. Cerebellar injury in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy is underestimated. *Pediatr Res*. 2021;89:1171-1178.
- 62- Kwan S, Boudes E, Gilbert G, ve ark. Injury to the cerebellum in term asphyxiated newborns treated with hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:1542-1549.
- 63- Fernandez-Lopez D, Natarajan N, ve ark. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke. *J Cerebr Blood Flow Metabol*. 2014;34:921-32.
- 64- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, ve ark. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31:1487-1505.
- 65- Parmentier CEJ, de Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in Near-Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics (Basel)*.

2022;12(3):645.

66- Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, ve ark. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: A prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol.* 2019;18:35-45.

67- Porter EJ, Counsell SJ, Edwards AD, ve ark. Tract-based spatial statistics of magnetic resonance images to assess disease and treatment effects in perinatal asphyxial encephalopathy. *Pediatr Res.* 2010;68:205-209.

68- Peden CJ, Cowan FM, Bryant DJ, ve ark. Proton MR spectroscopy of the brain in infants. *J Comput Assist Tomogr.* 1990;14:886-894.

69- Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, ve ark. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: Value of diffusion-weighted MR imaging and (1)H MR spectroscopy. *Radiology.* 2011;261:235-242.

70- Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, ve ark. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;125:e382-e395.

71- Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, ve ark. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: Evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:143-149.

72- Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, ve ark. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F398-F404.

73- Trivedi SB, Vesoulis Z, Rao R, ve ark. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol.* 2017;47:1491-1499.

74- Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, ve ark. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 2018;192:33-40.

75- Bhroin MN, Kelly L, Sweetman D, ve ark. Relationship between MRI scoring systems and neurodevelopmental outcome at two years in infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2022;126:35-42.

76- Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, et al. Therapeutic hypothermia translates from

ancient history in to practice. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):202-209.

77=77,78,80 yerine geçecek

77- Edwards WF. Philadelphia, Haswell, Barrington and Haswell, London: 1832. On the Influence of Physical Agents on Life. pp. 1-489.

78- Miller JA Jr. Effects of variations in body temperature upon resistance to asphyxia in the neonatal guinea pig. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1954;19:152-154.

79- Westin B, Miller JA Jr, Nyberg R, ve ark. Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. *Surgery*. 1959;45:868-879.

80- Miller JA Jr, Miller FS. Mechanisms of hypothermic protection against anoxia. *Adv Exp Med Biol*. 1972;33:571-586.

81- Duhn R, Schoen EJ, Siu M. Subcutaneous fat necrosis with extensive calcification after hypothermia in two newborn infants. *Pediatrics*. 1968;41:661-664.

82- Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics*. 1958;22:876-886.

83- Dunn JM, Miller JA Jr. Hypothermia combined with positive pressure ventilation in resuscitation of the asphyxiated neonate. Clinical observations in 28 infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;104:58-67.

84- Buetow KC, Klein SW. Effect of maintenance of “normal” skin temperature on survival of infants of low birth weight. *Pediatrics*. 1964;34:163-170.

85- Day RL, Caliguiri L, Kamenski C, ve ark. Body temperature and survival of premature infants. *Pediatrics*. 1964;34:171-181.

86- Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:217-237.

87- Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, ve ark. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(16):1550-1560.

- 88- Thoresen M, Penrice J, Lorek A, ve ark. Mild Hypothermia after Severe Transient Hypoxia-Ischemia Ameliorates Delayed Cerebral Energy Failure in the Newborn Piglet. *Pediatr Res.* 1995;37:667-670.
- 89- Lorek A, Takei Y, Cady E, ve ark. Delayed (“Secondary”) Cerebral Energy Failure after Acute Hypoxia-Ischemia in the Newborn Piglet: Continuous 48-Hour Studies by Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy. *Pediatr Res.* 1994;36:699-706.
- 90- Alonso-Alconada D, Alvarez A, Lacalle J, ve ark. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia–ischemia. *Histol Histopathol.* 2012;27(6):771-783.
- 91- Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, ve ark. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015;35(3):186-191.
- 92- Lv HY, Wu SJ, Wang QL, ve ark. Effect of erythropoietin combined with hypothermia on serum Tau protein levels and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Neural Regen Res.* 2017;12(10):1655-1663.
- 93- Wang YJ, Pan KL, Zhao XL, ve ark. Therapeutic effects of erythropoietin on hypoxic–ischemic encephalopathy in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(11):855-858.
- 94- Zhu C, Kang W, Xu F, ve ark. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic– ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009;124(2): e218-e226.
- 95- Wu YW, Mathur AM, Chang T, ve ark. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic–ischemic encephalopathy: a phase II trial. *Pediatrics.* 2016;137(6): e20160191.
- 96- Qu SQ, Luan Z, Yin GC, ve ark. Transplantation of human fetal neural stem cells into cerebral ventricle of the neonatal rat following hypoxic–ischemic injury: survival, migration and differentiation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005;43(8):576-579.
- 97- Shinoyama M, Ideguchi M, Kida H, ve ark. Cortical region-specific engraftment of embryonic stem cellderived neural progenitor cell restores axonal sprouting to a subcortical target and achieves motor functional recovery in a mouse model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:128.
- 98- Pimentel-coelho PM, Magalhaes ES, Lopes LM, ve ark. Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic–ischemic brain damage: functional

outcome related to neuroprotection in the striatum. *Stem Cells Dev.* 2010;19(3):351-358.

99- Greggio S, de Paula S, Azevedo PN, ve ark. Intra-arterial transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells in neonatal hypoxic–ischemic rats. *Life Sci.* 2014;96(1-2):33-39.

100- De Paula S, Greggio S, Marinowic DR, ve ark. The dose–response effect of acute intravenous transplantation of human umbilical cord blood cells on brain damage and spatial memory deficits in neonatal hypoxia– ischemia. *Neuroscience.* 2012;210:431-441.

101- David HN, Haelewyn B, Rouillon C, ve ark. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats subjected to transient cerebral ischemia. *FASEB J.* 2008;22(4):1275-1286.

102- Dingley J, Tooley J, Liu X, ve ark. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014;133(5):809-818.

103- Zhou KQ, McDouall A, Drury PP, ve ark. Treating Seizures after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-Current Controversies and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7121.

104- Painter MJ, Scher MS, Stein AD, ve ark. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999;341:485-489.

105- Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, ve ark. Seizures in preterm neonates: A multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol.* 2017;72:19-24.

106- Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;CD001240.

107- Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, ve ark. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2020;145:e20193182.

108- Del Rosario C, Slevin M, Molloy EJ, ve ark. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021;106(2):108-112.

109- Miller MA. Examination of the Pediatric Patient. In: Cifu DX, editor. *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation*, 6. Basım (İngilizce). Philadelphia: Elsevier. 2021:42-52.e1

- 110- Sheldrick RC, Marakovitz S, Garfinkel D, ve ark. Comparative Accuracy of Developmental Screening Questionnaires. *JAMA Pediatr.* 2020;174(4):366-374.
- 111- Liu X, Jary S, Cowan F, ve ark. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia.* 2017;58(11):1902-1911.
- 112- Jary S, Smit E, Liu X, ve ark. Less severe cerebral palsy outcomes in infants treated with therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr.* 2015;104(12):1241-1247.
- 113- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, ve ark., TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(2):140-149.
- 114- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, ve ark. Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2085-2092.
- 115- Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, ve ark., CoolCap Trial Group. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012;71(2):205-209.
- 116- Glascoe FP. Parents' Evaluation of Developmental Status. Ellsworth & Vandermeer Press, Ltd; Nashville, TN: 1997.
- 117- Piper MC, Darrah J. Motor Assessment of the Developing Infant. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
- 118- Darrah J, Piper M, Watt M-J. Assessment of gross motor skills of at-risk infants: predictive validity of the Alberta Infant Motor Scale. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:485-491.
- 119- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:1044-1054.
- 120- Shah P, Riphagen S, Beyene J, ve ark. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F152-F155.
- 121- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, ve ark. Acute Kidney Injury Network: report of an

initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.

122- Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, ve ark. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res*. 2017;82:569-73.

123- Tokuhisa T, Ibara S, Minakami H, ve ark. Outcome of infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with brain hypothermia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(2):229-237.

124- Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, ve ark. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):F473-F479. doi:10.1136/archdischild-2013-303692.

125- Chalak LF, Adams-Huet B, Sant'Anna G. A Total Sarnat Score in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy Can Detect Infants at Higher Risk of Disability [published correction appears in *J Pediatr*. 2020 Mar;218:e2]. *J Pediatr*. 2019;214:217-221.e1.

126- Hayakawa M, Ito Y, Saito S, ve ark; Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int*. 2014;56(2):215-221.

127- Lee IC, Yu CS, Wong SH, Lue KH. Troponin I Levels in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Are Related to Cardiopulmonary Comorbidity and Neurodevelopmental Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(17):4010.

128-Acharya A, Swain B, Pradhan S, ve ark. Clinico-Biochemical Correlation in Birth Asphyxia and Its Effects on Outcome. *Cureus*. 2020;12(11):e11407. Published 2020 Nov 9.

129- Sweetman DU, Strickland T, Isweisi E, ve ark. Multi-organ dysfunction scoring in neonatal encephalopathy (MODE Score) and neurodevelopmental outcomes. *Acta Paediatr*. 2022;111(1):93-98.

130- Yan ES, Chock VY, Bonifacio SL, ve ark. Association between multi-organ dysfunction and adverse outcome in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2022;42(7):907-913.

131- Parmentier CEJ, de Vries LS, van der Aa NE, ve ark. Hypoglycemia in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Is Associated with Additional Brain Injury and Worse Neurodevelopmental Outcome. *J Pediatr*. 2022;245:30-38.

132- Lee IC, Yang JJ, Liou YM. Early Blood Glucose Level Post-Admission Correlates with the Outcomes and Oxidative Stress in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2021;11(1):39. Published 2021 Dec 24.

133- Chouthai NS, Sobczak H, Khan R, Subramanian D, Raman S, Rao R. Hyperglycemia is associated with poor outcome in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(2):125-131.

134- Sacks H, Chalmers TC, Smith H. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med*. 1982;72:233-240.