



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜLEYMANİYE KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ TANILI YENİDOĞANLARDA
TERAPÖTİK HİPOTERMINİN C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİ
VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Güllü EKEN

UZMANLIK TEZİ

İstanbul – 2019



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜLEYMANİYE KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ TANILI YENİDOĞANLARDA
TERAPÖTİK HİPOTERMINİN C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİ
VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Güllü EKEN

Tez DanıŐmanı:
Doç. Dr. Serdar CÖMERT

UZMANLIK TEZİ

İstanbul – 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çok şey öğrendiğim, bilimsel yaklaşım becerisini bize kazandırmaya çalışan, tez çalışmamda bilgi birikiminden ve deneyimlerinden faydalandığım klinik şefimiz **Doç. Dr. Serdar CÖMERT'e**

Yetişmemde büyük emeği geçen, eğitimim için çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım her zaman sevgi ve desteğini gördüğüm, sayın hocam **Prof. Dr. Bülent HACİHAMDİOĞLU'na**

Örnek kişiliği, iş ahlakı, mesleki donanımına ve emeğine büyük saygı duyduğum **Doç. Dr. Özben CEYLAN'a**, eğitimimde büyük katkısı olan **Doç. Dr. Duygu HACİHAMDİOĞLU'na**

Özellikle hasta yaklaşımını örnek aldığım, eğitici kişiliği ve pozitif düşünce anlayışı ile bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşmaktan çekinmeyen, başasistanımız ve idari sorumlumuz **Uzm. Dr. Gamze ÖZGÜRHAN'a**

Tezimin hazırlanmasındaki bilgi birikimi, katkı ve yardımlarından dolayı **Uzm. Dr. Didem ARMAN'a**,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgi birikimlerinden faydalandığım başasistanımız **Uzm. Dr. Eda SÜNNETÇİ SİLİSTRE**, uzmanlarımız **Uzm. Dr. Nursu KARA**, **Uzm. Dr. Sema CAN**, **Uzm. Dr. Öznur Vermezoğlu**, **Uzm. Dr. Aslı KIBRIS**, **Uzm. Dr. Ayşen KORKUT**, **Uzm. Dr. Raziye DUT**, **Uzm. Dr. Özlem ÖZPENPE'ye**,

Hastanemiz başhekimi **Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e**,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren zorlukları da mutlulukları da birlikte yaşadığım eş kıdemlilerim **Dr. Olcay COŞKUN** ve **Dr. Sevda Yeşim YILMAZ**, **Dr. Aslı GÜNEŞ ARICA**, **Uzm. Dr. Büşra KOÇ**, **Dr. Kadir Ömer ÇETİN**, **Dr. Bahar ÇARAN**, **Dr. Erdem TOPACIK** ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgi, destek, güven ve şefkatlerini bir an olsun esirgemeyen canım babam, annem ve sevgili kardeşime, zor anlarımda sabrını, desteğini ve sevgisini her an hissettiğim hayat arkadaşım **Emre KAHRAMAN'a** sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Güllü EKEN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	XI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tanımlar.....	3
Tarihçe.....	3
İnsidans.....	4
Etyoloji.....	4
Patofizyoloji.....	4
Risk Faktörleri.....	7
Klinik Bulgular.....	7
Tanı.....	8
A. Maternal Göstergeler.....	8
B. Neonatal Göstergeler.....	9
HİE Komplikasyonları.....	11
Hipoksik İskemik Ensefalopati Evrelemesi.....	11
Yaklaşım Ve Tedavi.....	13
A. Destek Bakım.....	13
1.Canlandırma.....	13
2.Ventilasyon.....	13
3.Perfüzyon.....	13
4.Asit-Baz Durumu.....	13
5. Sıvı Dengesi.....	14
6.Kan Şekeri Düzeyi İzlemi.....	14
7.Nöbetler.....	14
B. Nöroprotektif Stratejiler.....	15
1.Farmakoterapi.....	15
2.Terapötik Hipotermi.....	16
Terapötik Hipotermi Komplikasyonları.....	18

i) Kardiyovasküler ve Solunumsal	18
ii) Metabolik	18
iii) Hematolojik	18
iv) Dermatolojik	19
v) Enfeksiyonlar	19
Prognoz	22
MATERYAL-METOD	23
BULGULAR	26
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	46
EK-1: HASTA TAKİP FORMU	46
EK-2: ETİK KURUL ONAYI	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipoksik İskemik Ensefalopati Sarnat Evreleme Sistemi.....	12
Tablo 2: Thompson Skorlama Sistemi.....	12
Tablo 3: Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri.....	26
Tablo 4: Periyodik olarak ölçülen CRP değerleri.....	28
Tablo 5: Periyodik olarak ölçülen lökosit değerleri.....	30
Tablo 6: Periyodik olarak ölçülen nötrofil değerleri.....	31



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Serebral iskeminin fizyopatolojik evrimi.....	6
Şekil 2: CRP ölçümlerine ait ortalama değerlerin her bir grupta zamana göre değişimi.....	27
Şekil 3: Beyaz küre ölçümlerine ait ortalama değerlerin her bir grupta zamana göre değişimi.....	29
Şekil 4: Nötrofil ölçümlerine ait ortalama değerlerin her bir grupta zamana göre değişimi.....	31



KISALTMALAR

- a-EEG: Amplitüd-entegre EEG
ATP: Adenozin trifosfat
c-EEG: Konvansiyonel EEG
CO₂: Karbondioksit
CRP: C- reaktif protein
DİK: Damar içi pıhtılaşma
DTI: Diffüzyon tensor görüntüleme
DWI: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
EEG: Elektroensefalogram
EMR: Erken membran rüptürü
FKH: Fetal kalp hızı
HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati
İVK: İntraventricüler kanama
MR: Manyetik rezonans
MRS: MR spektroskopisi
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid
NE: Neonatal ensefalopati
NEK: Nekrotizan enterokolit
NMDA: N- metil D-aspartat
NO: Nitrik oksit
O₂: Oksijen
PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı
PCT: Prokalsitonin
PVL: Periventricüler lökomalazi
SD: Standart sapma
SPO₂: Oksijen saturasyonu
TCA: Trikarboksilik asit siklüs
TH: Terapötik hipotermi
TOBYXe: Tüm vücut hipotermi tedavisi ve Xenon çalışması
UADHS: Uygunsuz ADH sendromu
WBC: Beyaz küre

ÖZET

Giriş ve amaç: HİE, 35. gebelik haftası ve sonrasında doğmuş bebeklerde erken yenidoğan döneminde ortaya çıkan, bilinç bozukluğu veya konvülsiyonlarla kendini gösteren, solunum depresyonu ve hipotoni ile karakterize klinik bir sendromdur. Orta ve ağır derece HİE tanısı almış yenidoğanlarda ölüm ve nörolojik sekel oranlarında kayda değer oranlarda azalmaya yol açan ve standart tedavi haline gelen TH tedavisi kullanılmaktadır. Her ne kadar terapötik hipoterminin HİE’li yenidoğanlarda mortalite ve morbidite riskini azaltma açısından yararları kanıtlanmış olsa da kemik iliği üzerinde olumsuz etkileri mevcut olup, enfeksiyon insidansı üzerindeki etkileri kanıtlanamamıştır. Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanmış ve uygulanmamış bebeklerde postnatal ilk 7 günde C-Reaktif protein ve hematolojik parametre ölçümlerinin sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, 1 Ocak 2006-31 Ocak 2018 tarihleri arasında Sarnat&Sarnat evrelemesine göre HİE tanısı alan; Grup 1 (TH uygulanan evre 2-3 HİE), Grup 2 (TH uygulanmayan evre 2-3 HİE) ve Grup 3 (TH uygulanmayan evre 1 HİE) olarak sınıflandırılmış 139 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, postnatal ilk 7 günde CRP ölçümleri, beyaz küre, nötrofil sayı ve değişiklikleri kaydedildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ alındı ve hesaplamalarda SPSS (ver. 18.0) programı kullanıldı.

Bulgular: Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı almış 139 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm çalışma grubunda mortalite oranı %7,9 olarak bulunmuştur. Çalışmanın alt grupları incelendiğinde ise; mortalite TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunu oluşturan 84 hastada %6, TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunu oluşturan 23 hastada %26,1 iken, TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunu oluşturan 32 hastada ise mortalite saptanmamıştır. Her bir grupta CRP, lökosit, nötrofil ölçümlerinin günlere göre periyodik değişimi ve tepe yaptığı günler incelenmiştir.

C-Reaktif protein ölçümleri incelendiğinde; TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda CRP ölçümlerinin postnatal 4. günden itibaren yükselmeye başladığı ve postnatal 6. günde tepe değere ulaştığı belirlenmiştir ($p<0.05$). Her ne kadar CRP değerlerinin postnatal 6. günde maksimum değerine ulaştığı gözlemlense de postnatal 4., 5., 6. ve 7. günlerde CRP ölçümleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda CRP ölçümlerinin postnatal 3. günde tepe değerine ulaştığı belirlendi. Bu grupta CRP’nin en düşük değerini ise postnatal 1. günde aldığı görüldü. TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda CRP ölçümlerinin postnatal 3., 4. ve

6.günlerde tepe değerine ulaştığı belirlendi. Bu grupta CRP en düşük değerini ise postnatal 5. günde almıştır.

Beyaz küre sayı ve dağılımları incelendiğinde; her üç grup için de ölçülen beyaz küre sayılarının postnatal 1. günde tepe değerinde olduğu görüldü. Postnatal 3., 4. ve 5. günlerdeki beyaz küre ortalamasının TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda diğer iki gruba göre daha düşük olduğu ve ayrıca 4-7. gün beyaz küre ortalaması TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda diğer iki gruba göre daha düşük bulundu.

Nötrofil sayı ve dağılımları incelendiğinde ise; TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda nötrofil ölçümlerinin postnatal 1. ve 2. günde tepe değerine ulaştığı belirlendi. TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda nötrofil ölçümlerinin ise postnatal 1.günde tepe değerine ulaştığı belirlendi. TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda nötrofil ölçümlerinin postnatal 2.günde tepe değerine ulaştığı belirlendi.

Hemokültür üreme sıklığı açısından sonuçlar değerlendirildiğinde, her 3 grup arasında hemokültür üremeleri açısından postnatal 1, 2, 3, 5 ve 7. günlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1' deki olgularda postnatal 1, 2, 3, 5, 7. günde hemokültür üreme sıklıkları sırası ile % 1.2, %1.3, %1.3, %2.3 ve %13.3 idi. Klinik sepsis açısından değerlendirildiğinde, 5 ve 7. günlerde TH alan grupta (Grup I'de) bulunan olgularda klinik sepsis tanısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0.033$ ve $p=0.049$). Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), TH uygulanan evre 2-3 HİE 'li bebeklerde klinik sepsis tanısı sıklığı anlamlı şekilde artmış bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Terapötik hipoterminin mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı saptandı. TH uygulanan bebeklerde CRP ortalama değerleri daha yüksek idi. Gruplar arasında hemokültür üremeleri açısından anlamlı fark saptanmazken, postnatal 5 ve 7. günlerde TH alan grupta klinik sepsis tanısının anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. TH alan bebeklerde gözlenen bu CRP cevabının enfeksiyon lehine değerlendirilmesi, uzun süreli ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açabilir. Bu nedenle, kan kültürü sonuçlanana ve sepsis tanısı kesin olarak dışlanana kadar ampirik antibiyoterapiye başlanması, takip sırasında ise CRP ölçümlerine göre agresif bir rejime hızla geçilmemesinin gerektiği akılda tutulmalıdır.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Hypoxic ischemic encephalopathy is a clinical syndrome characterized by respiratory depression and hypotonia in the early neonatal period, which occurs among neonates born after 35th gestational week. Therapeutic hypothermia is the treatment of choice in newborns with moderate and severe hypoxic ischemic encephalopathy, leading to a significant reduction in mortality and neurological sequelae. Although the benefits of therapeutic hypothermia in reducing the risk of mortality and morbidity in neonates with HIE are unquestionable, it may affect bone marrow adversely and its effects on the incidence of infection have not been proven. In our study, we aimed to evaluate the results of C-reactive protein and hematological parameter measurements at postnatal first 7 days among infants with HIE who were treated with TH and compare the results with the results of babies with HIE but not treated with TH in the neonatal intensive care unit.

Methods: In our study, neonates who were diagnosed as HIE in our neonatal intensive care unit between January 1, 2006 and January 31, 2018 according to the Sarnat & Sarnat staging were included; a total of 139 patients who were classified as Group 1, Group 2 and Group 3 were retrospectively evaluated. Demographic characteristics of the patients, C-reactive protein measurements, WBC, neutrophil numbers and changes were recorded in the first 7 days. Statistical significance was taken as $p < 0.05$ and SPSS (ver. 18.0) was used for statistical analysis.

Results: A total of 139 patients with hypoxic ischemic encephalopathy were included in the study. Mortality rate was 7,9% in all study groups. When the subgroups of the study were evaluated; mortality was found to be 6% among babies with HIE stage 2-3 who were treated with TH; whereas mortality was 26.1% in neonates who were not treated with TH. Among stage 1 HIE group any mortality was not observed. In each group, CRP, leukocyte and neutrophil measurements were examined periodically and the PN day with peak levels were determined.

CRP measurements in stage 2-3 HIE group treated with therapeutic hypothermia started to increase from postnatal 4th day and reached peak value on postnatal 6th day ($p < 0.05$). In the stage 1 HIE group, where no therapeutic hypothermia was applied, CRP measurements were found to reach a peak level at the postnatal 3rd day. In this group, the lowest value of CRP was found on postnatal 1st day. CRP measurements in stage 2-3 HIE group without therapeutic hypothermia were found to reach peak value on postnatal 3rd, 4th and 6th days. In this group, CRP received the lowest value at postnatal 5th day.

When the number and distribution of white blood cells were evaluated; the number of white cells for all three groups was found to reach peak levels at the postnatal 1st day. The mean white blood cell count on postnatal 3rd, 4th and 5th days was found to be lower in the hypoxic group with HIE compared to the other two groups. In addition, the mean value of the white blood cells at 4th-7th day in the stage 2-3 HIE group treated with therapeutic hypothermia was lower than the other two groups.

When neutrophil numbers and distributions are evaluated; it was determined that neutrophil measurements reached a peak value on postnatal 1st and 2nd day in stage 2-3 HIE group treated with therapeutic hypothermia. Neutrophil values in the stage 1 HIE group who were not treated with TH were found to reach peak values on the postnatal day 1. It was determined that neutrophil values reached a peak value on postnatal day 2 among the stage 2-3 HIE group who were not treated with therapeutic hypothermia.

Regarding blood culture positivity, any statistical difference was not found between 3 Groups for the 1st, 2nd, 3rd, 5th and 7th postnatal days. The hemoculture positivity rate in Group 1 at 1st, 2nd, 3rd, 5th and 7th PN days were 1.2%, 1.3%, 1.3%, 2.3% and 13.3%, respectively. At 5th and 7th PN days, the rate of clinical sepsis was found to be statistically significantly higher in Group 1 ($p=0.033$ and $p=0.049$). While any significant difference was not found between Group 2 and 3 ($p>0.05$), the rate of clinical sepsis was found to be significantly higher in neonates of Group 1 who were treated with TH ($p<0.001$).

Conclusion: Therapeutic hypothermia was found to decrease mortality significantly. The mean CRP values were found to be higher among babies who were treated with TH. Regarding blood culture positivity, while any significant difference was not found between groups, clinical sepsis rate was found to be statistically significantly higher in babies treated with TH at PN 5th and 7th days. Among babies treated with TH, accepting this usual rise in CRP levels as a true marker for infection may lead to improper and longer use of antibiotics. It should be kept in mind that, until blood culture results are negative and sepsis diagnosis is ruled out, aggressive antibiotic regimens should be avoided by serial CRP measurements.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), fetus ve yenidoğanda, plasentada yetersiz gaz değişimi ve postnatal olaylar nedeni ile pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulması sonucu beyin kan akımının azalması ve sistemik hipoksi ile sonuçlanan beyin hasarı olarak tanımlanmıştır (1).

Hipoksik iskemik ensefalopati, çocuklarda konvülsiyon, mental retardasyon, serebral palsi ve diğer birçok nörolojik bozukluğa neden olabilmektedir. Neonatal bakımdaki ve teknolojidaki gelişmelere rağmen günümüzde hala nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (2).

Hipoksik iskemik ensefalopati sıklığı term canlı yenidoğanlarda 1-3/1000 olarak bildirilmektedir (3,4). Etkilenmiş bebeklerin %15-20'si doğum sonrası dönemde kaybedilmekte, %25'inde ise ilerleyen dönemde motor-mental retardasyon, görme bozuklukları, hiperaktivite, serebral felç ve epilepsi gibi ciddi ve kalıcı nörolojik hasar görülmektedir (5). Hastalığın prognozu hipoksinin şiddeti, süresi, yenidoğanın gestasyonel yaşı, beyin hasarının yeri, metabolik ve kardiyopulmoner komplikasyonlara bağlı olarak değişkenlik gösterir (6).

Hipoksemi, arteriyel oksijen konsantrasyonunun azalmasını ifade eder. Hipoksi ise hücre ve organların oksijenizasyonunun azalmasıdır. Hipokseminin varlığında, hipoksinin derecesine ve süresine göre tüm organlar az ya da çok etkilenir ve etkilenen organlar içinde en duyarlı olanı ise beyindir. Bu durum sonucunda beyinde gelişen olaylar, hipoksik iskemik ensefalopati olarak adlandırılır.

Günümüzde yeterli donanım ile etkin kardiyopulmoner canlandırma uygulanmasına, uygun bebek bakımı ve gelişmiş ventilasyon tekniklerinin kullanılmasına rağmen HİE'li bebeklerde kalıcı organ hasarlarına ve nöronal dokunun kaybına engel olunamamaktadır (7). Günümüzde orta ve ağır HİE'li hastalarda uygulanan tüm vücut terapötik hipotermi, kanıta dayalı olan kabul görmüş nöroprotektif tedavidir.

Perinatal asfiksinin patofizyolojisinde primer olay, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıdır. Bunun sonucunda oksijen ve karbondioksit değişimi bozulmakta ve arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir (4). Asfiksi nedeni ile serebral kan akımında oluşan değişiklikler önemli olup, perinatal asfiksiyi takiben erken dönemde serebral vasküler direncin düşmesi, kardiyak output'un düzenlenmesi ve sistemik hipertansiyon gelişmesi ile beyin kan akımı artırılmaya çalışılır. Asfiksiye bağlı serebral perfüzyonun azalmasıyla serebral küçük damarlar dilate olarak serebral kan akımı kompanze edilir. Sistemik kan basıncındaki

değişimlere rağmen serebral kan akımının korunması bir otonöregülasyon mekanizmasıdır. Serebrovasküler otonöregülasyon, beynin normal fonksiyonel aktivitesini sağlayan sistemdir ve serebral kan akımını sabit tutmak için damarların dilatasyon ve kontraksiyon mekanizmalarını kullanır. Serebrovasküler otonöregülasyonun bozulması ve bunun sonucu oluşan primer ve sekonder enerji yetersizliği, serebral hasarın patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (4). Asfiktik olay serebral iskemiye yol açarak, hücreler yüksek enerjili fosfat düzeylerinde ani düşüşe neden olur; bu durum primer enerji yetersizliği olarak adlandırılır. Eksitator bir amino asit olan glutamat da, hücreler depolarizasyon nedeni ile aşırı miktarda salınır. N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin glutamat ile aşırı uyarılması hücre içi kalsiyum artışına ve nekrotik hücre ölümüne yol açar. Serebral kan akımı, reperfüzyon sırasında düzeldikçe olaydan sonraki 2-3 saat içinde hücreler enerji düzeyleri normalleşir. Bunu izleyen latent faz 6-15 saat sürer ve bu sırada oksidatif metabolizma bazal duruma dönerken, ikinci inflamasyon ve hücreler apoptozis başlar. Müdahale edilmezse, latent faz ikincil enerji yetersizliğine ilerler; bu dönemin özellikleri, hücreler eksitotoksikite, oksidatif hasar ve 3 gün içinde nöronal ölümdür (8).

Bulgular Sarnat skalasına göre HİE ciddiyetini derecelendirir.

- A) Evre 1 (hafif). Aşırı uyanıklık, normal kas tonusu, zayıf emme, düşük moro eşiği, midriyazis, nöbetlerin olmaması
- B) Evre 2 (orta). Laterjik veya uykuya eğilimli, hafif hipotoni, emmede zayıflık veya emmeme, zayıf moro, miyozis, fokal veya multifokal nöbetler
- C) Evre 3 (ağır). Stupor, flask kas tonusu, aralıklı deserebrasyon, emmeme, moro refleksinin alınamaması, pupilla ışık refleksinin zayıflığı (9)

Bizim çalışmamızda hastalar 3 gruba ayrılmış olup;

Grup1: Terapötik hipotermi tedavisi uygulanan evre 2-3 HİE'li hastalar

Grup2: Terapötik hipotermi tedavisi uygulanmayan evre 2-3 HİE'li hastalar

Grup3: Terapötik hipotermi tedavisi uygulanmayan evre 1 HİE'li hastalar, mevcut 3 grubu oluşturmaktadır.

Biz bu tez çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde HİE tanısı almış, 3 grup altında topladığımız hastaların ilk 1 haftaları süresince C-reaktif protein ve hematolojik parametre ölçümlerinin değerlendirilmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tanımlar

Perinatal hipoksi ve asfiksi özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur (10). Anoksi, birçok primer nedene bağlı olarak gelişen, oksijenin tamamen yokluğunun neden olduğu sonuçları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Hipoksi hücre ve organ oksijenizasyonunun azalması, hipoksemi ise kanda oksijen miktarının azalmasıdır. Asfiksi yunanca "nabızsızlık" kelimesinden kaynak almakta olup, çok ağır hipoksi durumunda görülen kalp yetmezliğini tanımlar. Perinatal asfiksi, dokuya ulaşan oksijenin doku hasarına yol açacak derecede azalması (hipoksi-iskemi) sonucu hipoksemi, hiperkapni ve asidozun birlikte olması durumudur. İskemi ise bir organdaki kan akımının azalması veya tamamen kesilmesidir. Bu durumda sadece O₂ değil, diğer substratlar da dokuya ulaşamaz. Fetus veya yenidoğandaki iskemi çoğunlukla sistemik hipoksi-asidoz sonucunda meydana gelir. Ayrıca kardiyovasküler fonksiyonun baskılandığı durumlarda veya tıkaçıcı vasküler hastalıklarda da iskemi oluşabilir. Perinatal hipoksi-iskemi durumunda yenidoğan bebeklerde öncelikle beyin olmak üzere bir veya birden fazla organ tutulumu olur (11).

Hipoksik iskemik ensefalopati, perinatal asfiksinin en ağır klinik sonucudur (12). Yenidoğanda doğum sonrasında solunumun başlaması ve/veya sürdürülmesinde güçlük yaşanmasına bağlı olarak, öncelikle beynin oksijensiz kalmasına, kas tonusunda ve reflekslerde baskılanmaya, bilinç düzeyinde bozulmaya ve çoğunlukla da konvülsiyonlarla karakterize bir tablonun ortaya çıkmasına sebep olur (13,14).

Tarihçe

İlk kez 1862 yılında J.W.Little tarafından yapılan çalışmalarda anormal perinatal olaylarla, bunu izleyen nörolojik bozukluklar ve serebral hasar arasında ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir (15,16). İzleyen yıllarda prenatal olaylar (Freud 1898, Collier 1923) ve perinatal olaylar (Crotr ve Paine 1959) üzerine çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır (16). Sarnat & Sarnat'ın 1970'li yıllarda yaptıkları çalışmalar sonucunda perinatal asfiksi tanımlamaları ve evrelemeleri çok önemli bir dönüm noktası olmuştur. 1980'li yıllarda özellikle Hill ve Volpe'nin fizyopatoloji ve nöropatoloji üzerinde yaptığı çalışmalar (Hill ve Volpe, 1982; Hill ve Volpe, 1984; Volpe, 1987) ışığında günümüzdeki yeni tedavi denemelerine kadar gelinmiştir (15,16).

İnsidans

HİE görülme sıklığı toplumlar arası değişim göstermekle birlikte dünyada genel olarak 1000 canlı term yenidoğanda 2-9 olarak bildirilmektedir (4). Etkilenen yenidoğanların %15-20'si postnatal dönemde kaybedilirken, %25'i çocuklukta engelli olarak yaşamını sürdürecektir (5). Türkiye'de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayımladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı altında incelenmiş, sıklık binde 2,6, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde %1,2 olarak saptanmıştır (17).

Etyoloji

HİE, %20 antepartum, %35 intrapartum, %35 ante+intrapartum ve %10 postpartum nedenlere bağlı gelişir. Maternal diyabet, intrauterin büyüme kısıtlılığı, maternal enfeksiyon, maternal hipotansiyon, kronik hipertansiyon, hızlı doğum eylemi, uzamış doğum ve erken membran rüptürü en sık görülen antepartum ve intrapartum nedenlerdir (18).

Patofizyoloji

Perinatal asfiksinin patofizyolojisinde primer olay, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıdır. Bu olay hipoksi ile sonuçlanır. Hipoksiyi takiben erken dönemde serebral vasküler direncin düşmesi, kardiyak output'un düzenlenmesi ve sistemik hipertansiyon gelişmesi ile beyin kan akımı arttırılmaya çalışılır. Sistemik kan basıncındaki değişmelere rağmen serebral kan akımının korunması otonöregülasyon mekanizmasıdır. Serebrovasküler otonöregülasyon serebral kan akımını sabit tutmak için damarların kontraksiyon ve dilatasyon mekanizmalarını kullanır. Hipoksi, hiperkarbi ve hipoglisemi ile birlikte otonöregülasyonu olumsuz etkiler. Hipoksiye bağlı olarak bozulan otonöregülasyon nedeniyle serebral arteriollerin basınç değişikliğine ve CO₂ konsantrasyonuna verdiği cevap da değişir, bu ise basınçtan bağımsız serebral kan akımında değişmelere neden olur (4).

Serebrovasküler otonöregülasyonun bozulması ve bunun sonucu oluşan primer ve sekonder enerji yetmezliği, serebral hasarın patogenezinden sorumludur. Santral sinir sistemindeki hücre ölümüne, moleküler ve hücresel düzeyde bakıldığında iki farklı faz tanımlanmıştır. Birinci faz; reperfüzyon ve reoksijenasyon sırasında oluşur; ikinci faz ise saatler sonra başlar, bu süre 72 saati bulabilir. Birinci faz esnasında asfiksi, NAD'in hızlı bir şekilde NADH'a dönüşmesine sebep olur. Enerji ihtiyacı karşılanamayınca aerobikten anaerobik metabolizmaya kayma olur, bu da glikolizin hızlanmasına neden olur ve laktat üretimi artar. Aynı zamanda trikarboksilik asit siklüs (TCA) ara ürün konsantrasyonu azalır ve yüksek enerjili fosfat üretimi azalır. Bu değişiklikler fosfokreatinde hızlı düşmeye ve beyin

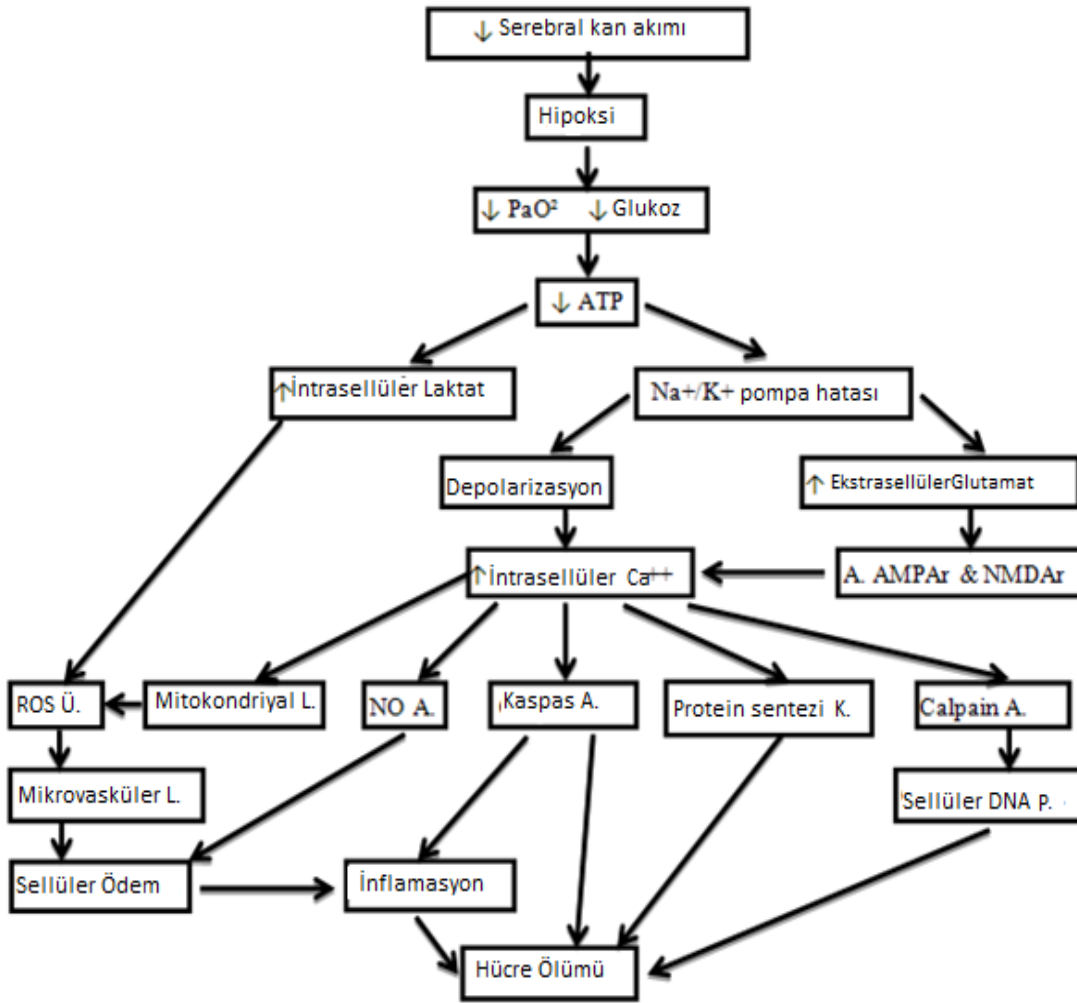
adenozin trifosfat (ATP) konsantrasyonunda azalmaya neden olur. ATP konsantrasyonunda azalma ile özellikle Na^+/K^+ pompası, görevlerini yerine getiremez. İyon pompasının fonksiyonu bozulduğunda nöronal membran değişime uğrar. Nöronal membran potansiyelinin ortadan kalkması ile hücre içine Na^+ , Cl^- ve Ca^{++} girişi ve hücreden K^+ çıkışı olur. Bu durumlarla birlikte glutamatin salınımının artması ve geri alınımının azalması ile birlikte ekstraselüler konsantrasyonu artar. Asifiksiye bağlı nöron hasarında önemli durumlardan biri de eksitotoksisitedir. Hipoksi esnasında ekstraselüler glutamattaki artma, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına ve hücre ölümüne neden olur. Glutamata bağlı iyon kanalları ile fazla miktarda Na^+ hücre içine girer, beraberinde Cl^- ve su hücre içine girerek ozmotik lizise neden olur. İntraselüler Ca^{++} 'daki sürekli artış toksik kaskadı uyarır, bu da nekrotik hücre ölümüne neden olur. Asfiksiye bağlı hasar ve hücre ölümünün ikinci fazında yavaş hücre ölümü gerçekleşir. Serbest radikaller, inflamatuvar sitokinler ve endojen büyüme faktörleri asfiksi sonrası apoptozu başlatan faktörler olarak değerlendirilmektedir.

Hücre içi pompaların etkinliğinin azalması sonucu beyin hücrelerinde sodyum, kalsiyum ve su birikir. Bu olayların sonucunda yağ asitlerinin birikimi, serbest oksijen radikallerinde artma, hücre apoptozisi ve hücre ölümleri görülür. Akut zedelenmeyi ve resusitasyonu takiben beyin oksidatif metabolizması kısmen veya tamamen düzelmeye başlar ve bu dönem latent faz olarak adlandırılır ve latent faz potansiyel tedavi aralığıdır. Sonrasında ikincil bozulma dönemi görülür ve bu faz geç hasarlanma dönemi olarak adlandırılır. Serebral perfüzyon ve oksijenizasyon normal haline gelince hasarın ikinci aşaması 6-48 saat içinde meydana gelir. Bu dönemde nöronal ve glial hücre ölümleri meydana gelir (4).

Perinatal hayvan çalışmalarında latent dönemde başlayan tedavilerde kalıcı beyin hasarının engellendiği gösterilmiştir ve terapötik pencere kavramının doğmasına neden olmuştur. Nöron koruyucu terapötik pencere term koyun fetüslerinde beyin soğutulma sürecinde 6 saat olarak saptanmıştır (19,20).

HİE'de görülen nöropatolojik bulgular; hipoksinin şiddet ve süresine, bebeğin gestasyonel yaşına, metabolik durumu ve vücut sıcaklığına bağlı olarak değişiklik gösterir (21). Gestasyonel yaşı 36 hafta ve daha büyük olanlarda serebral korteks ve subkortikal gri madde daha çok etkilenirken, 36 haftadan küçük olanlarda ise hipoksiye daha duyarlı olan periventriküler beyaz cevher hasarı ön plandadır (17). Matür yenidoğanlarda hipoksi sonucunda sık görülen lezyonlar; selektif nöronal nekroz (en sık), parasagittal serebral hasar, status marmoratus ve fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz olarak gösterilebilir. Prematüre yenidoğanlarda sık görülen lezyonlar; periventriküler lökomalazi, periventriküler

hemorajik lezyonlar, selektif nöronal nekroz, fokal veya multifokal iskemik serebral nekrozdur (22). İskeminin başlamasından 5-30 dakika sonra hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve mitokondriyal şişme görülür. Merkezi sinir sisteminde en çok etkilenen bölgeler; hipokampüsün CA1 ve dentat girus bölgesindeki nöronlar, serebral korteksin derin katmanları, putamen, talamus ve serebellar purkinje hücreleridir.



Şekil 1. Serebral iskeminin fizyopatolojik evrimi. (Ü) Üretim. (L) Lezyon. (A) Aktivasyon. (K) Kesinti. (P) Parçalanma. (ROS) Reaktif Oksijen Türevleri. (NO) Nitrik Oksit. (DNA) Deoksiribonükleik Asit (Shalak ve Perlman, 2004)

Risk Faktörleri

Perinatal asfiksi, antepartum, intrapartum veya postnatal dönemde gelişebilir.

- a) Antepartum risk faktörleri, HİE vakalarının %20'sini oluşturur; maternal travma, uterin kanamalar ve maternal hipotansiyon gibi
- b) Vakaların yaklaşık %70 'i intrapartum dönemde olmaktadır; plasental ayrılma, uterus rüptürü, umbilikal kord prolapsusu ve plasental damarsal yetersizlikle ilişkili durumlar (maternal diyabet, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve çoğul gebelik gibi)
- c) Postnatal risk faktörleri, HİE vakalarının %10'unu oluşturur ve kardiyorespiratuvar yetersizlik ve konjenital kalp hastalığına bağlıdır (23).

Klinik Bulgular

- i) Doğum- 12 saat: Term bebeklerde, 6-12 saatte, derin stupor veya koma, solunum yetersizliği veya periyodik solunum, yaygın hipotoni, pupilla veya okülomotor yanıtın alınabilir olması ve subtil veya fokal klonik nöbetler ile birlikte preterm bebeklerde yaygın tonik nöbetler gözlemlenebilir.
- ii) 12-24 saat: Beyin hasarının daha az olduğu vakalarda uyanıklık düzeyinde iyileşme görülebilir. Ancak bu dönemde ciddi nöbetler, belirgin jitteriness ve apne de ortaya çıkabilir. Term bebeklerde proksimal üst ekstremité güçsüzlüğü varken preterm bebeklerde alt ekstremité güçsüzlüğü görülür.
- iii) 24-72 saat: Bilinç düzeyi kötüleşerek derin stupor ve komaya ilerler ve solunum yetersizliğine yol açar. Beyin sapı tutulumuna bağlı olarak pupiller ve okülomotor sorunlar bu dönemde ortaya çıkar. HİE'ye bağlı ölümler ortalama 2 gün olmak üzere, sıklıkla bu dönemde meydana gelir. Bu dönemde ölen pretermelerde sıklıkla intraventriküler kanama (İVK) ve periventriküler hemorajik infarkt vardır.
- iv) 72 saatten sonra: Hafif- orta stupor devam edebilir ancak genel uyanıklık düzeyi iyileşir. Yaygın hipotoni devam edebilir veya hipertoni duruma eşlik edebilir.

Anormal emme, yutma ve dil hareketlerine bağlı beslenme sorunları ortaya çıkabilir.

Tanı

Aşağıda bahsi geçen olaylar, intrapartum ve peripartum hipoksik olaylara eşlik ettiği taktirde ensefalopati gelişimini artırır, bu klinik durumlar ensefalopati varlığında sorgulanmalı ve kayıt altına alınmalıdır.

A) Maternal Göstergeler:

1-Öykü: Detaylandırılmış maternal öykü (düşük, ölü doğum varsa küretaj öyküsü, ilaç kullanımı, varsa geçirilen enfeksiyonlar, tiroid hastalıkları, ateş) ve aile öyküsü (nöbetler ve tromboembolik hastalıklar) HİE dışında diğer neonatal ensefalopati (NE) sebeplerini saptamada yardımcı olabilir (24).

2-Plasenta Patolojisi: Plasentanın fetal ve maternal yüzüne bakarak da neonatal ensefalopati etyolojisine ait bilgiler elde edilebilir. Marjinal kord insersiyonu veya kord hematomu gibi patolojik umbilikal kord lezyonları fetal vasküler beslenmede bozulmanın göstergesi olabilir. Fetal trombotik vaskülopati genetik bir koagülopatiyi gösterebilirken, koryoamniyonit ve funisit NE için enfeksiyöz bir etyolojiye işaret edebilir.

3-Fetal Kalp Hızı (FKH) Paternleri: Bazı FKH traseleri, uteroplantal yetersizlik ve fetal stresin antepartum göstergesi olabilir. Reaktif FKH gözlenmesi ve sonrasında FKH'nın uzun süreli deselerasyonu, ani katastrofik olayı düşündürür (akut asfiksi paterni). Doğum eylemi sırasında nonreaktif hale gelen reaktif FKH, yükselmiş FKH bazalı ve tekrarlayan geç deselerasyonlarla birlikte (intrapartum asfiksi paterni). Başvurudan doğuma kadar sabit bir bazal hızla beraber persistan nonreaktif FKH öncesinde yaşanmış olan nörolojik hasarı düşündürür. Bu FKH paterni sıklıkla azalmış fetal hareketler, eski mekonyum çıkışı, oligohidramniyos ve anormal fetal pulmoner damarlanma (persistan pulmoner hipertansiyon) ile ilişkilidir. FKH paternleri her zaman özgül değildir ve ciddi bir yalancı pozitiflik oranı vardır (23).

4-Umbilikal Kord Kan Gazları: Umbilikal kord kan gazı fetusun intrapartum durumu hakkında objektif bilgi sağlar. Arteriyel kord pH < 7.0 ve baz açığı ≤ -12

mmol/L fetal metabolik asidoz ile uyumludur. Neonatal morbidite, umbilikal arter pH 7.0 değerinin altına düştükçe artar. Metabolik komponent (baz açığı ve bikarbonat) solunumsal komponentten daha önemlidir. İzole solunumsal asidoz tipik olarak neonatal komplikasyonlarla ilişkili değildir. pH < 7.0 olması klinik olarak ciddi asidozun göstergesidir. Tek başına asidemi, hipoksik hasarın geliştiğini göstermez.

B) Neonatal Göstergeler:

1-Apgar Skoru: Yeni AAP/ACOG bildirisinde, düşük 5. dakika Apgar skorunun neonatal mortalite ile ilişkili olabileceği, ancak 1. ve 5. dakikada düşük Apgar skorunun asfiksini kesin belirteçleri olmadığı sonucuna varılmıştır. Apgar skoru 5. dakikada 0-3 olup 10. dakikada 4'ün üzerinde olan bebeklerin 7 yaşında serebral felç olmama şansı %99'un üzerinde iken, serebral felç olan çocukların %75'inin doğumda Apgar skorları normaldir.

2-Fizik Muayene: Fizik muayene bulgularına göre HİE evrelemede Sarnat sınıflaması kullanılır.

i) Evre-1 (Hafif): Aşırı uyanıklık, normal kas tonusu, zayıf emme, düşük Moro refleksi eşiği, midriyazis. Bu evrede nöbet gözlenmez.

ii) Evre-2 (Orta): Letarjik veya uykuya eğilim, hafif hipotoni, emmede zayıflık veya emmeme, zayıf Moro refleksi, miyozis ve fokal veya multifokal nöbet varlığı.

iii) Evre-3 (Ağır): Stupor, flask kas tonusu, aralıklı deserebrasyon, emmeme, Moro olmaması, pupilla ışık refleksinin zayıflığı.

3-Laboratuvar Tetkikleri: Periferik yayma ile birlikte tam kan sayımı, kan kültürü, elektrolitler, kan üre azotu, kreatinin, kardiyak enzimler, karaciğer enzimleri, koagülasyon paneli ve kan gazlarına, ilk gelişte bakılmalı ve ardından da gerektiķe seri olarak tekrar edilmelidir. Serum üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum ve fosfat düzenli aralıklarla (her 8-12 saatte bir) ölçülmelidir. Bununla beraber, neonatal elektrolitler yaşamın ilk 24 saatinde annenin böbrek fonksiyonlarını yansıtabilir (85). Tam kan sayımı ve arteriyel kan gazlarının düzenli izlemi, hem anemi ve asit-baz dengesizliğinin hızlı tanısına olanak sağlar, hem de acil tedaviyi kolaylaştırarak daha

ileri hipoksik hasar ve anaerobik metabolizmadan kaçınmayı sağlar. Perinatal hipoksi-iskemi sonrasında bebekler koagülopati riski altında olabilirler; bu yüzden koagülasyon parametreleri izlenmelidir. İdrar kreatinin, sodyum ve osmolalitesi, uygunsuz ADH sendromuna (UADHS) sekonder hiponatremiyi belirlemede yararlı ölçümlerdir. Proteinüri ve mikroskopik hematüri olup olmadığını belirlemek için tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisi bakılmalıdır. Renal anatomiyi belirlemek ve konjenital malformasyonları dışlamak için üriner ultrasonografi incelemesi gerekir. Böbrek kan akımının ölçümü, mesanede idrar bulunup bulunmadığının belirlenmesi ve mesane çıkış obstrüksiyonunun dışlanması önemlidir.

4-Kranyum Dışı Görüntülemeler: Kardiyak ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır. Uç organ hasarını gösterebilmek için renal ve hepatik ultrasonografi yapılabilir.

5-Konvansiyonel Elektroensefalogram (cEEG): Değişik kriterlere dayanan çeşitli neonatal cEEG sınıflandırma sistemlerinde amplitüd, simetri, süreklilik, uyku-uyanıklık durumu ve frekans değişkenleri kullanılır.

6-Amplitüd-entegre EEG (aEEG): Bu monitorizasyon şeklinde bir hasta başı serebral fonksiyon monitörü kullanılır. Bu monitör bipariyetal elektrodlardan elde edilen tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydını sağlar. aEEG'nin cEEG'ye göre avantajı, yorumlamak için ileri bir eğitim gerektirmemesidir. Bir meta-analize göre aEEG, HİE olan bebeklerde uzun dönem nöro-gelişimsel sonlanımı öngörmek açısından yararlıdır. İlk 36 saatte aEEG'de uyku-uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi prognozu gösterir.

7-Beyin MR Görüntülemesi: MR görüntülemesi normal olan HİE'li bebeklerde de nörogelişimsel disfonksiyon riskinin devam edebileceği bilinmelidir. Difüzyon tensor manyetik rezonans görüntüleme, ilk 48-72 saatte serebral ödemin olması nedeniyle beyin hasarının sınırlarını daha doğru şekilde belirleyebilir.

8-Manyetik Rezonans Spektroskopi(MRS): Serebral metabolitlerin konsantrasyonunu değerlendirerek, beyinde HİE'ye ikincil gelişen biyokimyasal değişiklikler ile ilgili bilgi sağlar.

9-Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI): Beyindeki su difüzyonunun miktarını ve yönünü gösteren önemli bilgiler sağlar. Difüzyonun sınırlı olması erken tanıda en yüksek duyarlılığa sahiptir; ancak ilk 24 saatte yapıldığında hasarın gerçek boyutunu saptamayabilir. Difüzyon anormallikleri 3-5 günde zirve yapar ve ardından normale döner.

HİE Komplikasyonları

- i) **Renal:** Akut tübüler nekroz, hematüri veya akut böbrek hasarı şeklinde ortaya çıkabilir.
- ii) **Pulmoner:** Solunum yetersizliği ve mekonyum aspirasyonu, fetal distres ve persistan pulmoner hipertansiyona bağlıdır.
- iii) **Kardiyak:** Miyokardiyal disfonksiyon ve konjestif kalp yetersizliği, aritmi ve hipotansiyona yol açabilir.
- iv) **Hepatik:** Hepatik disfonksiyona bağlı olarak karaciğer enzimlerinde anormallik, serum bilirubininde yükselme, koagülasyon faktörlerinde azalma gözlenebilir.
- v) **Hematolojik:** Koagülopatiye ek olarak kemik iliği baskılanmasına ve azalmış trombosit yaşam süresine bağlı trombositopeni gelişebilir (en sık).
- vi) **Gastrointestinal:** Azalmış uç-organ perfüzyonuna bağlı paralitik ileus veya nekrotizan enterokolit (NEK) gelişebilir.
- vii) **Metabolik:** Asidoz (artmış laktat), hipoglisemi (hiperinsülinizm), hipokalsemi (artmış fosfat yükü, metabolik asidozun düzeltilmesi) ve hiponatremi/uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu görülebilir (24).

HİE Evrelendirilmesi

Neonatal ensefalopati zamanında doğmuş infantta erken postnatal günlerde görülen ve nörolojik fonksiyonların bozukluğu ile tanımlanan bir klinik sendrom olup; bilinç değişiklikleri, anormal kas tonusu, anormal refleksler, solunum değişiklikleri ve nöbetler gibi bozuklukların birlikteliği ile seyreder (9).

Neonatal ensefalopatinin ağırlığı, hasarın zamanı ve süresi ile ilişkilidir. Semptomların günler içinde gelişmesi seri nörolojik muayeneyi önemli kılar. Term bebeklerde beyin hasarının düzeyine göre ilk kez Sarnat & Sarnat tarafından bir evreleme sistemi oluşturulmuş, daha sonra bu sistem modifiye edilerek geliştirilmiştir (9). Tablo 1'de Sarnat & Sarnat

evrelemesi özetlenmiştir ayrıca Thompson skoru da yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Sarnat & Sarnat tarafından önerilen evrelendirme HİE'nin derecesini hızlı ve doğru bir şekilde göstermekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu evrelendirmeye göre bebeklerdeki mortalite oranları ve prognoz konusunda yorum yapılabilmektedir. Mortalite oranının en fazla Evre 3'teki bebeklerde olduğu bildirilmiştir (9). Satar ve ark. çalışmasında Evre 2'de %15, Evre 3'te %78.6, toplamda %24.4 mortalite saptamışlardır (25). Türk Neonatoloji Derneği'nin çok merkezli çalışmasında ise Evre 1'deki olguların tamamı taburcu olurken, Evre 2'de % 16.7, Evre 3'de %51.7, toplamda %22.6 mortalite oranı bildirilmiştir (26).

Tablo 1. Hipoksik İskemik Ensefalopati Sarnat Evreleme Sistemi

BULGULAR	EVRE 1	EVRE 2	EVRE3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Kas tonusu	Normal	Hipoton	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri/klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Miyoklonus	Mevcut	Mevcut	Yok
Moro refleksi	Kuvvetli	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriazis	Miyozis	Zayıf ışık refleksi
Nöbet	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG bulguları	Normal	Düşük voltaj-nöbet aktivitesi	Burst supresyodan izolelektriğe kadar değişken
Süre	İlerleme olursa <24 saat	24 saat-14 gün	Günler-haftalar
Sonlanım	İyi	Değişken	Ölüm-ciddi defisit

Tablo 2. Thompson Skorlama Sistemi

Belirti	0	1	2	3
Tonus	Normal	Hipertonik	Hipotonik	Flasit
Bilinç	Normal	Hiperalert	Laterjik	Komatöz
Postür	Normal	Fisting, çevirme	Distal fleksiyon	Deserebre
Nöbet	Yok	<3 günde	>2 günde	>2 günde
Moro	Normal	Parsiyel	Yok	Yok
Yakalama	Norma	Az	Yok	Yok
Emme	Normal	Az	Yok	Yok
Solunum	Normal	Hiperventilasyon	Apne	Solunum desteği
Fontanel	Normal	Gergin	Bombe	

Tedavi ve Yaklaşım

HİE'li bebeklere yaklaşım, asfiksi riski yüksek olan vakaların perinatal dönemde belirlenmesi ve doğumhanede yeterli ve etkin canlandırma yapılması ile başlar. Perinatal asfiksi vakalarının çoğunun beklenmedik ve önlenemez şekilde ortaya çıkması nedeniyle klinik yaklaşım, çoğunlukla hasarın artışının önlenmesine yönelik destek bakımın sağlanması ve geri dönüşümsüz ikincil enerji yetersizliğinin başlangıcından önceki terapötik pencereyi hedef alan özel nöroprotektif tedaviler üzerine odaklanmaktadır.

A. Destek bakım

- 1. Canlandırma.** 2015 Yenidoğan Canlandırma Programı Kılavuzu'nda, tüm term ve preterm bebeklerde, preduktal SpO₂ postnatal 1. dakikada %60-65, 5. dakikada %80-85 olacak şekilde oda havası veya oksijen-hava karışımı kullanılarak canlandırmaya başlanmasını önermektedir (27). Günümüzde HİE'li yenidoğanlara spesifik bir kılavuz yoktur. Hayvan çalışmalarında, %100 O₂ ile canlandırmada beyin kan akımı ve perfüzyon daha hızlı normale dönmesine rağmen, serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasar hipoksik iskemik beyin hasarını artıracığı için, hiperoksiden kaçınılmalıdır (24).
- 2. Ventilasyon.** Hiperkarbi, serebral intrasellüler asidozu daha da arttırabilir ve serebrovasküler otonöregülasyonu bozabilir; hipokarbi ise (paCO₂<20-25 mmHg) beyin kan akımını azaltır ve preterm bebeklerde PVL ile term bebeklerde de geç başlangıçlı sensörinöral işitme kaybına sebep olabilir. Bu nedenle pCO₂'yi fizyolojik sınırlarda tutmak için ventilasyon gerekebilir.
- 3. Perfüzyon.** Arteriyel kan basıncı, gestasyon yaşına ve ağırlığına uygun normal aralıkta tutulmalıdır. Serebrovasküler otonöregülasyon kaybı nedeniyle, sistemik hipotansiyon ve hipertansiyon arasında hızlı geçişleri önleyebilmek amacıyla hacim genişleticiler ve inotrop destek dikkatli kullanılmalıdır.
- 4. Asit-Baz Durumu.** Baz açığının, perfüzyonun iyileşmesi ve laktik asit düzeylerinde geçici artışa ikincil olarak gelişen yıkama etkisi nedeniyle, hayatın ilk 30 dakikasında arttığı düşünülmektedir. Ancak asidoz, bebeklerin çoğunda bikarbonat tedavisinden bağımsız olarak hayatın ilk 4 saatinde normale döner. Asidozun düzelme hızı, HİE ciddiyetini gösterebilmekte ancak hipoksinin süresini göstermemekte ve sonlanımı öngörmemektedir. Sodyum bikarbonat tedavisi, hücre içi pCO₂ düzeylerinde artışa neden olması, pH değişiklikleri üzerinde olumsuz

etki yapması ve intraventricüler kanama ve mortalite oranlarında artışa yol açması nedeniyle önerilmemektedir. Asidozun derecesi, öykü ve klinik ile uyumsuz ise ve uygun tedaviye rağmen metabolik asidoz devam ediyorsa doğumsal metabolizma hastalığı düşünülmelidir (24).

HİE'li bebeklerde sodyum bikarbonat tedavisinin plaseboya kıyasla mortalite, morbidite veya asit-baz durumunda iyileşme sonuçlarını karşılaştıran henüz yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Lokesh ve arkadaşları, doğumda resüsitasyon uygulanan asfiktik bebeklerde sodyum bikarbonat kullanımı ile plasebo (%5 dekstroz) grubunu taburculuk sırasındaki nörolojik durum ve sağkalım açısından karşılaştırmıştır (28). Ensefalopati, serebral ödem, inotrop desteği ihtiyacı, intraventricüler hemoraji insidansı ve 6. saatteki ortalama arteriyel pH iki grup arasında benzer bulunmuştur. Yenidoğan resüsitasyonu sırasında sodyum bikarbonat uygulaması, sağ kalımı ve nörolojik sonucu iyileştirmemiştir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. **Sıvı dengesi.** Sıvı kısıtlaması, uygunsuz ADH salınımı, renal disfonksiyon ve konjestif kal yetmezliği gibi komplikasyonları olan hipoksik infantlar için önemli olabilir. Her üç durum da asfiktik hastalarda sık görüldüğünden, yaşamın ilk 3 günü veya renal fonksiyonlar düzelene kadar normal sıvı alımının %20 kısıtlanması önerilir. Fazla sıvı kısıtlanmasının sonucu olarak hipoglisemi ve dehidratasyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır (29).
6. **Kan şekeri izlemi.** HİE'de başlangıçta hipoglisemi olması (<40mg/dl) ensefalopatinin orta dereceden ağır dereceye ilerleme riskini artırır. Bu yüzden kan şekeri düzeyinin zamanında ve sık aralıklarla izlenmesi gerekir (1).
7. **Nöbetler.** Yenidoğan konvülsiyonlarının tedavi prensipleri geçerlidir. Profilaktik antikonvülzan rutin olarak önerilmez. Öncelikle HİE olan bir yenidoğanda metabolik nedenlerin tedavi edilmesi gerekir, hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi düzeltilmelidir. Pridoksin bağımlı nöbetlere, 100 mg iv pridoksin verilebilir ve 500 mg'a kadar günlük dozu çıkılabilir bu arada EEG ile yakın takip edilmelidir. Yanıt alınamayan vakalarda folinik asit de denenebilir (leucovorin 2,5 mg İV). HİE'de nöbet tedavisinde en son neonatal konvülsiyon tedavisi geçerlidir, ilk seçenek fenobarbitaldir. 20-30 mg/ kg yükleme (günlük 50 mg/kg dozuna çıkılabilir) ardından 5 mg/kg idame edilebilir. Nöbetler kontrol altına alınamadı ise fenitoin yükleme 20-30 mg/kg'dan eklenebilir, 5 mg/ kg dozundan idameye geçilir. Yanıt alınamadı ve dirençli ise midazolam 0,15 mg/kg İV bolus,

levatirasetam 40 mg/ kg İV bolus ve üçe bölünmüş dozlarda idame edilebilir. En son olarak lidokain 2 mg/kg bolus, 7 mg/kg/saat 4 saatlik infüzyon ardından yarı dozuna (12 saatte 3,5 mg/kg ve diğer 12 saatte 1,75 mg/kg) düşülerek tedavi sürdürülebilir ve fenobarbital ile devam edilir (30). Asfiktik bebeklerde, hipotermimin yanında hepatik ve renal disfonksiyon nedeniyle de ilaç yarılanma süresi ve plazma konsantrasyonu arttığı için fenobarbital düzeyleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir (31).

B.Nöroprotektif stratejiler

1.Farmakoterapi. HİE tedavisinde nöroprotektif ilaçların kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Ancak bu ilaçların yaygın klinik kullanımları henüz bulunmamaktadır. Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler, beyin hasarından önce hayvanlara verildiğinde etkili bulunmuştur. Allopurinol gibi serbest radikal inhibitörleri, canlandırmadan hemen sonra asfiktik bebeğe verildiğinde etkili olduğu görülmüştür. Bir serbest radikal inhibitörü olan deferoxamin, hayvan çalışmalarında reperfüzyon fazı sırasında verildiğinde yararlı bulunmuştur. Retrospektif klinik verilere bakıldığında, bir N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptör antagonisti olan magnezyum, serebral felci önlemede yararlı olabilirken, yenidoğan hayvan çalışmalarında etkisi görülmemiştir. Flunarizin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin profilaktik kullanımının hayvan çalışmalarında yararlı olduğu gösterilmiştir ancak kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle günümüzde bebeklerde kullanımı kontrendikedir. Eritropoietinin, hafif/orta HİE olan term bebeklerde, nöronal hasarı düzenlemesi ve nöronal rejenerasyonu desteklemesi nedeniyle sonlanımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Plasenta ve kan beyin bariyerini geçebilen bir soygaz olan Xenon, N-metil-D-aspartat glutamat reseptörlerine bağlanarak fonksiyonunu inhibe eder ve böylece nöronal apoptozu azaltır. Preklinik çalışmalarda da olumlu etkiler gözlemlenince tüm vücut hipotermi tedavisi ve Xenon çalışması (TOBYXe) başlatılmıştır. 36-43 hafta arasında doğmuş 92 bebek çalışmaya alınmış, 46'sı sadece hipotermi alırken 46'sı hem hipotermi hem Xenon almış. Birincil sonlanım laktat/NAA oranı ve 15 günlükken çekilen MRG bulguları olmuş. Hasta sayısı laktat/ NAA oranlarındaki farkı göstermeye yetemeyen bu çalışmada Xenon alan grupta MRG'de fraksiyonel anizotropi daha iyi bulunmuş ve hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiş olup çalışmalara devam edilmektedir. Melatonin, N-asetil-5-metoksitriptamin, pineal bezden salgılanan,

triptofandan sentezlenen, güçlü antioksidan etkileri olan, serbest radikalleri temizleyen, antioksidan enzimleri indükleyen bir nörohormondur. Randomize kontrollü bir çalışmada elektroensefalografik olarak sonuçların daha iyi, iki haftanın sonunda azalmış MRG bulguları ve 6 ayın sonunda sekelsiz sağ kalım oranı daha iyi bulunmuştur (32).

2.Terapötik hipotermi. Hipoterminin HİE tedavisinde kullanımı, 1950’li yıllarda, asfiktik infantların spontan solunumları başlayana kadar soğuk su küvetlerinde tutulmalarının bildirildiği izole raporlarla, literatürde görülmeye başlamıştır (50). Son zamanlarda yapılan araştırmalar HİE’deki beyin hasarını izleyerek gelişen nöronal ölümün iki fazı olduğunu kanıtlamıştır. Ciddi hasarı izleyen dönemde yüksek enerji depolarının yetersizliği nedeniyle (primer enerji yetmezliği) oluşan nöronal ölüme primer nöronal ölüm denir. Bunu izleyen dönemde 6 saatlik bir latent periyot vardır ki bu periyodun ardından gecikmiş nöronal ölüm başlar (33,34). Uygulanan terapötik hipoterminin özellikle latent fazda programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) baskılaması ayrıca serbest radikal üretimini ve eksitator aminoasitlerin salınımını azaltması başlıca etki mekanizmasını oluşturmaktadır. Hipotermi aynı zamanda nöronları serebral metabolizma hızını azaltarak da korumaktadır. Hipoksi, özellikle iskemiden etkilenmiş beyin bölümlerinin glutamat alımını azaltarak, nitrik oksit ve serbest radikallerin üretimini azaltmasına yol açmaktadır (33,34).

Terapötik hipotermide amaç 72 saat süre ile bazal ganglion gibi hasara yatkın derin beyin dokularında ısıyı 32-34 dereceye düşürmektir. İki yöntem vardır; tüm vücut soğutması ve hafif sistemik hipotermi ile birlikte selektif baş soğutmasıdır. Araştırmalar, ancak vücut ‘core’ ısısının 34 dereceye düşürüldüğü zaman, beynin derin dokularında ısıyı düşürmenin mümkün olduğunu göstermiştir (35).

Günümüzde, HİE için serebral hipoterminin doğumdan sonraki 6 saat içinde başlayıp 72 saat devam ettiği, çok merkezli 3 büyük araştırma tamamlanmıştır. Yeni bir derlemede (Wu, 2011), selektif baş soğutma ve tüm vücut soğutmanın doğrudan karşılaştırması yapılmamış olsa da, her ikisinin benzer güvenilirlik ve etkinliği gösterilmiştir. Atıcı ve arkadaşlarının 2010 yılında 53 HİE tanısı alan bebek üzerinde yaptıkları çalışmada baş soğutma ve tüm vücut soğutma işlemleri karşılaştırılmış olup kısa dönem sonuçları açısından belirgin bir fark bulunamamıştır (36). Uygulama kolaylığı ve EEG monitorizasyonu açısından

kafa derisine daha kolay erişilebilirliğinin olması nedeni ile Birleşik Devletlerde pek çok merkezde tüm vücut soğutma tercih edilmektedir (37, 38, 39).

Terapötik hipotermi, orta ve ağır HİE tanı kriterlerine uygun bebeklerin (postnatal ilk 6 saati içinde, gestasyon haftası 35 0/7 veya daha büyük) tedavisinde endikedir. Bebekler önce tedaviye uygunluk açısından, klinik ve fizyolojik kriterler ve tam bir nörolojik muayene ile değerlendirilmelidir. Fizyolojik ve nörolojik kriterlerin her ikisine de uygun olmaları gerekir.

Terapötik Hipotermi Endikasyonu Açısından Bebeğin Değerlendirilmesi

İlk Değerlendirme: Klinik ve fizyolojik kriterler göz önüne alınır.

1. Kan Gazı: Kordon kan gazı veya hayatın ilk saatinde alınan arteriyel (tercihen) ya da venöz/kapiller kan gazında pH 7'nin altında veya baz açığı -16 mmol/L'den fazla ise ikinci değerlendirmeye geçilir.

2. Kan gazı yok veya arteriyel/venöz/kapiller kan gazında pH 7-7.15 arasında veya baz açığının 10-15.9 mmol/L arasında olması ile birlikte akut bir perinatal olay varlığı (kordon sarkması, ablasyo plasenta, ciddi fetal kalp hızı (FKH) anormalliği, değişken ve geç deselerasyonlar; maternal travma, kanama veya kardiyak arrest) ve aşağıdaki a veya b durumlarından birinin varlığında ikinci değerlendirmeye geçilir.

a. 10. Dakika Apgar skoru 5 ve altında olması

b. Doğumda başlanan ventilasyon desteğinin en az 10 dakika daha devam etmesi.

İkinci Değerlendirme: Tam nörolojik muayene yapılır. Bebeğin ilk değerlendirme kriterlerine uyduğu belirlendikten sonra, tam standart bir nörolojik muayene yapılır. Orta veya ağır ensefalopati, nöbetler veya 6 kategoriden oluşan HİE evreleme kriterlerinden (bilinç düzeyi, spontan aktivite, postür, tonus, ilkel refleksler ve otonom sinir sistemi) en az 3 kategoride, bir veya daha fazla bulgunun varlığı olarak tanımlanır. Orta veya ağır bulguların sayısı ensefalopatinin derecesini gösterir; bulgular her kategoride eşit şekilde dağılıyorsa tanımlama bilinç düzeyi üzerinden yapılır.

1. Nöbet geçirilmiş veya devam etmekte ise, bebek otomatik olarak soğutma adayı kabul edilir.

2. Nöbet yoksa, bebeğin soğutmaya aday olabilmesi için, orta veya ağır ensefalopatinin 6 nörolojik bulgusundan en az 3 tanesinin olması gerekir.

-Birinci ve ikinci değerlendirme kriterleri karşılanıyorsa bebekte terapötik hipotermi endikasyonu bulunmaktadır.

Terapötik Hipotermi Komplikasyonları

i. Kardiyovasküler ve Solunumsal

1. Aritmi. Hipotermi, kardiyak ‘pacemaker’ hücrelerini depolarize ederek bradikardiye (en sık komplikasyon) neden olabilir (40,41,42). Daha ciddi aritmileri engellemek için bebeğin vücut ısısını $33.5\text{ C} \pm 0.5\text{ C}$ arasında tutmak gereklidir.

2. Hipotansiyon. Atım hacmi ve kalp hızında azalma sonucu kalp debisi düşerek hipotansiyona neden olabilir. Soğutma sırasında inotrop kullanımı ile ilgili standart bir yaklaşım bulunmamaktadır.

3. Pulmoner Hipertansiyon: Hipotermik bebeklerde pulmoner vasküler direncin arttığı bildirilmiştir; ancak geniş kapsamlı klinik çalışmalarda, persistan pulmoner hipertansiyon gelişen hipoksik-iskemik bebek sayıları, soğutma uygulanan ve uygulanmayan gruplarda benzer bulunmuştur.

4. Kan Gazı: Hipotermi, O₂ tüketimini ve CO₂ üretimini azaltır; bu nedenle ventilatör ayarları, serebral vazokonstrüksiyona yol açabilecek hiperventilasyondan kaçınmak üzere ayarlanmalıdır. Kan gazı değerleri sıcaklığa bağlıdır. Kan örnekleri çoğu laboratuvarında olduğu gibi, çalışılmadan önce 37°C'ye getirilecek olursa, hipotermik hastalarda pO₂ ve pCO₂ yanlış yüksek, pH yanlış düşük bulunacaktır. Doğru değerlendirme için örnek, hastanın kan gazı alındığındaki vücut sıcaklığında çalışılmalıdır (43).

ii. Metabolik

- 1. Metabolik asidoz.** Kalp debisinin düşmesi laktik asit klirensinin azalmasına neden olur.
- 2. Glukoz metabolizmasında değişiklikler.** Hipotermi, insülin duyarlılığı ve salınımını azaltarak hiperglisemi gelişimine yol açar; insülin infüzyonuna ihtiyaç duyulabilir. İnsülin alan bebeklerde, ısıtma sırasında insülin duyarlılığı düzeleceğinden, hipoglisemi riski artabilir.
- 3. İlaç metabolizması.** Hem soğutma hem de HİE komplikasyonu olarak hepatoselüler ve renal fonksiyonların bozulması ilaç metabolizması ile ilaç ve metabolitlerin atılımını değiştirebilir. Metabolizma ve atılım bozulursa, ilaçların toksik düzeyleri sistemde birikebilir.

iii. Hematolojik. Soğutma sırasında hematolojik parametrelerin düzenli takibi bakımın önemli bir parçasıdır.

1. **Hipoterminin tetiklediği trombositopeni.** Trombositlerin artmış yıkımı ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) sonucu, erken trombositopeni ve kemik iliği baskılanmasının yol açtığı azalmış trombosit üretimine bağlıdır.
2. **Koagülopati.** Ağır kanama riski, hafif hipotermide terapötik hipotermi uygulamasına oranla düşüktür.

iii. Dermatolojik.

1. **Cilt Hasarı:** Aşırı soğuk sırasındaki vazokonstriksiyon, kan akımını azaltarak, cilt ve diğer dokularda lokalize hasara neden olabilir. Soğutma sırasında bebeğin cildinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir.

2. **Subkutan Yağ Nekrozu:** Nedeni belli değildir ve genellikle perinatal asfiksi ile birlikte görülür. Hipotermi, vazokonstriksiyona yol açarak, asfiksi nedeni ile zaten bozulmuş olan cilt dolaşımını daha da bozar, sonuçta da yağ nekrozuna neden olur. Bildirilen vakaların çoğu, soğutma tedavisi bittikten sonra oluşmuştur (44).

iv. Enfeksiyonlar:

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretilmediği klinik bir sendromdur. Terapötik hipoterminin immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkileri bilinmekle birlikte yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, artmış sepsis riski ile ilişkili olmadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalara rağmen kan kültürü sonuçları elde edilene kadar ampirik antimikrobiyal tedavinin başlatılması önerilmektedir.

*Kanıtlanmış sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar

*Klinik sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar

*Şüpheli sepsis: Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen bulguların görülmesi

*Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi: Yaşamın ilk 3 gününde (ilk 72 saatte) tanı alan sepsis

*Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi: Yaşamın 4-30. Günleri arasında tanı alan sepsis olarak tanımlanır.

Yenidoğan sepsisi insidansı gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir(60). Erken başlangıçlı sepsis 2500 gram üstünde 1000 canlı doğumda 0,57 iken, 401-1500 gram arasında 10,96 olarak bildirilmiştir (61). Geç başlangıçlı sepsis insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (62).

Fetal distres, düşük APGAR skoru ve canlandırma, çoğul gebelik erken başlangıçlı sepsis; sık kan alınması, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişim ihtiyacı özellikle geç başlangıçlı sepsis riskini artırmaktadır (63).

Sepsis tanısı için altın standart kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Üremelerin büyük çoğunluğu (%90) ilk 48 saat içinde olur (64). Erken başlangıçlı sepsis tanısında kan kültürü duyarlılığı düşüktür (84). Yenidoğan döneminde kan kültürü duyarlılığı %50-80'dir. Pozitif kan kültürü tanı koydururken negatif kan kültürü, sepsisi tanı dışı bırakmaz. Negatif kan kültürüne sahip bir yenidoğanda, antibiyotik tedavisini belirlemek için trombosit, beyaz küre ve seri C-reaktif protein (CRP) ölçümleri gibi inflamatuvar belirteçler ve yenidoğanın klinik durumunun bilinmesi gerekir (65,66).

Erken başlangıçlı sepsis öngörüsü için gestasyon haftası, erken membran rüptürü (EMR) ve intrapartum antibiyotik uygulaması bilgilerini kullanan skorlama sistemleri mevcuttur (71). Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı Töllner, European Medicines Agency (EMA) gibi skorlamalar tanı için yararlıdır. Bir bebekte lökopeni, nütropeni, İ/T nötrofil $>0,2$, CRP $>1,0$ mg/dL, PCT >2 ng/mL, trombosit sayısı $<100.000/mm^3$ olması sepsis tanısı için anlamlıdır.

Beyaz küre ve nötrofil sayısının sepsis için pozitif belirleyici değeri çok azdır. Kanıtlanmış sepsis vakalarının %50'sinde değerler normal aralıktadır (67). Annedeki ateş, hipertansiyon, preeklampsi, doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama, pnömotoraks, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet ve hatta uzamış ağlamanın lökosit ve nötrofil sayısında değişikliğe neden olabileceği akılda tutulmalıdır. İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T oranı) yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergedir. Normal değeri doğumda 0,16 iken 60. saatte 0,12'ye düşer; $> 0,2$ olması sepsis için anlamlıdır (68).

C-reaktif protein (CRP) klinik sepsis tanısına yardımcı olmak için yaygın olarak kullanılan inflamatuvar bir belirteçtir. Aktif fazlı bir protein olan yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (CRP), makrofaj ve yağ hücreleri tarafından sentezlenen faktörlere yanıt olarak, karaciğer tarafından salgılanır. İnflamasyona cevap olarak yükseldiği için inflamatuvar reaksiyonların duyarlı bir göstergesidir (55). Seri CRP ölçümleri, enfekte olmuş yenidoğanlarda tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde, antibiyotik tedavisinin süresinin belirlenmesinde ve olası komplikasyonların fark edilmesinde yardımcı olabilir (69,70).

Terapötik hipotermimin her ne kadar nöroprotektif etkisi kanıtlanmış olsa da erişkinlerde yapılan çalışmalarda, hipotermimin immunsupresyon ve antiinflamatuvar etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (51,52). Akriotis ve ark. ve yine Kimura ve ark.'nın farklı merkezlerde ve farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirmiş oldukları çalışmalar doğrultusunda, hipotermimin, nötrofil salınımını ve işlevlerini engellediği, lökosit kemotaksisini azalttığı, fagositoz ve patojenik organizmaların yok edilmesini engellediği ve proliferatif sitokinlerin salınımını geciktirdiği gösterilmiştir (72,73). Diğer taraftan erişkinler üzerinde yapılan çalışmalar, hipotermi uygulanan vakalarda pnömoni insidansının arttığını gösterse de, yenidoğanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, terapötik hipotermi sırasında sepsis insidansında herhangi bir artış göstermemiştir (75,82). Bununla birlikte yapılan farklı büyük çalışmaların meta analizlerinde hipotermi tedavisi uygulanan hastalarda enfeksiyon riskinin artmadığı bildirilmiştir (53). Rath ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 19 HİE tanılı yenidoğan değerlendirilmiş olup, evre2 ve evre 3 HİE vakaları arasında kan kültürü pozitifliği olmadan %68'inde CRP değerinde artış görülmüştür (83). 3 ayrı araştırmanın dahil edilerek yapıldığı, ICE Study 2011 çalışmasına, 220 HİE tanılı infant dahil edilmiş olup, vakaların yarısına terapötik hipotermi uygulanmıştır. Tüm vakalardan sadece 7'sinde kan kültürü üremesi olmuş, bunlardan 4'ünün hipotermi tedavisi alan grupta, 3'ünün ise normotermik grupta olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada, 7 vakada geç başlangıçlı klinik sepsis tanısı konmuş olup, 2 vakayı hipotermi uygulananların oluşturduğu görülmüştür (81). Mevcut veriler, terapötik hipotermimin septisemi insidansını arttırmadığını, kan kültürü sonuçları elde edilene kadar ampirik antimikrobiyal tedaviye devam edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (74). Bu noktada sepsisin tanınmasına yardımcı olmak ve takip sırasında kullanılacak bir başlangıç değerine sahip olmak için serum CRP düzeyinin değerlendirilmesi gereklidir.

Prognoz

Neonatal ensefalopati varlığı, perinatal olaylarla kalıcı beyin hasarı arasında önemli bir etyolojik bağlantı olarak kabul edilir. Hafif neonatal HİE vakalarında prognoz iyiyken, ağır vakalarda mortalite ve nörogelişimsel bozukluk riski yüksektir. Prognoz öngörülerini aşağıdaki zamanlama gruplarına göre kategorize edilebilir (42,45).

A. Doğumdan sonraki 0-6 saat: Çalışmalarda orta derecede veya ciddi HİE olan vakalarda prognozu öngörmek için şu 3 faktör kullanılmıştır; 1 dakikadan uzun süreyle göğüs kompresyonu, solunumun 20 dakikadan sonra başlaması ve baz açığının -16 mmol/L'dan fazla olması. Bu 3 faktörden hiçbirinin olmadığı durumda ciddi kötü prognoz oranı %46 iken, herhangi birinin varlığında %64, ikisinin varlığında %76, her üçünün de varlığında %93'tür. Anormal aEEG traselerinin de ölüm veya orta-ciddi özürlülük açısından öngörü değeri vardır (42,45).

B. Doğumdan sonraki 6-72 saat: Ensefalopatinin Sarnat evrelemesi, nöbet varlığı, spontan aktivite ve beyin sapı fonksiyonlarına odaklanan klinik muayene, prognoz için prediktiftir. MR ve MRS'de şu bulguların olması kötü prognoz ile ilişkilidir: İnternal kapsülün arka bacağına normal hiperintensitenin kaybı, sulama alanı (watershed) veya bazal gangliyon/talamus baskın patern, yüksek bir laktat/kolin oranı veya düşük N-asetil aspartat/kolin oranı. Diffüzyon tensör görüntülemesindeki anormallikler uzun dönem prognoz ile korele değildir. A-EEG'de burst supresyon veya sürekli olmayan zemin aktivitesi ölüm veya ciddi özürlülük durumunu öngörmesi açısından önemlidir (4).

C. Taburculuk öncesi: Postnatal 1. haftada nörolojik muayenenin normal olması büyük oranda normal prognoz ile ilişkilidir. Oral beslenmenin başlaması iyi bir prognostik göstergedir. Nörogörüntülemeledeki lezyonlar beyin ödemi geriledikçe kaybolabilir veya daha da belirginleşebilir (46).

D. Taburculuk sonrası takip: Postnatal 3. ayda mikrosefali veya 12 aylık olduğunda anormal nörolojik muayene, 5 yaşında kötü nörogelişimsel sonlanım ile ilişkilidir. Doğum-4 ay arasındaki süreçte, baş çevresi oranlarında (ölçülen baş çevresi / yaşa göre ortalama baş çevresi x %100) azalmanın %3,1'den fazla olması, 18 aydan önce mikrosefali gelişimini yüksek oranda öngörmektedir. Baş büyüme hızının suboptimal olması ile birlikte MR görüntülemelede orta dereceli serebral beyaz cevher değişikliği olması kötü nörogelişimsel sonlanım için daha iyi bir belirleyici olabilir (46).

MATERYAL-METOD

Çalışmamızda SBÜ İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne 1 Ocak 2006 - 31 Ocak 2018 tarihleri arasında hipoksik iskemik ensefalopati tanısı almış, terapötik hipotermi uygulanan ve uygulanmayan 139 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlar Sarnat&Sarnat'ın klinik evreleme kriterlerine göre hafif (Evre I), orta (Evre II) ve ağır (Evre III) olarak gruplandırıldı. Terapötik hipotermi, hafif, orta ve ağır HİE tanı kriterlerine uygun bebeklerin (postnatal ilk 6 saati içinde, gestasyon haftası 35 0/7 veya daha büyük) tedavisinde endike olduğundan bebekler öncelikle tedaviye uygunluk açısından, klinik ve fizyolojik kriterler ve tam bir nörolojik muayene ile değerlendirildi.

İlk değerlendirme: Klinik ve fizyolojik kriterler göz önüne alınır.

1.Kan Gazı: Kordon kan gazı veya hayatın ilk saatinde alınan arteriyel (tercihen) ya da venöz/kapiller kan gazında pH 7'nin altında veya baz açığı -16'dan fazla ise ikinci değerlendirmeye geçilir.

2.Kan gazı yok veya arteriyel/venöz/kapiller kan gazında pH 7-7.15 arasında veya baz açığının 10-15.9 arasında olması ile birlikte akut bir perinatal olay varlığı (kordon sarkması, ablasyo plasenta, ciddi fetal kalp hızı (FKH) anormalliği, değişken ve geç deselerasyonlar; maternal travma, kanama veya kardiyak arrest) ve aşağıdaki a veya b durumlarından birinin varlığında ikinci değerlendirmeye geçilir.

a. 10. Dakika Apgar skorunun 5'in altında olması

b. Doğumda başlanan ventilasyon desteğinin en az 10 dakika daha devam etmesi.

İkinci Değerlendirme: Tam nörolojik muayene yapılır. Bebeğin ilk değerlendirme kriterlerine uyduğu belirlendikten sonra, tam standart bir nörolojik muayene yapılır. Hafif, orta veya ağır ensefalopati, nöbetler veya 6 kategoriden oluşan HİE evreleme kriterlerinden (bilinç düzeyi, spontan aktivite, postür, tonus, ilkel refleksler ve otonom sinir sistemi) en az 3 kategoride, bir veya daha fazla bulgunun varlığı olarak tanımlanır. Hafif, orta ve ağır HİE bulguların sayısı ensefalopatinin derecesini gösterir; bulgular her kategoride eşit şekilde dağılıyorsa tanımlama bilinç düzeyi üzerinden yapılır.

1.Nöbet geçirilmiş veya devam etmekte ise, bebek otomatik olarak terapötik hipotermi adayı kabul edilir.

2.Nöbet yoksa, bebeğin terapötik hipotermiye aday olabilmesi için, orta veya ağır ensefalopatinin 6 nörolojik bulgusundan en az 3 tanesinin olması gerekir.

Fizyolojik ve nörolojik kriterlerin her ikisine de uygun olup terapötik hipotermi uygulanan ve uygulanmayan, 3 grup altında sınıflandırılan olgular çalışmamıza dahil edildi.

Grup 1: Terapötik hipotermi tedavisi uygulanan evre 2-3 hipoksik iskemik ensefalopatili hastalar

Grup 2: Terapötik hipotermi tedavisi uygulanmayan evre 2-3 hipoksik iskemik ensefalopatili hastalar

Grup 3: Terapötik hipotermi tedavisi uygulanmayan evre 1 hipoksik iskemik ensefalopatili hastalar;
oluşturmaktadır.

Çalışmamız kayıtlarına, 2006-2012 yılları arasında evre 2-3 Hipoksik İskemik Ensefalopati tanısı alan ancak terapötik hipotermi tedavisi uygulanmamış 23 olgu (Grup 2), 2012-2018 yılları arasında evre 2-3 HİE tanısı almış ve terapötik hipotermi tedavisi uygulanmış 84 olgu (Grup 1) ve 2008-2018 yılları arasında evre 1 HİE tanısı almış terapötik hipotermi uygulanmamış 32 olgu (Grup 3) dahil edildi.

Olguların prenatal, natal ve postnatal öyküleri ile birlikte, doğum sonrası ilk 7 gün boyunca ardışık alınan CRP, beyaz küre, nötrofil sayıları, klinik sepsis durumu, kan kültürleri ve olgulara hastane yatışları süresince uygulanan antibiyotik tedavileri incelendi.

Dışlanma kriterleri:

- a. Doğum sonrası 6 saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler,
- b. Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan bebekler,
- c. Doğum ağırlığı 1800 gr'ın altında olan bebekler,
- d. Tanıdan emin olunamayan durumlar veya NE'ye neden olabilen diğer durumların tespit edilmiş olması, konjenital metabolik hastalıkları olan, kardeş öyküsü ile (indeks vaka) ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıkları olan bebekler,
- e. Tedaviden yarar görmeyeceği düşünülen bebekler, çok ağır veya yaygın parenkimal kranial kanamalar, çok ağır hayatı tehdit eden koagülopatisi olan bebekler,
- f. Annede koriyoamniyonit saptanmış olan bebekler, trizomi 13, trizomi 18 veya çoklu organ anomalisi olan bebekler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlardan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 18.0 istatistik programında analiz edildi.

Değerlendirme ve analizlerde elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler özelliklerin tipine bağlı olarak frekans (sayı ve %), ortalama ve standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ alındı, değişkenlerin dağılım şekline bağlı olarak kruskal wallis testi, ki-kare testi ve posthoc testi kullanıldı.

Çalışmamızın kabulü için S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' na başvurulmuş olup, 20 Temmuz 2018 tarihli karar ile onay alınmıştır.



BULGULAR

Demografik ve Klinik Özellikler

Gestasyon haftası, doğum tartısı, cinsiyet, Apgar skoru, kan gazı değerleri, klinik özellikler ve mortalite açısından üç gruba ait verilerin değerlendirilmesi Tablo 3' te özetlendi.

Tablo 3. Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1* (n=84)	Grup 2** (n=23)	Grup 3*** (n=32)	P	
Gestasyonel yaş, <i>ort.±SD, hafta</i>	38,41 ± 1,2	38,46 ±1,33	38,7 ± 0,78	0.695	
Doğum tartısı, <i>ort.±SD, gr</i>	3083,60 ±557,33	3265,65±705,82	3226,31± 395,62	0.276	
Cinsiyet <i>sayı, (K/E)</i>	41/43	13/10	12/20	0,351	
Apgar 1. Dk <i>ort. (25p-75p)</i>	2 (1-4)	1 (0-2)	4 (3-6)	0.001	Grup 1-3 p=<0.001
					Grup 1-2 p=0.024
					Grup 2-3 p=<0.001
Apgar 5. Dk <i>ort. (25p-75p)</i>	5 (4-7)	3 (2-5)	7 (6-8)	0.001	Grup 1-3 p=<0.001
					Grup 1-2 p=0.003
					Grup 2-3 p=<0.001
Postnatal 1. saat pH <i>ort.±SD</i>	6,94 ± 0,15	6,96 ± 0,18	7,09 ± 0,10	0.001	Grup 1-3 p=<0.001
					Grup 1-2 p=0.987
					Grup 2-3 p=0.001
Postnatal 1.saat BE**** <i>ort.±SD</i>	-17,17 ± 5,21	-16,79 ± 5,35	-10,11 ± 3,86	0.001	Grup 1-3 p<0.001
					Grup 1-2 p=0.732
					Grup 2-3 p=<0.001
Klinik sepsis Postnatal 1. gün <i>sayı, (%)</i>	84, %100	23, %100	31, %96,9	0,396	
Klinik sepsis Postnatal 5. gün <i>sayı, (%)</i>	74, %88,1	22, %95,7	32, %100	0,425	
Klinik sepsis Postnatal 7. gün <i>sayı, (%)</i>	72, %85,7	23, %100	31, %96,9	0,049	
Mortalite <i>sayı, (%)</i>	5 (%6)	6 (%26,1)	0 (%0)	0,003	Grup 1-3 p=0.871
					Grup 1-2 p=0.005
					Grup 2-3 p=0.001

*Grup 1: TH(+) Evre 2-3 HİE

**Grup 2: TH(-) Evre 2-3 HİE

***Grup 3: TH(-) Evre 1 HİE

****BE: Baz Açığı

Birinci dakika ve 5. dakika Apgar değerleri, mortalite, postnatal 1. saat kan gazında pH ve baz açığı değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arası ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

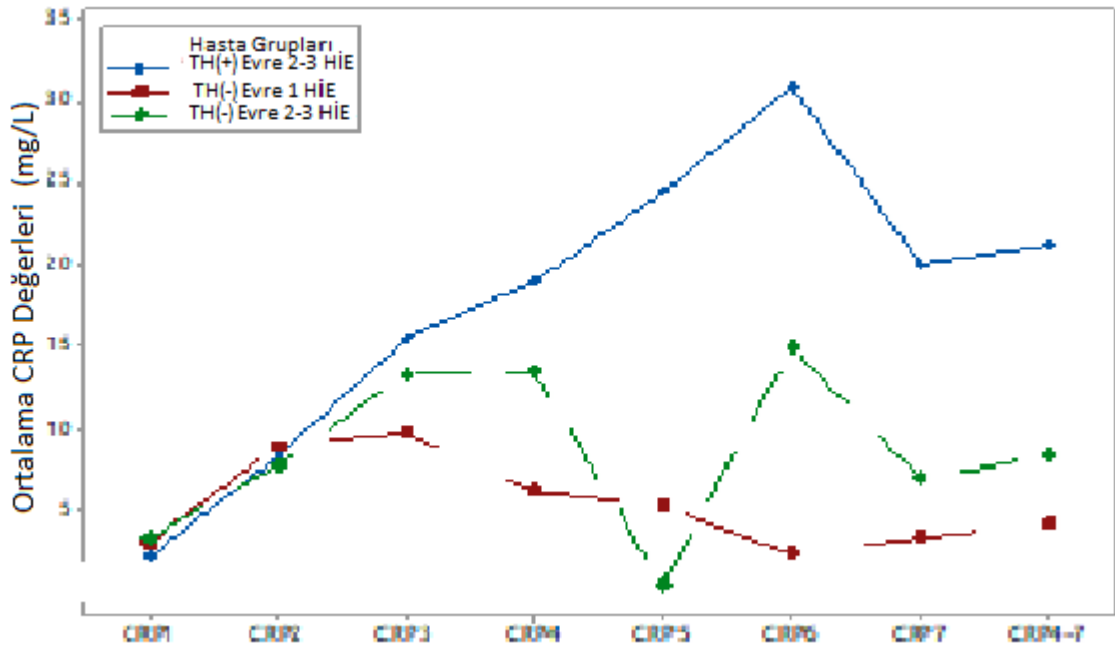
Her bir grupta CRP, lökosit, nötrofil ölçümlerinin periyodik değişimi ve tepe yaptığı günler incelendiğinde sırasıyla aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

CRP değerinin postnatal günlere göre değişimi (Tablo 4, Şekil 2)

TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda CRP ölçümlerinin postnatal 4. günden itibaren yükselmeye başladığı ve postnatal 6. günde tepe değere ulaştığı belirlendi. Her ne kadar CRP değerlerinin grafikte postnatal 6. günde maksimum değerine ulaştığı gözlemlense de postnatal 4., 5., 6. ve 7. günlerde CRP ölçümleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). En düşük CRP değerinin ise postnatal 1.günde ölçüldüğü saptanmıştır.

TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda CRP ölçümlerinin postnatal 3. günde tepe değerine ulaştığı belirlendi. Bu grupta CRP'nin en düşük değerini ise postnatal 1. günde aldığı görüldü.

TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda CRP ölçümlerinin postnatal 3., 4. ve 6.günlerde tepe değerine ulaştığı belirlendi. Bu grupta CRP en düşük değerini ise postnatal 5. günde almıştır.



Şekil-2. CRP ölçümlerine ait ortalama değerlerin her bir grupta zamana göre değişimi

Ortalama postnatal 1. gündeki CRP ortalamasının TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Postnatal 4., 5., 6. ve 7.günlerdeki CRP ortalamasının TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda TH uygulanan evre 2-3 HİE grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Kruskal Wallis testi ile üç grup değerlendirildikten sonra gruplar arası farklılıklar için CRP 1., 4., 5., 7. gün değerleri posthoc testlerle değerlendirildi. Üç grup arasındaki ikili karşılaştırmaların sonuçları Tablo 4 'te verilmiştir.

Tablo 4. Periyodik olarak ölçülen CRP değerleri

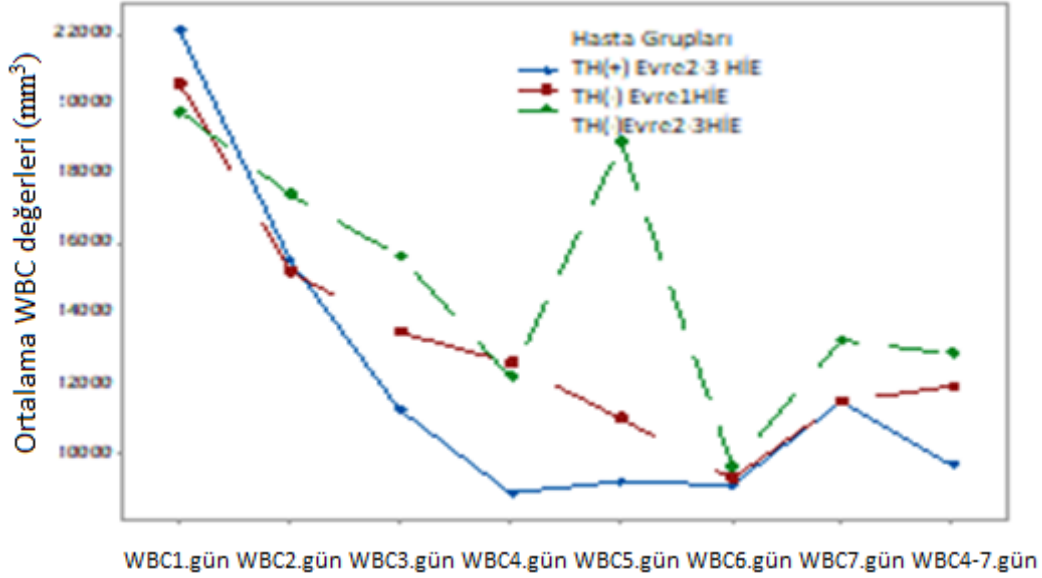
	Grup 1 (s=84)	Grup 2 (s=23)	Grup 3 (s=32)	P	Grup1-3 p	Grup1-2 p	Grup 2-3 p
CRP 1. Gün (mg/l) <i>Ortalama</i> (25p-75p)	1,09 (0,5-3,17)	3,4 (1-5)	0,22 (0,13-0,31)	0,001	0.01	0.02	<0.01
CRP 4. Gün (mg/l) <i>Ortalama</i> (25p-75p)	10,65 (5,85-25)	4,9 (3,13-29,2)	4,8 (3,28-7,76)	0,038	0.046	0.857	0.44
CRP 5. Gün (mg/l) <i>Ortalama</i> (25p-75p)	12,5 (7,94-30,65)	0,5 (0,5-0,5)	3,67 (2,04-7,53)	0,001	<0.01	0.179	0.51
CRP 7. Gün (mg/l) <i>Ortalama</i> (25p-75p)	12,45 (3,8-30)	5 (3,55-10,94)	3,67 (2,04-7,53)	0,008	0.010	0.455	0.662

Crp: C Reaktif Protein

Lökosit değerlerinin postnatal günlere göre değişimi (Tablo 5, Şekil 3)

TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda ve TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda lökosit ölçümlerinin postnatal 1.günde tepe değerine ulaştığı belirlendi ($p<0.05$).

TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda ise lökosit ölçümlerinin postnatal 1. ve 5.günlerde tepe değerine ulaştığı belirlendi.



Şekil-3. Beyaz küre ölçümlerine ait ortalama değerlerin her bir grupta zamana göre değişimi

Postnatal 3., 4. ve 5. günlerdeki beyaz küre ortalamasının TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda diğer iki gruba göre daha düşük olduğu ve ayrıca beyaz küre 4-7 ortalaması TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda diğer iki gruba göre daha düşük bulundu ($p<0.05$). Dördüncü gün lökosit değerleri ikili karşılaştırmalar ile değerlendirildiğinde grup 1 ve 3 arasında anlamlı farklılık bulunurken ($p=0.034$), Grup 2-3 ve Grup 1-2 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.982$, $p=0.117$). Üç grup arasında anlamlı farklılık saptanan 5. gün lökosit sayısı açısından gruplar ikili değerlendirildiğinde; Grup 1 ve 2 arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (grup1-3: $p=0.291$; Grup 2-3: $p=0.824$).

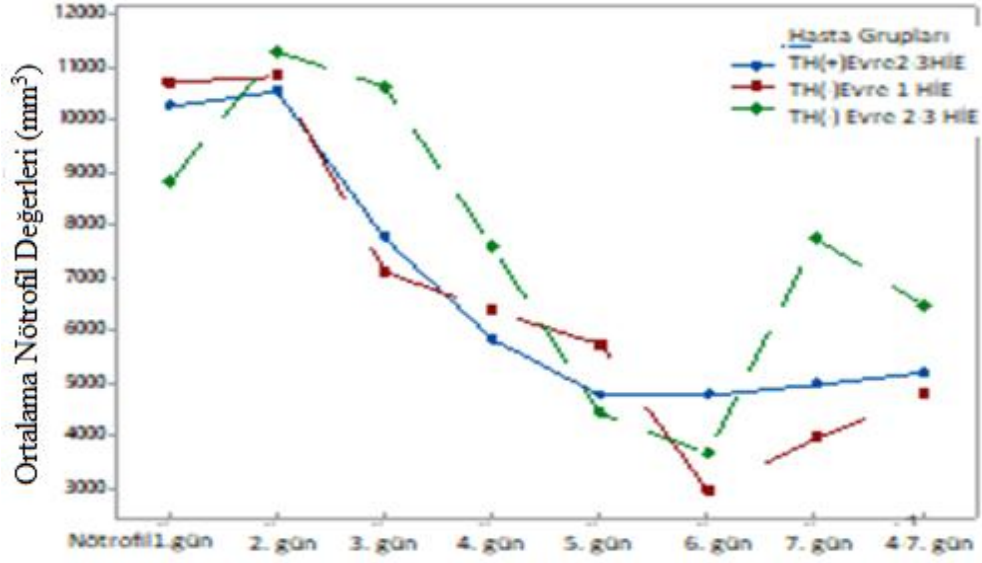
Tablo 5. Periyodik olarak ölçülen lökosit değerleri

	Grup 1 (s=84)	Grup 2 (s=23)	Grup 3 (s=32)	P
Lökosit 1. Gün (mm^3) ort.±SD	22118 ± 9593,06	19801,9 ± 7511,15	20592,19 ± 6579,14	0,752
Lökosit 4. Gün (mm^3) ort. ±SD	8866,11 ± 3624,98	12178 ± 4246,87	12601,25 ± 4034,04	0,007
Lökosit 5. Gün (mm^3) ort.±SD	9183,77 ± 4759,78	18933,33 ± 11614, 79	11003 ±3559,83	0,024
Lökosit 7. Gün (mm^3) ort.±SD	11503,28 ± 5028,19	13233,75 ± 5773,26	11477,14 ± 4642,68	0,627

Nötrofil değerlerinin postnatal günlere göre değişimi (Tablo 6, Şekil 4)

TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda nötrofil ölçümlerinin postnatal 1. ve 2.günde tepe değerine ulaştığı belirlendi. TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda nötrofil ölçümlerinin ise postnatal 1.günde tepe değerine ulaştığı belirlendi.

TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda nötrofil ölçümlerinin postnatal 2.günde tepe değerine ulaştığı belirlendi. Her üç grup arasında postnatal 1., 4., 5. ve 7. gün nötrofil sayılarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4. Nötrofil ölçümlerine ait ortalama değerlerin her bir grupta zamana göre değişimi

Tablo 6. Periyodik olarak ölçülen nötrofil değerleri

	Grup 1 (s=84)	Grup 2 (s=23)	Grup 3 (s=32)	P
Nötrofil 1. Gün (mm^3) ort.±SD	10264,78 ± 4283,14	8804,38 ± 5813,1	10708,75 ± 3320,03	0,175
Nötrofil 4. Gün (mm^3) ort.±SD	5821,08 ± 2681,34	7590 ± 5507,18	6358,33 ± 3026	0,906
Nötrofil 5. Gün (mm^3) ort.±SD	4762,5 ± 2347,53	4403,33 ± 1750,21	5725,71 ± 2502,16	0,649
Nötrofil 7. Gün (mm^3) ort.±SD	4967,63 ± 3128,21	7748 ± 2794,84	3941,43 ± 2305,22	0,059

Yatış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0.486$), TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda yer alan bebeklerin yatış süreleri grup 1 ve grup 2' ye göre anlamlı kısa bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$).

Ortalama antibiyotik kullanım ve oksijen desteği ihtiyacı olan gün sayısı TH uygulanmayan evre 1 HİE 'li bebeklerde diğer gruplara göre anlamlı kısa bulundu. Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.231$).

Mekanik ventilatördeki gün sayısı, TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda diğerlerine göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0.05$). TH uygulanan ve uygulanmayan Evre 2-3 HİE 'li bebeklerin mekanik ventiatördeki gün sayıları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.640$).

Mortalite açısından değerlendirildiğinde üç grup arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). TH uygulanmayan Evre 1 ve diğer iki grup arasında anlamlı fark saptanırken; TH uygulanan ve uygulanmayan Evre 2-3 HİE grupları arasında fark saptanmadı ($p=0.871$).

Hemokültür üreme sıklığı açısından sonuçlar değerlendirildiğinde, her 3 grup arasında hemokültür üremeleri açısından postnatal 1, 2, 3, 5 ve 7. günlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1'deki olgularda postnatal 1, 2, 3, 5, 7. günde hemokültür üreme sıklıkları sırası ile % 1.2, %1.3, %1.3, %2.3 ve %13.3 idi.

Klinik sepsis açısından değerlendirildiğinde, 5 ve 7. günlerde TH alan grupta (Grup 1'de) bulunan olgularda klinik sepsis tanısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0.033$ ve $p:0.049$). Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), TH uygulanan Evre 2-3 HİE 'li bebeklerde klinik sepsis tanısı sıklığı anlamlı şekilde artmış bulundu ($p<0.001$).

Bu parametreler dışında diğer veriler açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Perinatal asfiksi, fetal veya neonatal dönemde prenatal, natal veya postnatal faktörlerin etkisiyle oluşan ve hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği bir durumdur. Asfiktik uyarı sonucunda birçok organ ve doku, özellikle merkezi sinir sistemi ön planda etkilenmekte ve oluşan hasar sonucu ortaya çıkan serebral zedelenmeye hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) adı verilmektedir (1).

Hipoksik iskemik ensefalopati, tıp alanındaki tüm gelişmelere rağmen perinatal mortalitenin %20-50'sinden sorumlu tutulmakta, morbidite oranı ise %4-57 arasında seyretmektedir (47,49). Azzopardi ve ark. tarafından yapılan, 325 HİE tanılı infanti dahil ettikleri çok merkezli çalışmada, 163 vakaya terapötik hipotermi uygulanmış olup, 42 vaka tedavi esnasında kaybedilmiştir. Terapötik hipotermi uygulanmamış 162 HİE tanılı vaka arasından ise 44'ünün kaybedildiği bildirilmiştir (74). Jacobs ve ark. Avustralya'da 220 HİE vakasını dahil ettikleri bir çalışmada, terapötik hipotermi uygulanmış 110 vakada mortalite oranını %20,9 olarak saptamışlardır (81). Bizim çalışmamızda hipoksik iskemik ensefalopati tanısı almış 139 hasta mevcut olup, perinatal mortalite oranı %7,9 olarak bulunmuştur. Çalışmanın alt grupları incelendiğinde ise; mortalite TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunu oluşturan 84 hastada %6, TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunu oluşturan 23 hastada %26,1 iken, TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunu oluşturan 32 hastada ise mortalite saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda terapötik hipotermimin evre 2-3 HİE'li yenidoğanlarda mortalite oranlarını azalttığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızın mortalite oranları göz önüne alındığında, terapötik hipotermimin zamanında ve etkin bir şekilde uygulanmasının mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı görülmektedir.

Çalışmamızda ardışık CRP ölçümlerinde, terapötik hipotermi uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın ilk gün değerlerinin tüm gruplarda en düşük seviyede olduğu görülmektedir. Ortalama postnatal 1. gündeki CRP ortalamasının terapötik hipotermi uygulanmayan evre 1 grubunda TH uygulanan evre 2-3 HİE grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Postnatal 4., 5., 6. ve 7. günlerdeki CRP ortalamasının TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda TH uygulanmayan evre 1 HİE grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ardışık ölçülen CRP değerlerinin, 72. saatte yükselişe geçtiği görülse de Grup 1 ve 2 için pik değere 96. saatinde ulaştığı ve terapötik hipotermi uygulanan gruptaki artışın özellikle hipotermi tedavisi sonrası ivmelendiği gözlenmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Chakkarapani ve ark. neonatal ensefalopatili 104 bebekte, sepsis için prenatal risk faktörü taşıyıp taşıyamalarına

göre 2 grup oluşturularak terapötik hipotermi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda CRP, kan kültürü, WBC ve trombosit sayısını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen vakaların hiçbirinin kan kültüründe üreme olmadığı bildirilmiş olup, prenatal risk faktörü olup olmadığına bakılmaksızın terapötik hipotermi uygulanan HİE'li bebeklerde uygulanmayanlara göre postnatal 96. ve hatta 120. saatte CRP ölçümlerinin normotermik HİE'lilere oranla yüksek bulunduğu ve terapötik hipotermi alan bebeklerin prenatal risk faktörlerinden bağımsız olarak CRP cevabının geciktiği görülmüştür (56). Okumuş ve ark. tarafından yapılan, 2011-2013 yılları arasında HİE tanısı almış 133 yenidoğanın dahil edildiği çalışmada vakalar terapötik hipotermi uygulanıp uygulanmamasına göre gruplandırılmış olup, postnatal 1. günden itibaren kan kültürü ve CRP ölçümleri kaydedilmiştir. Her iki grupta da CRP düzeyleri 1. günde benzer iken, terapötik hipotermi hastalarının 1. gününden sonra daha yüksek CRP seviyelerine ulaştığı görülmüş, kan kültürleri negatif sonuç vermiş ve klinik sepsis belirtisi gözlenmemiştir. Terapötik hipotermi uygulanan grupta CRP artışının 96. Saatte tepe değere ulaştığı, kan kültüründe üreme olmayan ancak klinik sepsis düşünülen hastalarda ise CRP değerlerinin, terapötik hipotermi sırasında azaldığı görülmüştür. Terapötik hipotermi uygulanmamış vaka grubunda ise CRP değerlerinin kan kültüründe üremesi olan hastalarda 7. günde tepe değerine ulaştığı, aksine kültürde üremesi olmayan hastalarda ise CRP'nin yükselmediği görülmüştür. Bu veriler, CRP düzeylerindeki artışın, gerçek bir enfeksiyondan ziyade, inflamatuvar bir durumu yansıttığını düşündürmektedir. Septisemi olmayan, terapötik hipotermi tedavisi uygulanan hastalarda CRP düzeylerinin yükselmesinin, eş zamanlı olarak lökosit ve mutlak nötrofil sayılarındaki azalmanın ve CRP düzeylerindeki yükselişin enfeksiyöz olmayan bir nedene bağlı olduğu düşünülmüştür (57). Schuetz ve ark. tarafından kardiyak arrest sonrası hipotermi tedavisi uygulanan erişkin hastalarda yapılan retrospektif çalışmada seri CRP değerleri ölçülmüş olup, CRP tepe değerlerine 3-4. günde ulaşıldığı görülmüştür. CRP değerlerinde hipotermi sonrası görülen bu yükselişin, hipotermi tedavisine bağlı olarak sitokinlerin geç salınımına sekonder olarak gerçekleştiği ve bu durumun enfeksiyon kaynaklı olmadığı düşünülmüştür (76). Yine Perrone ve ark. tarafından 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada tüm vücut hipotermi tedavisi uygulanmış ve normotermik olarak takip edilmiş HİE tanısı alan bebeklerin, postnatal 6, 12, 24, 48, 64. saatlerinde oksidatif strese cevap olarak yükseldiği düşünülen CRP ölçümleri kaydedilmiş olup, hipotermik gruptaki CRP cevabının normotermik gruba göre daha yavaş ve geç yükseldiği görülmüştür. Bu sonuç, hipoterminin oksidatif stresi azalttığı yönünde yorumlanmıştır (77). Farklı bir görüş olarak, Shang ve ark. tarafından 2010-2013 yılları arasında Çin'de HİE tanısı alan 74 yenidoğan ile yapılan çalışmada ise hipotermi tedavisi sonrası yükselerek tepe

değerlere ulaşan ve geciken CRP yanıtının HİE'nin derecesi ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

HİE tanısı almış infantlarda uygulanan terapötik hipoterminin, lökosit sayı ve işlevleri üzerindeki etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Dört farklı zaman ve merkezde (Gunn 1998; Cool Cap Study 2005; Eicher 2005; ICE Study 2011) yapılan çalışmalarda terapötik hipotermi uygulanan vakalarda lökopeni görülmüştür (75). Cool Cap Study 2005 çalışmasına 223 HİE'li bebek dahil edilmiş olup, 107'sine selektif baş soğutma tedavisi uygulanmış ve 2 vakada lökopeniye rastlanmıştır (40,75). Bu çalışmaya paralel olarak ICE Study 2011 çalışmasına 221 infant dahil edilmiş olup, hastalardan 110'una tüm vücut hipotermi tedavisi uygulanmış ve 6 vakada lökopeni gelişimi saptanmıştır. Normotermik 111 vakadan oluşan kontrol grubunda ise 1 lökopenik hastaya rastlanmıştır (79, 80, 81). Dufner ve ark. 139 vakayı dahil ederek yapmış oldukları tek merkezli çalışmada, erişkin hasta grubunda kardiyak arrest sonrası uygulanan hipotermiye sekonder beyaz küre ve CRP kinetiklerini gözlemlemiş olup, hipotermi sonrası beyaz küre değerlerinin 4 ve 5. günlerde azaldığını tespit ederken; CRP değerlerinde ise hipotermi tedavisi sonrası artış olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlar ışığında, terapötik hipoterminin beyaz küre üretimi ya da aktivasyonunu doğrudan etkileyip etkilemediği konusunda net bir sonuca ulaşamamış ve daha net sonuçlar için daha çok çalışma yapılması gerektiği önerilmiştir (58). Chakkarapani ve ark. neonatal ensefalopatili 104 bebekte, sepsis için prenatal risk faktörü taşıyıp taşıyamamalarına göre 2 grup oluşturarak, terapötik hipotermi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda lökosit sayımlarını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak vakalar arasında, asfiksi ve mekonyum aspirasyonu şiddetinden bağımsız olarak, özellikle prenatal sepsis riskine sahip olan hipotermik grupta beyaz küre sayısındaki düşüşü gözlemlemişlerdir (56). Bizim çalışmamızda ise ardışık ölçülen beyaz küre sayı ve dağılımlarına bakıldığında TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda ve TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda beyaz küre ölçümlerinin postnatal 1.günde tepe değerine ulaştığı belirlenmiştir. TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda ise beyaz küre ölçümlerinin postnatal 1. ve 5.günlerde tepe değerine ulaştığı görülmüştür. Veriler göz önünde bulundurulduğunda ise ölçülen en düşük beyaz küre sayılarının postnatal 4. günde olduğu saptanmıştır. Terapötik hipotermi uygulanan grupta beyaz küre sayısındaki düşüşün ilk günden itibaren kademeli olarak gerçekleştiği ve hipotermi sonlanımı ardından yükselişe geçtiği görülmüştür.

Jenkins ve ark. 2013 yılında 65 HİE vakasını dahil ettikleri çok merkezli bir çalışmada; hipotermi uygulanan gruptaki nötrofil sayılarının, normotermik gruba göre 24 ve 36. Saatte yapılan ölçümlerde, anlamlı olarak daha düşük seviyelere daha kısa zamanda

ulaştığını görmüşlerdir (59). Eicher ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanan, 65 HİE tanısı almış yenidoğan ile yapılan çalışmada, 32 vakaya hipotermi tedavisi uygulanmış olup normotermik takip edilen vakalarda nütropeniye rastlanmadığı, hipotermi uygulanan vakalarda ise nütropenin varlığı görülmüştür (78). Bizim çalışmamızda, nütrofil sayıları 3 grup için karşılaştırıldığında; TH uygulanan evre 2-3 HİE ve TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda nütrofil ölçümlerinin postnatal 1.günde tepe değerinde olduğu belirlenmiştir. TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda ise nütrofil ölçümlerinin postnatal 2.günde tepe değerine ulaştığı görülmüştür. Tüm gruplar göz önünde bulundurulduğunda en düşük nütrofil sayılarına postnatal 6. günde ulaşıldığı saptanmıştır. Sonuç olarak beyaz küre sayısındaki düşüşün, uygulanan terapötik hipotermimin immünsuprese etkisine bağlı olduğu ve HİE'nin sebep olduğu hasar derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (59). Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler yapılan araştırmaları desteklemektedir.

Sekiz çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, HİE tanısı almış ve yaşamın ilk 6 saatinde terapötik hipotermi tedavisi uygulanmış bebeklerde hipotermimin erken yenidoğan sepsis riskini arttırmadığı görülmüştür (75). Bizim çalışmamızda hemokültür üremeleri açısından sonuçlar değerlendirildiğinde, her 3 grup arasında hemokültür üremelerinde postnatal 1, 2, 3, 5 ve 7. günlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1' deki olgularda postnatal 1, 2, 3, 5, 7. günde hemokültür üreme sıklıkları sırası ile % 1.2, %1.3, %1.3, %2.3 ve %13.3 olarak saptanmıştır. Klinik sepsis açısından değerlendirildiğinde, postnatal 5 ve 7. günlerde TH alan grupta (Grup 1'de) bulunan olgularda klinik sepsis tanısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.033 ve p=0.049). Mevcut veriler, terapötik hipotermimin septisemi insidansını arttırmadığını öne sürse de, kan kültürü sonuçları elde edilene dek, ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanması önerilmektedir (53,74).

Çalışmamızın güçlü yanını, ilk kez evre 1-2-3 HİE tanısı alan ve terapötik hipotermi tedavisi uygulanan ve uygulanmayan grupların tümünün (TH uygulanmayan evre 2-3 HİE'li vaka grubunu da kapsayan) karşılaştırılması oluşturmaktadır. Retrospektif olarak yapılmış olması ve terapötik hipotermi uygulanmayan evre 2-3 HİE grubundaki bebeklerin verilerinin temininde yaşanan zorluk çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktaydı.

Terapotik hipotermimin inflamatuvar belirteçlerin salınımı ve seyri üzerinde belirgin bir etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. CRP yanıtındaki gecikmenin, beyaz küre ve nütrofil sayılarındaki azalmanın terapotik hipotermimin immünsupresif ve antiinflamatuvar etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinin, HİE'li bebeklerde çok nadir görüldüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Gecikmiş CRP cevabının bu popülasyonda enfeksiyon lehine değerlendirilmesi, uzun süreli ve gereksiz antibiyotik

kullanımına yol açabilir. Kan kültürü sonuçlanana ve sepsis tanısı kesin olarak dışlanana kadar ampirik antibiyoterapiye başlanması, takip sırasında ise CRP ölçümlerine göre agresif bir rejime hızla geçilmemesi gerektiği önerilmektedir.



SONUÇLAR

- TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunu oluşturan 84 hastada mortalite %6, TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda ise %26,1 olarak saptandı. TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunu oluşturan 32 hastada ise mortalite saptanmamıştır. Terapötik hipotermi mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı saptandı.
- Postnatal 4., 5., 6. ve 7. günlerdeki CRP ortalamasının TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda TH uygulanmayan evre 1 HİE grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ardışık ölçülen CRP değerlerinin, 72. saatte yükselişe geçtiği görülse de Grup 1 ve 2 için pik değere 96. saatte ulaştığı ve terapötik hipotermi uygulanan gruptaki artışın özellikle hipotermi tedavisi sonrası ivmelendiği gözlenmiştir.
- TH uygulanan evre 2-3 HİE grubunda ve TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda beyaz küre ölçümlerinin postnatal 1.günde tepe değerine ulaştığı belirlenmiştir. TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda ise beyaz küre ölçümlerinin postnatal 1. ve 5.günlerde tepe değerine ulaştığı görülmüştür.
- TH uygulanan evre 2-3 HİE ve TH uygulanmayan evre 1 HİE grubunda nötrofil ölçümlerinin postnatal 1.günde tepe değerinde olduğu belirlenmiştir. TH uygulanmayan evre 2-3 HİE grubunda ise nötrofil ölçümlerinin postnatal 2.günde tepe değerine ulaştığı görülmüştür.
- Her 3 grup arasında hemokültür üremelerinde postnatal 1, 2, 3, 5 ve 7. günlerde anlamlı fark saptanmamıştır.
- Postnatal 5 ve 7. günlerde TH uygulanan grupta (Grup 1'de) bulunan olgularda klinik sepsis tanısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.033$ ve $p=0.049$).

KAYNAKLAR

1. Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Clinical Aspects. In: Volpe JJ(eds). Neurology of the Newborn (5th. Ed).Chapter 9; Philedelphia. WB Saunders, 2008:400-480.
2. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: 152-155.
3. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. 2010 Jun;86(6):329-38.
4. [https://www.uptodate.com/contents/etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy](https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-neonatal-encephalopathy)
5. Robertson, CM. Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. J Pediatr. 1989; 114(5): 753-760.
6. Hypoxic ischemic encephalopathy. In: Diseases of the nervous system (ed). *Nelson Textbook Of Pediatrics* (19th ed) Vol 1. California: Navasivayam Ambalavanan N, Carlo W, 93(5):569-573.
7. Caciagli F, Ciccarelli R, Di Iorio P. The hypoxanthine derivative AIT-082 protects against neurotoxicity in vitro and in vivo. Soc. Neurosci. Abstr. 1998;24: 1941.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006;117:1444-1447.
9. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arch Neurol 1976;33: 696-705.
10. Tekin N. Perinatal asfiksının önlenmesi ve yönetimi. *Perinatoloji Dergisi* 2011;19(Suppl 1): S36-S39.
11. Vannucci RC. Hypoxia-Ischemia: Clinical Aspects. In: Fanaroff AA, Martin RJ eds. Neonatal-Perinatal Medicine, Disease of the Fetus and Infant. 6th ed. St Louis: Mosby, 1997: 812-951.
12. Öncel MY, Akar M, Erdevi Ö. Hypothermia treatment in perinatal asphyxia and passive cooling applications. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 96-99.
13. Vanucci RC. Hypoxic ischemic encephalopathy. Am J Perinatol 2000; 17: 113-120.
14. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child 1991; 45: 1325-1331.

15. Bronn AW, Schwartz JF. Birth injury. In Neonatal Perinatal Medicine. Fanaroff AA, Martin RJ. 4th ed. The CV Company, St. Louis 1987; 506-29.
16. Low JA. Metabolic asidozis and fetal reserve. Beillieres Clin. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 10 (2) : 211-24.
17. 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.
18. Wintermark P, Boyd T, Gregas MC, Labrecque M, Hansen A. Placental Pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:579.e1-e9.
19. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermia neuroprotection. *NeuroRx.* 2006;3(2):154-169.
20. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1985-1995.
21. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000; 5: 3-16.
22. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 153-161.
23. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP et al.. Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association guidelines for cardipulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics.* 2010;126:e1400-e1413.
24. Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG: Lange Neonatoloji 2017, Yedinci Baskı:297-301, 805-814.
25. Satar M, Narlı N, Kırımı E, Atıcı A, Türkmen M, Yapıcıoğlu H. Hipoksik İskemik Ensefalopatili 205 Olgunun Değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 2001; 10: 36-41.
26. Bilgin L, Aladağ N, Aygün C. Hypoxic ischemic encephalopathy: Evaluation of 63 term neonate. *Turkish J. Pediatr. Dis.* 2011; 5(2): 89-94.
27. Türk Neonatoloji Derneği: Yenidoğan Canlandırma Programı Kılavuzu 2015.
28. Lokesh L, Kumar P, Murki S, Narang A. A Randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation-effect on immediate outcome. *Resuscitation* 2004; 60: 219-23.
29. Belet N, Küçükhöyük Ş. Therapeutic approaches and new insights in hypoxic ischemic encephalopathy. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 15(1):87-94.
30. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol.* 2002 Sep;27(3):196- 212. Review.

31. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;3: CD001240.
32. Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi (2018 güncellemesi).
33. 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: 896-901.
34. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361:736-742.
35. Dammann O, Ferriero D, Gressens. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatr Res* 2011;70: 1-2.
36. Aytuğ A, Yalçın Ç, Selvi G, Turhan A, Okuyaz Ç, Sungur M. Comparison of selective head cooling therapy and whole body cooling therapy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: Short term results. *Turk Arc Pediatrics* 2015; 50: 27-36.
37. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104:228-33.
38. Gunn A.J, Gluckman P.D and Gunn T.R. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102:885-89.
39. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Çetin H, Kultursay N et al. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69: 45-50.
40. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460):663-670.
41. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald JE, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1574-1584.
42. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5):270-275.

43. Polderman KH. Mechanism of action, physiological effects and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009;37: 186-202.
44. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D. UK TOBY Cooling Register. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics*. 2011;128:e450-e452.
45. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):238-24.
46. Chau V, Poskitt KJ, Miller SP. Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2009;40: 181-188.
47. Costello AM, Manandar DS. Perinatal asphyxia in less developed countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;71(1): F1-3.
48. Brann AW. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (asphyxia). *Pediatr Clin North Am* 1986;33(3):451-64.
49. Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006;20(2): 163-75.
50. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(2): 111-116.
51. Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 549-556.
52. McIntyre AL, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchinson JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(22): 2992-2999.
53. Jacobs SE, Berq M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
54. Yun S, Lina M, Xixia G, Li Y, Wang L, Yang W et al. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Experimental and therapeutic medicine* 8: 1259-1262, 2014.
55. Venkatesh M, Flores A, Luna RA, Versalovic J. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(9):1037-1048.
56. Chakkarapani E, Davis J, Thoresen M. Therapeutic hypothermia delays the C-reactive protein response and suppresses White blood cell and platelet count in infants with neonatal

encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014(e-pub ahead of print). doi: 10.1136/archdischild-2013-305763.

57. Okumuş N, Beken S, Aydın B, Erol S, Dursun A, Fettah N et al. Effect of Therapeutic Hypothermia on C-Reactive Protein Levels in Patients with Perinatal Asphyxia. *Am J Perinatol* 2015;32: 667–674.

58. Dufner MC, Andre F, Stiepak J, Zelniker T, Chorianopoulos E, Preusch M et al. Therapeutic hypothermia impacts leukocyte kinetics after cardiac arrest. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(3):199-207.

59. Jenkins D, Lee T, Chiuzan C, Perkel JK, Rollins LG, Wagner DJ et al. Serum cytokines in a clinical trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(10):1888–1896.

60. Nizet V, Klein J. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:217-271.

61. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.

62. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F257-263.

63. Türk Neonatoloji Derneği: Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.

64. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continuous disease burden. *Turk J Pediatr*. 2012; 54(5):449-457.

65. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95: 55–8.

66. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012;102: 25–36.

67. Polin RA, Committee on F, Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129(5):1006-1015.

68. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol* 2008;28(4):275-281.

69. Nuntnarumit P, Pinkaew O, Kitiwanwanich S. Predictive values of serial C-reactive protein in neonatal sepsis. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(Suppl (Suppl 4):S1151–S1158.
70. Kawamura M, Nishida H. The use fulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 1995; 84(1):10–13.
71. Probability of Neonatal Early-Onset Infection. Available from: <http://newbornsepsiscalculator.org/>.
72. Akriotis V, Biggar WD. The effects of hypothermia on neutrophil function in vitro. *J Leukoc Biol* 1985;37(1):51–61.
73. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K et al. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002; 30(7):1499–1502.
74. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361(14):1349–1355.
75. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
76. Schuetz P, Affolter B, Hunziker S, Winterhalder C, Fischer M, Balesta GM, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and White blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (4): 376–381.
77. Perrone S, Szabo M, Bellieni CV, Longini M, Bango M, Kelen D, et al. Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 236–40.
78. Eicher D, Wagner C, Katikaneni L, Hulsey T, Bass T, Kaufman D, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatric Neurology* 2005;32(1):11–7.
79. Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE, et al. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 2012;166(7):634–40.
80. Jacobs S, Stewart M, Inder T, Doyle L, Morley C. Feasibility of a pragmatic randomised controlled trial of whole body cooling for term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Hot Topics in Neonatology*. 2002.
81. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a

randomized controlled trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2011;165(8):692–700.

82. Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4(4):CD001048.

83. Rath S, Narasimhan R, Lumsden C. C-reactive protein (CRP) responses in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):F172.

84. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431–5.

85. Moghal NE, Embleton ND. Management of acute renal failure in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 207–13.



EKLER

EK-1: HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU

AD-SOYAD:			
DOĞUM TARİHİ:			
YATIŞ TARİHİ:			
TABURCULUK TARİHİ:			
GESTASYONEL YAŞ:			
CİNSİYET:			
DOĞUM TARTISI:			
DOĞUM ŞEKLİ:	NSD:		
	C/S:		
ANNE YAŞI:			
GRAVİDA:			
APGAR SKORLAMASI:	1. DK:		
	5. DK:		
SARNAT& SARNAT EVRELEMESİ:			
UZAMIŞ EYLEM:			
UZAMIŞ MEMBRAN RÜPTÜRÜ:			
KORYOAMNİYONİT:			
DOĞUM TRAVMASI:			
TEDAVİ ŞEKLİ:	TH(+) EVRE 2-3 HİE'Lİ HASTA:		
	TH (-) EVRE 1 HİE'Lİ HASTA:		
	TH(-) EVRE 2-3 HİE'Lİ HASTA:		
İLK 1 SAATTE ALINAN KAN GAZI:	PH:	PCO2:	HCO3: BE:
KONVULSIYON VARLIĞI:			
SOLUNUM DESTEĞİ:	ENTÜBE(SIMV):		MEKANİK VENTİLATÖR SÜRESİ:
	N-IMV:		
	N-CPAP:		
	HOOD İLE O2:		

HASTA TAKİP FORMU

	1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN	5. GÜN	6. GÜN	1. HAFTA
C-REAKTİF PROTEİN:							
WBC:							
NÖTROFIL:							
TROMBOSİT SAYISI:							
KAN KÜLTÜRÜ:							
KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMA:							
KLİNİK SEPSİS VARLIĞI:							
ANTİBİYOTİK KULLANIMI:	AMPİSİLİN+GENTAMİSİN: (1. BASAMAK TEDAVİ)						
	AMPİSİLİN+SEFOTAKSİM: (2. BASAMAK TEDAVİ)						
	VANKOMİSİN+SEFOTAKSİM: (3. BASAMAK TEDAVİ)						
	VANKOMİSİN+MEROPENEM: (4. BASAMAK TEDAVİ)						

EK-2: ETİK KURUL ONAYI

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanılı Yenidoğanlarda Terapötik Hipoterminin C-Reaktif Protein Düzeyleri Ve Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL NOSU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Abdullahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 40 00 Dahili:(6225)-(4841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 42 30
	E-POSTA	isabetik kurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNYANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Sendar CÖMERT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/Neonatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNYANI/ADI/SOYADI (TUTANAK vb. gibi bakanlıklardan destek alacak kişi)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Genel amaçlı ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
ETİK BELGİLENDİRİLMİŞ BELGELER	Belge Adı	Tarhi	Version Numarası	Dil	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BEĞENİLDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUN FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA İRİSİ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ETİK BELGİLENDİRİLMİŞ DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIĞIRTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA DÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BY. MAT TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAK	<input type="checkbox"/>			
	YILLİK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanının her türlü kararının akmaya yetkili olduğudır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanılı Yenidoğanlarda Terapötik Hipoterminin C-Reaktif Protein Düzeyleri Ve Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BELGİLERİ	Karar No: 192	Tarih: 26/01/2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırma gerektir, ancak, yalıtım ve yalıtımları dikkate alınarak incelemeyi ve uygun bulduğumuz diğer çalışmalarla ilgili dosyaların dikkate alınarak değerlendirilmesinde etik ve bilimsel açıdan bulunmadığına kanaatlenildiği için karar verilmiştir ve ilgili ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yürürlükte Olan Etik Kurul Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvan/Adı/Soyadı	Ünvanlık Alan	Karar	Çevreyet	Araştırma Et. Bilgi	Katılım	İmza
Uz. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İnceledi EER	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Uluk EMRE	Nöroloji	İnceledi EER	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İnceledi EER	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Feyza İzzet ERGÖÇ	Genel Cerrahi	İnceledi EER	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	İzmit
Yardı. Doç. Dr. Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İnceledi EER	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Özgü KERMEZÇAR	Halk Sağlığı	İnceledi EER	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	İzmit
MH. Hacer DEMİR	Biyoetik	İnceledi EER	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	İzmit
Av. Derya ÖZYURT	Avukat	İnceledi EER	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
Şenel TAKAR	Sağlık Memuru Olmayan Kişi	İnceledi EER	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunmuş

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA
İmza:

Kur: Etik Kurul Başkanının İmza ve Mühürü ile Kararın Geçerliliği Sağlanır.