



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ TANISI İLE
HİPOTERMİ TEDAVİSİ ALAN YENİDOĞAN
OLGULARIMIZDA KOAGULOPATİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sıla TARKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ TANISI İLE
HİPOTERMİ TEDAVİSİ ALAN YENİDOĞAN
OLGULARIMIZDA KOAGULOPATİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sıla TARKAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurdan DİNLEN FETTAH

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yürütülmesi ve düzenlenmesi sürecinde mesleki bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, her aşamada yol gösteren, fedakârca destek olan, sabırlı ve özverili çalışmayı öğreten eğitim ve tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nurdan DİNLEN FETTAH'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde üzerimde emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, kıymetli başasistanlarım ve uzmanlarıma,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu asistanlık sürecini eğlenceli hale getiren, omuz omuza her türlü zorluğun üstesinden geldiğimiz eşkıdemlerime,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren, yan yana çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Fakülte yıllarımdan bu yana eğitim sürecime şahitlik eden, hep yanımda olan ve varlığı ile bana güç veren Mustafa GÜMÜŞ'e,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan annem Zühal TARKAN'a, babam Şahin TARKAN'a ve kardeşim Tutku TARKAN'a,

Doğduğum günden beri beni hayatımın her alanında aydınlatan, her gün desteğini hissettiğim, tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, benim için bir abladan çok daha fazlası olan Ezgi TARKAN'a,

Hayatıma girdiğinden beri mutluluk kaynağım olan, beni her türlü zor durumda motive eden, yaşadığım sıkıntılı süreçlerdeki en büyük destekçilerimden biri olan kedim Leo'ya,

İlkeleriyle yolumuzu aydınlatan ulu önderimiz Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sıla TARKAN

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ.....	3
2.1.1. Tanımlamalar	3
2.1.2. İnsidans	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	5
2.1.6. Klinik Bulgular	8
2.1.7. Evreleme	8
2.1.8. Tanı	10
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	12
2.1.10. Tedavi	12
2.1.10.1. Deneysel tedaviler.....	15
2.1.11. Prognoz	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. İstatistiksel Analiz.....	20

4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR.....	38
7. KAYNAKLAR	41
EKLER.....	46
EK-1: HASTA TAKİP FORMU.....	46
EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU	48
ÖZGEÇMİŞ	49



ÖZET

Amaç: Hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), perinatal hipoksi-iskemi sonrası yenidoğan döneminde anormal nörolojik davranış olarak tanımlanır. HİE, neonatal beyin hasarının, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde HİE tanısı ile terapötik hipotermi tedavisi alan yenidoğanlarda trombosit (PLT) sayısı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), international normalized ratio (INR) ve fibrinojen değerlerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 15.03.2021-15.03.2022 tarihleri arasında HİE tanısı ile takip edilen ve hipotermi tedavisi alan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Hipotermi tedavisi süresince ve tedavi bitiminde PLT, aPTT, PT, INR ve fibrinojen değerleri incelendi ve hastalar kanama açısından takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya evre 2-3 HİE tanılı ve terapötik hipotermi uygulanan 61 hasta dâhil edildi. Hastalar kanayan ve kanamayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. 61 hastanın 24'ünde (%39) kanama varken, 37'sinde (%61) kanama görülmedi. Kanaması olan 24 hastanın %79,1'inde intrakraniyal kanama (İKK), %8,3'ünde hematüri, %4,1'inde pulmoner kanama, %20,8'inde diğer kanamalar (minör kanamalar) tespit edildi. Kanaması olan hastaların %91,7'sinde, kanaması olmayan hastaların %67,6'sında birinci gün hemostatik bozukluk saptandı. Başlangıç hemostatik bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında kanama açısından anlamlı fark izlendi. Kanaması olan ve olmayan gruplar arasında başlangıç PLT, PT, aPTT, INR ve fibrinojen değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların hipotermi tedavisi süresince bakılan PLT, PT, aPTT, INR ve fibrinojen değerlerinde günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kanaması olan gruptaki hastaların %54,2'sinin, kanaması olmayan gruptaki hastaların %27'sinin herhangi bir kan ürünü ile transfüze edildiği görüldü. Taze donmuş plazma (TDP) ve kriyopresipitat desteği almayan hastaların PLT, PT, aPTT, INR ve fibrinojen değerlerinde günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Araştırmamız koagülopatinin asfiksi ile ilişkisini desteklemekle birlikte, hipotermi tedavisinin hemostaz üzerine negatif bir etkisinin olmadığını düşündürdü. Başlangıçta görölen hemostatik disfonksiyonun sonraki günlerde normalleşmesi, asfiksi ile gelişen koagülopatinin hipotermiden ciddi şekilde etkilenmediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, hipotermi, koagülasyon, kanama



ABSTRACT

Objective: Hypoxic-ischemic encephalopathy is defined as abnormal neurologic behavior in the neonatal period after perinatal hypoxia-ischemia. HIE is a major cause of neonatal brain injury, morbidity and mortality. In this study, the evaluation of platelets (PLT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), international normalized ratio (INR), fibrinogen and in neonates diagnosed with HIE and therapeutic hypothermia treatment in the neonatal intensive care unit was performed.

Materials and Methods: In our study, the patients treated in the neonatal intensive care unit of SBU Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Training and Research Hospital between 15.03.2021 and 15.03.2022 with the diagnosis of HIE and therapeutic hypothermia were prospectively evaluated. Platelet count, activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), International Normalized Ratio (INR) and fibrinogen levels were assessed during and at the end of hypothermia treatment, and patients were observed for bleeding.

Results: A total of 61 patients with a stage 2-3 diagnosis HIE who underwent therapeutic hypothermia were enrolled in the study. The mothers of 10 patients had a history of maternal disease, with gestational diabetes mellitus being the most common. Complications during pregnancy were pregnancy occurred in 17 patients, with cord entanglement observed in 7 patients being the most common cause in our study. Patients were divided into two groups: bleeding and non-bleeding. While bleeding occurred in 24 (39%) of 61 patients, no bleeding was observed in 37 (61%) patients. Intracranial hemorrhage (ICH) was noted in 79,1% of the 24 patients with bleeding, hematuria in 8,3%, pulmonary hemorrhage in 4,1%, other bleeding (minor bleeding) in 20.8%. Hemostasis disturbance was noted on the first day in 91,7% of patients with bleeding and in 67,6% of the patients without bleeding. There was no statistically significant difference between the groups with and without bleeding in baseline platelet levels, PT, aPTT, INR and fibrinogen. The difference between the days on which patients' PLT, PT, aPTT, INR and fibrinogen levels were measured during hypothermia treatment was statistically significant. It was found that 54,2% of patients

in the bleeding group and 27% of patients in the non-bleeding group received transfusion of blood product. The difference between PLT, PT, aPTT, INR and fibrinogen levels of patients who did not receive Fresh Frozen Plasma (FFP) and cryoprecipitate was statistically significant.

Conclusion: Although our study confirms the association between coagulopathy and asphyxia, it suggests that treatment with hypothermia has no effect on hemostasis. The normalization of initial hemostatic dysfunction in the following days suggests that coagulopathy developing with asphyxia is not severely affected by hypothermia.

Keywords: Hypoxic ischemic encephalopathy, hypothermia, coagulation, bleeding



SİMGELER VE KISALTMALAR

aEEG: Amplitüd-entegre elektroensefalografi

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BE: Baz eksisi

C/S: Sezaryen

EEG: Elektroensefalografi

EMR: Erken membran rüptürü

EPO: Eritropoetin

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

HFOV: High frequency oscillatory ventilation (Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon)

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

INR: International Normalized Ratio

İKK: İntrakraniyal kanama

LDH: Laktat dehidrogenaz enzimi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopi

NEK: Nekrotizan enterokolit

NMDA: N-metil D-aspartat

NSVY: Normal spontan vajinal yol

PLT: Platelet

PT: Protrombin zamanı

SGA: Small Gestational Age (Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı)

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SSS: Santral Sinir Sistemi

TPO: Trombopoetin

YDİP: Yaygın damar içi pıhtılaşma



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Asfiksi'nin multiorgan etkileri	3
Tablo 2.2. Hipoksik-iskemik ensefalopatili term bebeklerde beyin hasarının topografisi ve klinik ilişkisi.....	7
Tablo 2.3. Hipoksik İskemik Ensefalopatili yenidoğanlarda Modifiye Sarnat Sınıflaması	9
Tablo 2.4. Thompson Skorlama Sistemi	10
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri	22
Tablo 4.2. Kanaması olan ve olmayan grupların başlangıç hemostatik parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.3. Tüm hastaların kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.4. TDP ve kriyopresipitat almayan hastaların koagülasyon parametrelerinin günlere göre karşılaştırılması	29
Tablo 4.5. Kanaması olan ve olmayan hastaların transfüzyon bilgileri	30
Tablo 4.6. Hastaların nöbet öyküsü ve antiepileptik ilaç kullanımına göre değerlendirmesi	30

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1.** Hastaların gruplara göre dağılımı 21
- Şekil 4.2.** Kanayan gruptaki hastaların kanama bölgelerine göre dağılımı 23
- Şekil 4.3.** Kanaması olan ve olmayan hastaların başlangıç ve max/min trombosit, aPTT, INR, fibrinojen değerleri 24



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoksik iskemik ensefalopati, perinatal asfiksi meydana geldikten sonra yenidoğan döneminde görülen anormal nörolojik davranış olarak tanımlanır (1). HİE, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (2). HİE, yenidoğanların tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve çocukluk çağı nörolojik sekellerinin başlıca nedenlerinden biridir (3). Hipoksik-iskemik hasarın süresini ve büyüklüğünü yansıtan beyin hasarının şiddeti, bu klinik ensefalopatinin derecesini belirler (4).

Gelişmiş ülkelerde HİE sıklığı 1-2/1000, gelişmekte olan ülkelerde ise 2-13/1000 olarak bildirilmiştir (5). Türkiye’de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun 2008 yılında yayınladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı ile incelenmiştir. HİE sıklığı 2,6/1000, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için ise %1,2 olarak saptanmıştır (3). Etkilenen bebeklerin %10-40’ının hayatını kaybettiği ve yaklaşık 1/3’ünde uzun süreli nörogelişimsel gecikme olduğu görülmüştür (6).

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların tedavisi doğum salonunda resüsitasyon ve destek tedavileri ile başlar. Terapötik hipotermi, HİE’de kanıtlanmış tek nöroprotektif tedavidir. Hipotermimin hem sağ kalımı artırdığı hem de 18. ayda prognozu düzelttiği gözlenmiştir (7, 8).

Perinatal asfiksili yenidoğanlarda çoklu organ disfonksiyonunun bir parçası olarak trombositopeni ve koagülasyon bozuklukları ortaya çıkabilir (9). Karaciğer ve kemik iliğine yetersiz perfüzyon sonucu pıhtılaşma faktörlerinin ve trombosit sayısının olumsuz etkilendiği düşünülmektedir (10).

Hipotermi tedavisinin HİE’li bebeklerde trombosit sayısını azalttığı ve trombosit işlev bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir (11). Hipotermi tedavisinin koagülasyon kaskadında enzimatik reaksiyonları inhibe ettiği kabul edilse de yapılan son çalışmalarda koagülasyon parametrelerinde bozulma olmaması nedeni ile enzimlerde önemli derecede etkilenme olmadığı düşünülmektedir (12-14).

Bu çalışma ile SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde HİE

tanısı ile hipotermi tedavisi alan hastalarda PT, aPTT, INR, fibrinojen ve trombositlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

2.1.1. Tanımlamalar

Yenidoğan bebeğin hipoksik-iskemik beyin hasarı tüm dünyada önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Hipoksemi “kandaki oksijen miktarının azalması”, serebral iskemi ise “fizyolojik işlevi sürdürmek için beyne perfüze olan kan miktarının azalması” olarak tanımlanır (15). Perinatal asfiksi terimi, plasenta ve göbek kordonu yoluyla fetüse giden oksijenin kesintiye uğrayarak gaz değişiminin bozulmasını, kombine hipoksi ve hiperkapniye yol açmasını tanımlamak için kullanılır. Bozulmuş gaz değişimi, hipoksi veya hiperkapninin süresine ve boyutuna bağlı olarak iskemiye neden olacaktır. Asfiksinin neden olduğu beyin hasarının patogenezinin temelinde, serebral kan akışındaki azalma sonucu oluşan iskemi yer alır. Oksijenin tamamen kesilmesi durumunda dakikalar içinde anaerobik glikoliz oluşacak, laktik asidoz ve dolayısıyla metabolik asidoz oluşacaktır (16). Asfiksinin multisistemik etkileri Tablo 2.1.’de gösterilmiştir (17).

Tablo 2.1. Asfiksi'nin multiorgan etkileri

SİSTEM	ETKİLERİ
Merkezi sinir sistemi	Hipoksik-iskemik ensefalopati, enfarktüs, kafa içi kanama, nöbetler, beyin ödemi, hipotoni, hipertoni
Dolaşım sistemi	Miyokardiyal iskemi, zayıf kontraktilite, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, triküspit yetmezliği, hipotansiyon
Solunum sistemi	Pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama, respiratuar distres sendromu
Renal	Akut tübüler veya kortikal nekroz
Adrenal	Adrenal hemoraji
Gastrointestinal sistem	Perforasyon, kanamalı ülserasyon, nekrotizan enterokolit (NEK)
Metabolik	Antidiüretik hormonun uygunsuz salgılanması, hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi, miyoglobini
Cilt	Deri altı yağ nekrozu
Hematolojik	Yaygın damar içi pıhtılaşma

Hipoksik-iskemik ensefalopati terimi, perinatal asfiksi geliştikten sonra yenidoğan dönemindeki nörolojik davranış bozukluğunu tanımlar (1, 5). HİE, neonatal beyin hasarının, nörolojik bozuklukların, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir (18).

Hipoksik-iskemi akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir ve yaygın olarak maternal faktörler (hipotansiyon, şiddetli hipoksi), kord faktörleri (prolapsus, oklüzyon), plasental faktörler (yetmezlik ve abrupsiyon) ve uterus faktörleri (rüptür) ile ilişkilidir. çok, solunum veya kalp durması gibi postnatal olaylar da hipoksik-iskemik hasara yol açabilir (15).

2.1.2. İnsidans

Hipoksik iskemik ensefalopatinin sıklığı, gelişmiş ülkelerde 1-2/1000, gelişmekte olan ülkelerde ise 2-13/1000 olarak bildirilmiştir (5, 15). Türkiye’de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati alışma Grubu’nun 2008 yılında yayımladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı ile incelenmiş olup ülkemizdeki sıklık 2,6/1000, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde %1,2 olarak saptanmıştır (3).

Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerin yaklaşık %20-30’unda yenidoğan döneminde mortalite görülür ve hayatta kalanların %33-50’sinde kalıcı nörogelişimsel anormallikler (serebral palsy, öğrenme/bilişsel bozulma) gözlenir. şiddetli fetal asidozu (pH<6.7) ve baz eksisi (BE) >25 mmol/L olan bebeklerde çoklu organ hasarı ve yetmezliği oluşabilir (17).

2.1.3. Etiyoloji

Perinatal asfiksi antepartum, intrapartum veya postpartum dönemde gelişebilir. Yenidoğanlarda HİE’den, %20 antepartum, %35 intrapartum, %35 ante-intrapartum ve %10 postpartum risk faktörleri sorumlu tutulmaktadır (5).

Hipoksik-iskemik hasar antepartum dönemde (maternal travma ve hipotansiyon, uterus kanaması, vs) ortaya çıkabilmesine rağmen, bu yaralanma neonatal HİE sebeplerinin %5 ile %20’sini oluşturur. Maternal diyabet ve hipotiroidizm, obezite, preeklampsi, plasental vaskülopati, intrauterin büyüme geriliği

ile fetal serebral perfüzyonu tehlikeye atabilecek ikiz gebelik intrapartum hipoksi-iskemi nedenlerindedir (19).

2.1.4. Patofizyoloji

Fetal hipoksik iskemik hasar tüm metabolizmayı etkiler (1). Hipoksi, azalmış serebral perfüzyon ve oksidatif metabolizma sonucunda çeşitli derecelerde hipoksik-iskemik beyin hasarına neden olur (7). Hipoksik-iskemi başlangıçta enerji yetmezliğine ve mitokondriyal fonksiyon kaybına neden olur (20). Perinatal asfiksinin patofizyolojisinde temel olay, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıdır.

Hipoksiye ilk yanıt kardiyak outputu artırarak, tüm organlara giden kan akımını artırmaktır. Serebrovasküler otheregölasyonun bozulması, neonatal hipoksik-iskemik beyin hasarının patofizyolojisinde önemli bir faktör olarak gösterilmiştir. Serebral iskeminin olumsuz sonuçları enerji substratları ile oksijenin eksikliği ve potansiyel olarak birikmiş toksik metabolitlerin temizlenememesini içerir (4).

Hipoksik iskemik ensefalopati patofizyolojisi oksidatif stres, mitokondriyal enerji üretim yetmezliği, glutaminerjik eksitotoksisite ve apoptozu içerir. Fetusa yeteri kadar oksijen ve glukoz sağlanamaması sonucunda oksidatif fosforilasyon bozulur ve hücreler anaerobik metabolizmaya yönelirler. Anaerobik metabolizma sonucunda laktik asidoz ve sonrasında fetal asidemi gelişir (5). Asfiksi sonucunda serebral iskemi oluşur ve hücrese yüksek enerjili fosfat düzeylerinde ani düşüş meydana gelir. Bu durum primer enerji yetersizliği olarak tanımlanır. Hücre yüzeyinde bulunan enerji bağımlı iyon kanallarının (Na-K-ATPaz ve Na-Ca pompası) fonksiyonlarını kaybetmesi ile hücre içine su, sodyum ve klor girerek hücrenin şişmesine ve osmotik lizise neden olur. Hücrese depolarizasyon nedeni ile glutamatın salınımı artar. N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin glutamat ile aşırı uyarılması sonucunda hücre içi kalsiyum artar ve nekrotik hücre ölümüne yol açar (5, 21). Ek olarak serbest oksijen radikallerinde artış, nitrik oksit üretimi ve hücre membranları lipid peroksidasyonu gelişir. Bunun sonucunda da hücre membranı hasarına ve apoptozda görevli genlerin (Caspase-3) uyarılmasına neden olur. Akut zedelenmeyi ve resüsitasyonu takiben serebral kan akımı kısmen veya tamamen düzelmeye başlar

ve bu dönem latent faz olarak adlandırılır. Latent faz 6-15 saat sürer ve aynı zamanda oksidatif metabolizma normale dönerken ikincil inflamasyon ve hücrel apoptoz başlar. Müdahale edilmezse, latent faz ikincil enerji yetersizliğine ilerler ve hücrel eksitotoksisite, oksidatif hasar ve 3 gün içinde nöronal ölüm gelişir. Nöbetler tipik olarak ikincil aşamada ortaya çıkar. Nöroprotektif tedaviler, latent faz ve ikincil enerji yetersizliği başlamadan uygulanmak üzere düzenlenmiştir (5, 21-23).

Santral sinir sistemi (SSS) dışındaki hipoksik-iskeminin patolojisi, etkilenen organa ve hasarın ciddiyetine bağlıdır. Fetüsün hipoksiye ilk dolaşım tepkisi, öncelikli olarak kalp, beyin ve adrenal bezlerin perfüzyonunun korunması şeklindedir. “Dalma refleksi” olarak adlandırılan bu olay ile akciğer, böbrek ve barsaklar gibi daha az hayati organlara giden kan miktarı azalır (23).

Serebral hasarın topografisi, serebral kan akışının azaldığı alanlarla ve göreceli daha yüksek metabolik ihtiyacın olduğu alanlar ile ilişkilidir. Ayrıca gebelik yaşı ve hasarın derecesinden de etkilenir. HİE’li bebeklerde beyin hasarı ve klinik ilişkisi Tablo 2.2.’de gösterilmiştir (17).

Tablo 2.2. Hipoksik-iskemik ensefalopatili term bebeklerde beyin hasarının topografisi ve klinik ilişkisi

Hasar Şekli	Serebral Hasarın Topografik Yerleşimi	Klinik Bulgular	Uzun Süreli Sekel
Selektif nörolojik nekroz	Serebral korteks Bazal ganglia	Stupor, koma Hipotoni	Bilişsel gecikme Distoni
	Retiküler formasyon Talamus	Nöbet Hipertoni, distoni	Spastik quadriparezi Nöbet Koreatetoz
	Beyin sapı çekirdekleri	Emme-yutma bozukluğu Okülomotor bozukluklar	Hiperaktivite Dikkat eksikliği Atonik quadriparezi Bulber-pseudobulber palsi
Parasagittal serebral hasar	Serebral korteks Subkortikal beyaz cevher Parasagittal bölgeler	Proksimal üst ekstremitelerde tonus azalması	Bilişsel gecikme Spastik quadriparezi
Status marmoratus	Putamen Globus pallidus Talamus	Bilinmiyor	Bilişsel gecikme Spastik quadriparezi Koreatetoz
Fokal iskemik nekroz	Serebral korteks Subkortikal beyaz cevher (vasküler dağılım boyunca)	Tek taraflı bulgular Nöbetler yaygın ve tipik olarak fokal	Hemiparezi Nöbetler Bilişsel gecikmeler
Periventriküler lökomalazi	Periventriküler beyaz madde	Alt ekstremitelerde güç kayı	Spastik dipleji

2.1.5. Risk Faktörleri

Perinatal asfiksi, antepartum, intrapartum veya postnatal dönem kaynaklı olabilir.

- Antepartum risk faktörleri: HİE vakalarının %20'sini oluşturan maternal travma ve hipotansiyon, uterin kanama gibi nedenlerle olur.
- İntrapartum risk faktörleri: Plasenta dekolmanı, uterus rüptürü, umbilikal kord prolapsusu, intrauterin büyüme geriliği, preeklampsi,

maternal diyabet ve çoğul gebelik gibi nedenlerle gelişebilir. HİE vakalarının yaklaşık %70'i intrapartum dönem kaynaklıdır.

- Postnatal risk faktörleri: Konjenital kalp hastalıkları veya kardiyorespiratuvar yetmezliğe bağlı görülür ve HİE vakalarının %10'unu oluşturur (21, 24).

2.1.6. Klinik Bulgular

Klinik belirti ve semptomlar sıklıkla zaman içinde geliştiğinden, HİE tanılı yenidoğanları uygun şekilde değerlendirmek için seri muayeneler ile takip etmek önemlidir.

Hafif HİE'li yenidoğanlarda doğumdan sonra 12 saate kadar normal muayene bulguları olabilir. Daha şiddetli etkilenen yenidoğan, yaşamın ilk saatlerinden itibaren depresif bir bilinç düzeyi sergiler. Apne ve bradikardi ile periyodik solunum genellikle ilk belirtilerdir. Bunun yanı sıra derin stupor veya koma, solunum yetersizliği, yaygın hipotoni, subtile veya fokal klonik nöbetler görülebilir.

Doğumdan sonra 12-24 saatlik dönemde nöbetler, belirgin jitteriness ve apne ortaya çıkabilir. Term bebeklerde proksimal üst ekstremite güçsüzlüğü, preterm bebeklerde ise alt ekstremite güçsüzlüğü görülür. 24-72 saat aralığında ise solunum yetmezliği gelişebilir. Bilinç düzeyi kötüleşerek derin stupor ve komaya ilerler. HİE'ye bağlı ölümler sıklıkla bu dönemde görülür. Genel uyanıklık düzeyi 72 saatten sonra iyileşir ama hafif-orta stupor devam edebilir. Yaygın hipotoni veya hipertoni görülebilir. Yenidoğanın emme ve yutma fonksiyonu sıklıkla bozulduğu için beslenme güvenliği değerlendirilmelidir (4, 21, 25).

2.1.7. Evreleme

Hipoksik iskemik ensefalopati evrelemesi, ilk olarak 1976 yılında Sarnat&Sarnat tarafından belirgin fetal distress öyküsü olan veya 1. ve 5. dakikada düşük APGAR skoru olan yenidoğanlarda klinik özellikleri karakterize edilerek ensefalopati derecelendirmesi için sınıflama oluşturulmuştur. Modifiye Sarnat sınıflaması, ensefalopatili yenidoğanları ve özellikle terapötik hipotermiye uygun olanları tanımlamak için dünya çapında hala yaygın olarak kullanılan bir araçtır (Tablo

2.3.) (26, 27). Bunun yanı sıra Thompson skoru da evrelemede sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 2.4.) (28).

Tablo 2.3. Hipoksik İskemik Ensefalopatili yenidoğanlarda Modifiye Sarnat Sınıflaması (17)

Belirtiler	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç durumu	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri, klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Myoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Güçlü	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriazis	Myozis	Anizokori, ışık refleksi azalmış
Nöbet	Yok	Yaygın	Deserebrasyon
Elektroensefalografik bulgular	Normal	Düşük voltaj ile nöbet aktivitesi arasında değişken	Burst supresyon, izoelektrik aktivite
Süre	<24 saat	24 saat – 14 gün	Birkaç gün - hafta
Sonuç	İyi	Değişken	Ağır sekel, ölüm

Tablo 2.4. Thompson Skorlama Sistemi

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

2.1.8. Tam

Öykü ve fizik muayene bulguları HİE tanısı için oldukça önemlidir. Ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene, laboratuvar testleri ve beyin görüntüleme çalışmaları ile altta yatan etyoloji belirlenmelidir. Maternal öyküde önceki gebelik kayıpları, tiroid hastalıkları, ilaç kullanımı, tromboembolik olay, nöbet öyküsü ve enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır.

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların araştırılması ile altta yatan etyoloji ve beyin hasarının zamanlaması belirlenebilir ve bu sayede yenidoğanın nörogelişimsel sonucu tahmin edilebilir (4).

Umbilikal kord kan gazları fetusun intrapartum metabolik durumu hakkında bilgi verir. Fetal umbilikal arter pH<7.0 veya 12 mmol/L'ye eşit veya daha büyük baz açığı veya her ikisi birlikte varsa, neonatal ensefalopatinin intrapartum hipoksik bileşeni olma olasılığı yüksektir (16).

Laboratuvar tetkikleri tanıyı destekler ve eşlik eden organ tutulumları konusunda fikir verir. Tam kan sayımı, kan gazı, kan kültürü, serum elektrolitleri, kreatinin, kan üre azotu, periferik yayma, karaciğer enzimleri, kardiyak enzimler, laktat dehidrogenaz enzimi (LDH) ile protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), fibrinojen, d-dimer gibi koagülasyon parametreleri bu hastalarda değerlendirilmeli ve gerektiğinde kontrol değerleri görülmelidir.

Kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi, uç organ hasarı saptamak için hepatik ve renal ultrason yapılabilir (8, 16, 21).

Peripartum-intrapartum hipoksiye aşağıdaki bulgular eşlik ettiğinde HİE düşünülmelidir:

- 5. ve 10. dakika APGAR skorlarının <5 olması
- Kord kan gazında pH<7,00 veya baz eksisinin (BE) < -12 mmol/L olması
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) incelemelerinde HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi,
- Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması

Beyin MRG'deki spesifik bulgular neonatal ensefalopatinin patogenezi ve prognozunu belirlemede faydalı olabilir. Genellikle beyin MRG bebek terapötik hipotermiyi tamamladıktan sonra 4-7 günlükken uygulanır. Beyin MRG kortikal ve beyaz cevher hasarı, derin gri cevher lezyonları, kanama, gelişimsel beyin malformasyonları ve neonatal ensefalopatinin diğer altta yatan nedenlerini saptamak için en hassas görüntüleme aracıdır. Manyetik rezonans spektroskopisi serebral metabolitlerin konsantrasyonunu değerlendirerek, beyinde HİE'ye bağlı gelişen biyokimyasal değişiklikler hakkında bilgi verir. Özellikle N-asetil-aspartat/kolin oranının yüksek ve laktat/kolin oranının düşük olması daha iyi bir nörogelişimsel sonlanımı öngörür (29).

Amplitüd-entegre elektroensefalografi (aEEG) günümüzde asfiktik yenidoğanın tanı, tedavi ve takibinde en popüler yöntemlerden biridir. Hasta başı kullanılabilen ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 24 saat izlem olanağı sağlayan tek veya iki elektrodlu EEG monitörüdür. Serebral aktiviteyi amplitüd olarak gösterir ve HİE ile ilgili prognoz hakkında bilgi verir. İlk 36 saatte aEEG’de uyku uyanıklık döngüsünün görülmesi iyi prognoz göstergesidir (5, 22).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastaların ayırıcı tanısında sepsis, menenjit ve menengoensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonları, konjenital kalp hastalıkları, nörometabolik hastalıklar ve konjenital anomaliler akla gelmelidir (4).

2.1.10. Tedavi

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlar için ideal yaklaşım, asfiksi riski yüksek olan hastaların antenatal dönemde saptanması ve doğum salonunda uygun şekilde resüsite edilmesi ile başlar (21).

Hipoksik iskemik ensefalopati tedavisi genellikle hasarın artışının önlenmesine yönelik destek tedavilerinden oluşur ve bu tedavilere doğumhaneden itibaren başlanılmalıdır. Tanı kriterlerine uyan bebeklerde geri dönüşümsüz ikincil enerji yetersizliğinin başlangıcından önceki terapötik pencereyi hedefleyen özel nöroprotektif tedaviler uygulanmaktadır. Destek tedavide öncelikle, fizyolojik homeostazın korunması ve beyin hasarının belirtilerinin tedavisi hedeflenir. Destekleyici bakımın temel yönleri aşağıdakileri içerir (30):

- Hipoksi ve hiperoksiden kaçınarak yeterli ventilasyonun sağlanması
- Yeterli beyin ve organ perfüzyonunun sürdürülmesi (sistemik hipotansiyon veya hipertansiyondan kaçınma)
- Normal metabolik durumun sürdürülmesi (ph, kan şekeri, nutrisyonel durumun düzenlenmesi)
- Beyin ödeminin kontrolü (sıvı yüklenmesinin önlenmesi)
- Nöbetlerin kontrolü

Terapötik hipotermi, HİE için önerilen güvenli ve tek efektif nöroprotektif tedavi şeklidir. Vücut ısısının belli bir süre belli bir ısıda tutularak beyin dokusunun soğutulması ile yapılan işleme terapötik hipotermi adı verilir. Vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik düşüş için serebral metabolizma hızının %6-7 oranında azaldığı tahmin edilmektedir (31).

Radyant ısıtıcıların veya küvözlerin ısıtıcılarının kapatılarak kullanılmasına veya soğuk jel pedleri ve buz aküleri gibi yardımcı aletler ile soğutma yapılmasına pasif hipotermi denilir. Tedavi amaçlı ve özel olarak tasarlanmış bir cihaz yardımı ile soğutulmasına ise “terapötik hipotermi”, “aktif soğutma” denir. Bebeğin vücut ısısına göre kendi ısısını ayarlayabilen cihaz ile yapılıyorsa buna servo-kontrollü soğutma tedavisi denir (22).

Hipotermik nöroproteksiyonun kesin mekanizmaları hala belirsizdir. Genel olarak soğutma, gecikmiş hücre ölümüne yol açan birçok yolu baskılar. Hipotermi için nöroprotektif yararın temel belirleyicileri; zamanlama (gecikmiş enerji yetmezliği ve nöbetlerden önce hipotermiye başlanması), sıcaklık derecesi (vücut ısısının 3°C ile 4°C arasında düşmesi) ve yaklaşık 72 saat olan soğutma süresidir.

Hipoterminin etki mekanizmaları ;

- ✓ Enerji tüketimini azaltır
- ✓ Hücre dışı glutamat birikimini azaltır
- ✓ Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin üretimini azaltır
- ✓ Enflamatuar mekanizmaları inhibe eder
- ✓ Apoptoza doğru moleküler basamakların kesintiye uğramasını sağlar (19).

Hipotermi tedavisi baş soğutma ve tüm vücut soğutma olmak üzere iki yöntem ile uygulanabilir. Bu yöntemlerin birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiştir ancak çoğu merkezde tüm vücut soğutma tercih edilmektedir.

Terapötik hipotermi HİE'li bebekler için bugüne kadarki en umut verici müdahaledir. 2007 yılında yayımlanan Cochrane meta-analizinde doğumdan sonraki 6 saat içinde başlayan 72 saatlik orta dereceli hipoterminin 18 aylıkken ölüm ve sakatlık oranını azalttığı sonucuna varılmıştır (13).

Terapötik hipotermiye tüm vücut soğutma için 33°C ile 34°C veya selektif baş soğutma için 34°C ile 35°C hedef rektal sıcaklık ile 72 saat devam edilmelidir. Yeniden ısıtma her 1-2 saatte bir 0,5°C olacak şekilde 6-12 saat içinde gerçekleşmelidir. Uygun tedavi süresi 72 saattir ancak ısıtılırken nöbet geçiren bebeklerin tedavisinin 96 saate uzatılması önerilmektedir (22, 32).

Bilimsel kanıtlara göre, terapötik hipotermi, eksito-oksitatif kaskaddaki anahtar basamakları inhibe eder. Hipoksik-iskemi sırasında oluşan hücre metabolik talebi, aşırı sitotoksin birikimini (örneğin, glutamat) ve serbest oksijen radikallerini azaltır, postiskemik inflamatuvar reaksiyonu ve apoptoz benzeri programlanmış hücre ölümüne yol açan hücre içi yolları inhibe eder (32). Ancak tam bir nöroproteksiyon sağlamaz ve sadece kısmen etkilidir. Tedaviden sonra bile, terapötik hipotermi uygulanan yenidoğanların %40-50'sini etkileyen yüksek bir nörolojik morbidite ve mortalite prevalansı vardır (23).

Terapötik hipotermi uygulanacak hastalar için belirlenen kriterler:

- Gebelik yaşı ≥ 36 hafta ve ≤ 6 saatten küçük bebekler
- Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan kan gazında $pH \leq 7,00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olan bebekler,
- 10. dakikada bakılan APGAR skoru <5 veya devam eden resüsitasyon ihtiyacı olması,
- Klinik değerlendirmede Evre 2 veya Evre 3 ensefalopati bulguları veya anormal aEEG bulgusu olması.
- pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklerde ek olarak APGAR skorunun düşüklüğü ve ensefalopati olduğunda tedavi başlanması uygundur (22).

Terapötik hipoterminin en yaygın yan etkisi sinüs bradikardisi ve elektrokardiyogramda QT aralığının uzamasıdır. Ayrıca sistemik vasküler direnci artırır. Trombositlerin sayısı ve fonksiyonunu azaltabilir ve kanama riskini artırabilir (31).

2.1.10.1. Deneysel tedaviler

Serebral metabolik aktivite hızını azaltarak etki eden hipotermi tedavisinin yanı sıra deneme aşamasında olan çeşitli uygulamalar mevcuttur.

Melatonin, triptofandan sentezlenen ve pineal bezden salgılanan bir nörohormondur. Anti-inflamatuvar ve antiapoptotik etkileri beraberinde serbest radikalleri temizleyerek antioksidan enzimleri indükler (33).

Eritropoetin (EPO), eritropoezde rolü olan ve santral sinir sisteminde nöroprotektif ve onarıcı etkisi olduğu bilinen bir glikoproteindir. Preklinik çalışmalar hipoksik iskemik beyin hasarı sonrası EPO'nun histolojik ve fonksiyonel olarak işe yaradığını göstermiştir. Erken dönemde antiapoptotik ve anti-inflamatuvar etkileri görülürken geç dönemde ise nörogenез, oligodendrogenез ve anjiogenез üzerine etki etmektedir. Neonatal hipoksik-iskemi ile ilgili çok sayıda deneysel çalışma, EPO uygulamasıyla beyin hasarında azalma olduğunu göstermiştir (34).

Magnezyum, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılan, nöroprotektif etkisi hem prenatal hem de hayvan deneyleri ile kanıtlanmış, hipotermi ile kombine edildiğinde faydalı olacağına dair görüşler olan bir ilaçtır (35).

Metformin, hipoksik iskemik hasardan 24 saat sonra beyin ödemi önemli ölçüde azaltır. Nöronal apoptozu inhibe ederek, nöroinflamasyonu baskılayarak ve kan beyin bariyerinin yıkımını iyileştirerek nöroproteksiyon sağlar (36).

Göbek kordonundan elde edilen kök hücre uygulaması, HİE tarafından tetiklenen nöroinflamatuvar kaskadlara karşı koruyan güçlü bir immünomodülatör etkiye sahiptir. Diğer tedavi seçenekleri ile kombinasyonu beyaz cevher hasarını azaltır ancak etkinlik ve güvenilirliğinin gösterilmesi için daha çok klinik araştırma yapılması beklenmektedir (37, 38).

Asfiksi ve Hemostaz

Hemostaz, trombosit, endotel ve plazma pıhtılaşma faktörleri arasında gelişen karmaşık etkileşim sonucu oluşur (39). Perinatal asfiksinin hematolojik etkilerini tanımlayan yayımlanmış az sayıda çalışma vardır. Tam kanın değişen hücresel

bileşenleri, belirli proteinler, trombositler ve koagülasyonun aktivasyonunun artması ile ilgili hematolojik ve hemostatik sekeller tariflenmiştir.

Perinatal asfiksi sonrası neonatal karaciğere ve kemik iliğine yetersiz perfüzyonun sonuçlarından biri de koagülopatidir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP), yenidoğanda asfiksiyi takiben sıklıkla tanımlanmıştır (10). Yapılan çalışmalarda, asfiktik yenidoğanların hemostaz dengesinin bozulduğu, potansiyel olarak kanama ve tromboza yatkın hale geldiği görülmüştür (40).

Yayınlar arasında istatistiksel anlamda tutarlılık olmasa da asfiktik yenidoğanlarda orta dereceli trombositopeni bildirilmiştir (41). Yapılan bir çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebeklerin yaklaşık 1/5'inde geçici trombositopeni geliştiği ve doğum asfiksisinin trombositopeni için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Trombosit infüzyonu yapılan yenidoğanlarda başlangıçta trombosit sayısında bir artış saptanmış ancak infüzyondan yaklaşık 24-48 saat sonra trombosit sayısının başlangıç değerlerine gerilediği gözlenmiştir (42). Trombositlerin artan yıkımı asfiksidede trombositopeninin en önemli mekanizması olarak tanımlanmıştır (40).

Asfiktik yenidoğanlarda trombosit aktivasyonu göstergesi olarak tromboksan seviyeleri yüksektir. Kordon kanındaki trombositlerin in vitro davranışına ilişkin yapılan bir çalışmada, asidotik koşullar altında trombositleri çevreleyen plazma proteinleri, nötr şartlara kıyasla daha az negatif ve birbirini daha az itici oldukları görülmüştür. Asidozda trombositlerin bu değişen elektrokinetik özelliklerinin, perinatal asfiksili bebeklerde sıklıkla görülen kanama belirtilerine ve trombotik komplikasyonlara katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (43).

Trombopoetin (TPO), megakaryositlerin uyarılmasından, üretilmesinden ve olgunlaşmasından sorumludur. Bu nedenle trombosit sayısının temel fizyolojik düzenleyicisi olarak kabul edilir. Asfiktik yenidoğanlarda TPO seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (44).

Hipotermi tedavisinin koagülasyon kaskadında enzimatik reaksiyonları inhibe ettiği kabul edilse de yapılan son çalışmalarda koagülasyon parametrelerinde bozulma

gözenmemesi nedeni ile enzimlerde önemli derecede etkilenme olmadığı düşünülmektedir (12, 13). Hipoterminin tromboksan A2 düzeylerini ve glikoprotein Ib-IX kompleksinin trombosit yüzey ekspresyonunu azaltarak trombosit işlev bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kanama riski, hipotermi uygulanan HİE'li yenidoğanlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kanama riskinin değerlendirilmesi, aPTT, PT, INR, fibrinojen seviyeleri ve trombosit sayımlarının seri olarak izlenmesiyle rutin olarak gerçekleştirilir (10).

2.1.11. Prognoz

Prognoz, bebeğin hipoksi ile karşılaştığında nöronal gelişimin hangi evresinde olduğuna ve etkilendiği süreye göre değişir. HİE tanısı konulan bebeklerde yaklaşık olarak %10 eksitus, %30 nörolojik sekel ve %60 oranında normal gelişim beklenir. Preterm bebeklerde ise bu sıralama %30 eksitus, %20 nörolojik sekel ve %50 oranında normal gelişim şeklindedir (45). APGAR skoru nörolojik morbiditeyi belirlemede önemlidir. EEG ve MRG bulguları prognoz hakkında bilgi verir. Normal EEG ve MRG iyi prognoz ile ilişkiliyken, patolojik EEG ve MRG bulguları ise kötü prognozu gösterir (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 15.03.2021-15.03.2022 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve/veya sevk ile kabul edilen, hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile yatırılan ve terapötik hipotermi tedavisi uygulanan yenidoğanlar prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamız için gerekli etik kurul onayı SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 2021-107) alındı. Bu çalışma, 2013 yılında Brezilya'da güncellenmiş Helsinki Deklerasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak düzenlenmiştir.

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlar, ayrıntılı muayene ile Sarnat&Sarnat sınıflamasına göre Evre 1 (hafif), Evre 2 (orta) ve Evre 3 (ağır) olarak sınıflandırıldı. Evre 2 ve evre 3 HİE olarak belirlenen 67 yenidoğana terapötik hipotermi başlandı, 6 hastada çeşitli sebeplerle hipotermi tamamlanamadan sonlandırıldı ve takiplerde 3 hasta kaybedildi.

Çalışmada hastaların gebelik yaşı, doğum şekli, cinsiyeti, APGAR skoru, doğumda veya ilk 1 saat içinde alınan kan gazı, anne yaşı, kaçınıcı gebelik olduğu, gebelikte komplikasyon gelişimi, transportta pasif hipotermi uygulanması gibi demografik verileri incelendi. Hipotermi tedavisi süresince ve tedavi bitiminde trombosit sayısı, aPTT, PT, INR ve fibrinojen değerleri incelendi. Hastalar kanama açısından takip edildi. Hipotermi esnasında yapılan aEEG izlemine ve klinik nöbete göre antiepileptik tedavileri başlandı. Hipotermi esnasında transfüzyon alıp almadığı ve hipotermi sonrasında MRG değerlendirmeleri incelendi.

Hastalar Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin Perinatal Hemostaz Alt Komitesi'ne göre anlamlı kanamanın varlığına veya yokluğuna göre 2 gruba ayrıldı. Kanama; 24 saat içinde 2 gr/dl hemoglobin azalması, hemostaz için kan transfüze edilmesi veya kritik bir organ sisteminin tutulumu ile ilişkili ise klinik olarak anlamlı kabul edildi (47).

Doğum travmasına bağlı olabileceği düşünülen sefal hematom ve caput succadenum çalışmaya dâhil edilmedi. İKK tanımlaması transfontanel ultrason kullanılarak yapıldı. İKK'ların tümü beyin MRG ile doğrulandı. Göbek kordonundan ve gastrointestinal sistemden olan hafif kanamalar diğer başlığı altında toplandı. Kanayan ve kanamayan grup arasındaki demografik veriler ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

Çalışma grubu için dışlanma kriterleri;

- 34 haftanın altında doğan bebekler
- Doğum sonrası 6 saatten fazla süre geçen yenidoğanlar
- 2000 gr'ın altında doğan bebekler
- Sepsis şüphesi olan hastalar
- Neonatal ensefalopatiye neden olabilecek diğer durumların saptanmış olması (konjenital metabolik hastalık veya erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar)
- Ailede kanama ile ilişkili hastalık öyküsü olanlar
- Maternal koryoamniyonit, trizomiler, çoklu organ anomalisi olanlar
- Hipotermi tedavisi tamamlanmayanlar
- Yatış döneminde kaybedilen hastalar çalışmamıza dâhil edilmemiştir.

Hastanemizde hipotermi tedavisi tüm vücut soğutma şeklinde Tecotherm Neo® Astek Medikal total vücut soğutma cihazı ile servokontrollü olarak uygulandı. aEEG izlemleri Astek Medikal ® cihazı ile yapıldı. Hastalara 72 saat rektal ısı 33,5-34,5 °C olacak şekilde tüm vücut soğutma uygulandı. Hastaların idame sıvı tedavisi ve antibiyotik tedavisi rutin olarak başlandı. Klinik durumları değerlendirilerek endikasyonu olan hastalara inotrop ve antikonvülsif tedavileri verildi. Soğutma tedavileri tamamlanan hastalar rektal ısı saatte 0,5 °C artacak şekilde 37±0,2°C'ye kadar ısıtıldı. Isınma sürecinde nöbet geçirenlerin soğutma tedavisi 96 saate tamamlandı. Postnatal 4.-7. günler arasında EEG ve beyin MR görüntülemeleri uygulandı.

Hastaların trombosit sayıları Sysmex XN-10 model hemogram cihazı ile değerlendirildi. PT, aPTT, INR ve fibrinojen değerleri ise Sysmex CS-2100i model cihaz ile çalışıldı.

Koagülopati hastaların gestasyonel yaşına uygun referans değerlerle değerlendirilirken, hemostatik bozukluk tanımı için PT >18 sn, aPTT >50 sn ve fibrinojen <100 mg/dl, trombosit <150x10³/μL değerlerinden bir ya da birden fazlasının eşlik etmesi referans alındı (48).

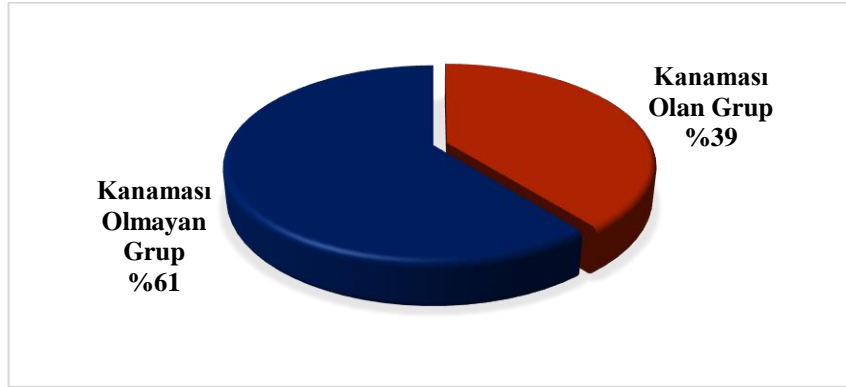
3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek tablo ve grafik halinde sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük - en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmasında bağımsız gruplar T Testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin ikiden fazla sayıda bağımsız grup arasında karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin ikiden fazla bağımlı grup karşılaştırmasında Friedman testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki bağımlı grup karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza HİE tanısı alan 67 hasta dahil edildi, 6 hastanın hipotermi tedavisi tamamlanamadı ve takip sürecinde 3 hasta çoklu organ yetmezliğinden kaybedildi ve toplamda 61 hasta çalışmaya alındı. Hastalarımızın 29'u (%47,5) kız, 32'si (%52,5) erkek idi. Gebelik haftasına göre hastaların üçü (%4) $\leq 36^{7/7}$ hafta, sekizi (%13) $37^{0/7}$ - $37^{7/7}$ hafta, 38'i (%62) $38^{1/7}$ - $39^{7/7}$ hafta ve 12'si (%19) $>40^{0/7}$ hafta iken 36'sı (%59) normal spontan vajinal yol (NSVY), 25'i (%41) sezaryen (C/S) ile doğduğu görüldü.

Çalışmaya katılan hastalar kanama olan ve olmayan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 61 hastanın 24'ünde (%39) kanama varken, 37'sinde (%61) kanama görülmedi (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Hastaların gruplara göre dağılımı

Kanaması olan gruptaki hastaların doğum ağırlığı ortalaması $3239,8 \pm 415,7$ gr, kanaması olmayan gruptaki hastaların ise $3200,8 \pm 373,0$ gr'dı ($p=0,819$). Kanaması olan gruptaki hastaların gebelik haftası ortalaması $39,2 \pm 1,3$ hafta, kanaması olmayan gruptaki hastaların ortalaması $39,0 \pm 1,4$ haftaydı ($p=0,477$). Kanayan gruptaki hastaların 15'i (%62,5) NSVY, 9'u (%37,5) C/S doğum iken, kanamayan gruptakilerin 21'i (%56,8) NSVY, 16'sı (%43,2) C/S ile doğmuştu ($p=0,858$). Anne yaş ortalaması kanaması olan grupta $27,1 \pm 5,3$ iken, kanaması olmayan grupta $28,8 \pm 5,9$ 'du ($p=0,280$). Kanayan gruptaki 24 hastanın 8'i (%33,3) kız, 16'sı (%66,7) erkek; kanamayan gruptaki 37 hastanın 21'i (%56,8) kız, 16'sı (%43,2) erkek idi ($p=0,127$).

Çalışmaya dâhil olan tüm hastalarımızın 10. dk APGAR skoru 5'in altındaydı. Kanaması olan gruptaki hastaların doğum sonrası ilk 1 saat içinde bakılan kan gazı pH

değeri ortalaması $6,9\pm 0,2$ iken kanaması olmayan gruptaki hastaların ortalaması $7,0\pm 0,1$ 'di ($p=0,223$). Kanaması olan gruptaki hastaların kan gazında baz eksisi (Be) değeri ortalaması $-16,0\pm 5,7$ mmol/L, kanaması olmayan gruptaki hastaların ortalaması $-14,9\pm 4,4$ mmol/L idi ($p=0,291$). Tablo 4.1.'de her iki grup arasındaki demografik veriler gösterildi.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri

	<i>Kanayan grup (n:24)</i>	<i>Kanamayan grup (n:37)</i>	<i>p değeri</i>
Cinsiyet (n, % erkek)	16 (66,7)	16 (43,2)	0,127***
Doğum şekli (n, %)			
NSVY	15 (62,5)	21 (56,8)	
C/S	9 (37,5)	16 (43,2)	0,858***
Gestasyon yaşı* (hafta)	$39,2\pm 1,3$	$39,0\pm 1,4$	0,477**
Doğum ağırlığı* (gram)	$3239,8\pm 415,7$	$3200,8\pm 373,0$	0,819**
pH*	$6,9\pm 0,2$	$7,0\pm 0,1$	0,223 ^a
Be*	$-16,0\pm 5,7$	$-14,9\pm 4,4$	0,291 ^a
Anne yaşı*	$27,1\pm 5,3$	$28,8\pm 5,9$	0,280**

*: Ortalama \pm Standart Sapma

** : Bağımsız Gruplar T Testi

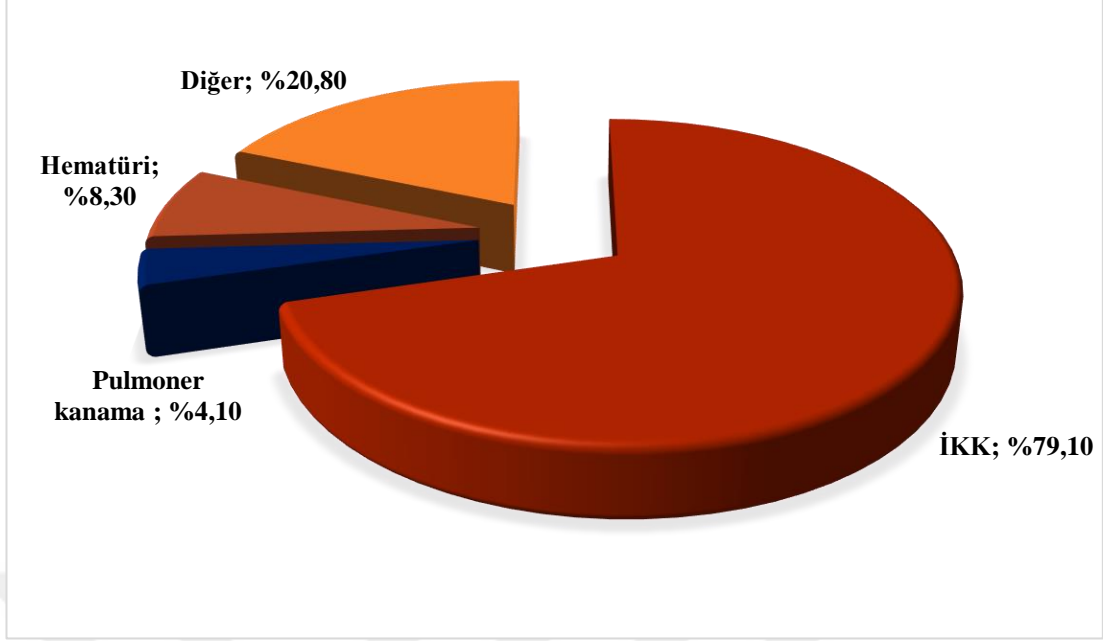
***: Ki-Kare Testi

^a: Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

NSVY: Normal spontan vajinal yol, C/S: Sezaryen, Be: Baz eksisi

Çalışmaya alınan hastaların 10'unun (%16,4) annesinde prenatal hastalık öyküsü mevcuttu. Hastalık öyküsü olan annelerin dördünde gestasyonel diyabetes mellitus, üçünde hipotiroidi, birinde gebelikte hipertansiyon, birinde hipertiroidi, birinde ise talasemi trait saptandı. Gebelikte komplikasyon gelişen 17 (%27,9) gebenin altısında kordon dolanması, üçünde ağır fetal distres, ikisinde plasenta dekolmanı, birinde uterin rüptür, birinde kordon prolapsusu, birinde erken membran rüptürü (EMR) olduğu, üç annenin de gebelikte 3. trimesterde COVID-19 enfeksiyonu geçirdiği gözlemlendi.

Kanaması olan grupta 20 (%83,3) ve kanaması olmayan grupta 27 (%73) hastanın transportta hipotermi aldığı görüldü ($p=0,530$).



Şekil 4.2. Kanayan gruptaki hastaların kanama bölgelerine göre dağılımı

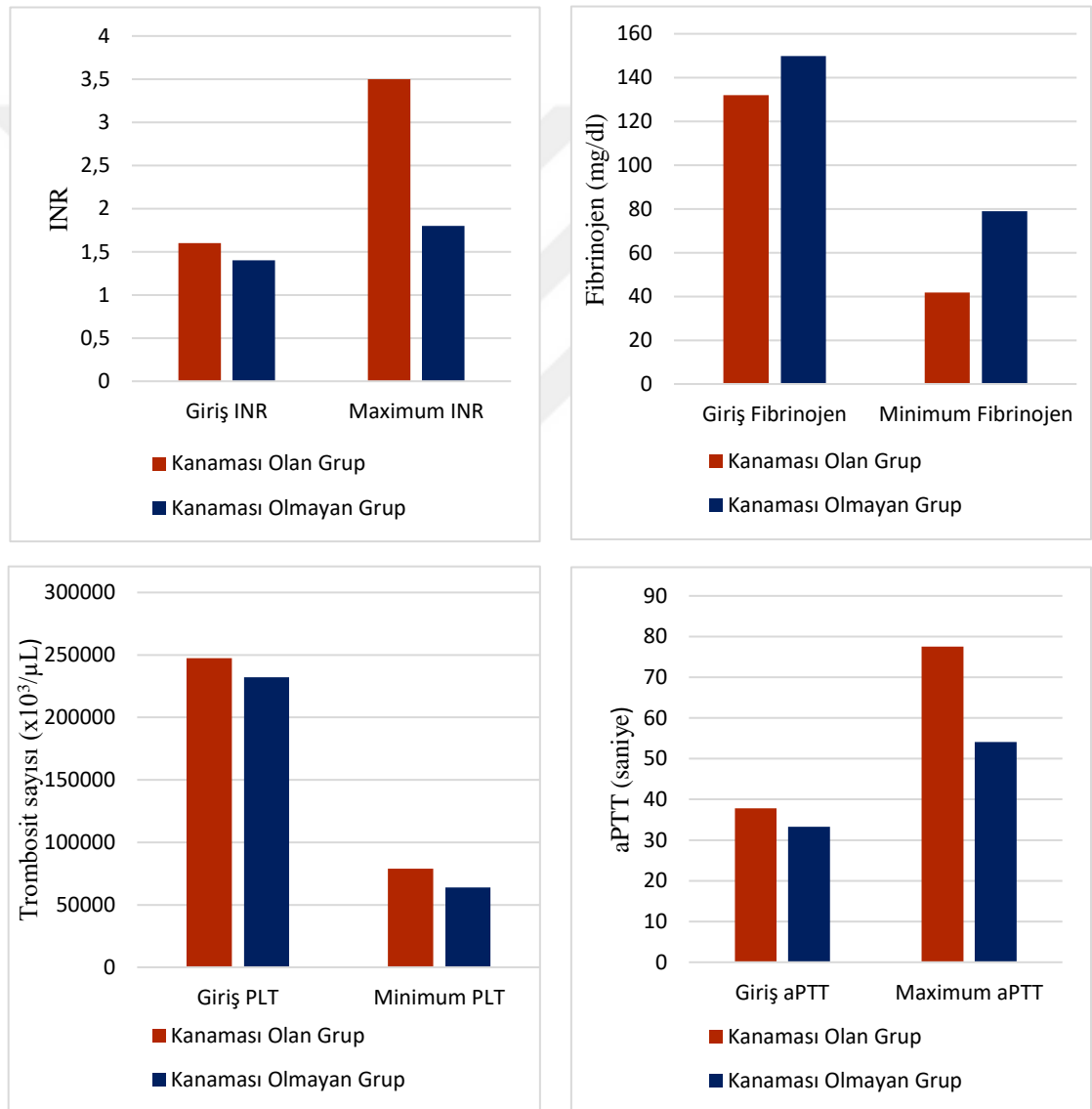
İKK: İntrakraniyal kanama

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 24'ünde (%39) kanama varken, 37'sinde (%61) kanama yoktu. Kanaması olan 24 hastanın %79,1'inde İKK, %8,3'ünde hematüri, %4,1'inde pulmoner kanama, %20,8'inde diğer (minör) kanamalar tespit edildi (Şekil 4.2.).

Kanaması olan gruptaki hastaların birinci gün (başlangıç) PLT değerleri ortalaması $247 \times 10^3/\mu\text{L}$, minimum PLT değeri ise $79 \times 10^3/\mu\text{L}$, kanaması olmayan gruptaki hastaların başlangıç PLT değerleri ortalaması $232 \times 10^3/\mu\text{L}$, minimum PLT değeri $64 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ydi. Kanaması olan gruptaki hastaların başlangıç aPTT değerleri ortalaması 37,8 sn, maksimum aPTT değeri ise 77,5 sn, kanaması olmayan gruptaki hastaların başlangıç aPTT değerleri ortalaması 33,3 sn, maksimum aPTT değeri 54,1 sn'ydi. Kanaması olan gruptaki hastaların başlangıç INR değerleri ortalaması 1,6, maksimum INR değeri ise 3,5, kanaması olmayan gruptaki hastaların başlangıç INR değerleri ortalaması 1,4, maksimum INR değeri 1,8'di. Kanaması olan gruptaki hastaların başlangıç PT değerleri ortalaması 18,4 sn, maksimum PT değeri 21,2 sn, kanaması olmayan gruptaki hastaların başlangıç PT değerleri ortalaması 15,9 sn, maksimum PT değeri ise 40,5 sn'ydi. Kanaması olan gruptaki hastaların başlangıç fibrinojen değerleri ortalaması 131,9 mg/dl, minimum fibrinojen değeri ise 41,8 mg/dl,

kanaması olmayan gruptaki hastaların başlangıç fibrinojen değerleri ortalaması 149,9 mg/dl, minimum fibrinojen değeri ise 79 mg/dl'ydi. Kanaması olan ve olmayan gruplar arasında başlangıç trombosit ($p=0,465$), aPTT ($p=0,232$), INR ($p=0,298$), PT ($p=0,268$) ve fibrinojen değerlerine ($p=0,089$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Her iki grubun başlangıç ve maksimum/minimum trombosit, aPTT, INR ve fibrinojen değerleri Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Kanaması olan ve olmayan hastaların başlangıç ve max/min trombosit, aPTT, INR, fibrinojen değerleri

PLT: Platelet, INR: International Normalized Ratio, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Her iki gruptaki hastaların koagulasyon parametrelerini karşılaştırdığımızda; kanaması olan gruptaki altı (%25) hastada, kanaması olmayan gruptaki beş (%13,5) hastada PT uzun bulundu. PT uzaması olan ve olmayan gruplar arasında kanama bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,315$). Kanaması olan gruptaki hastaların üçünde (%12,5), kanaması olmayan hastaların birinde (%2,7) birinci gün aPTT uzaması vardı. aPTT uzaması olan ve olmayan gruplar arasında kanama bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,290$). Kanaması olan gruptaki yedi (%29,2) hastada, kanaması olmayan üç (%8,1) hastada birinci gün fibrinojen düşüklüğü mevcuttu. Birinci gün fibrinojen düşüklüğü olan grupta kanama oranı %70 idi. Birinci gün fibrinojen düşüklüğü olan ve olmayan gruplar arasında kanama bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,040$).

Kanaması olan hastaların 22'sinde (%91,7), kanaması olmayan hastaların 25'inde (%67,6) başlangıçta hemostatik bozukluk mevcuttu. Başlangıç hemostatik bozukluk olan ve olmayan gruplar arasında kanama bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,029$). Tablo 4.2.'de her iki grup arasındaki başlangıç hemostatik parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.2. Kanaması olan ve olmayan grupların başlangıç hemostatik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kanaması Olan Grup (n=24)	Kanaması Olmayan Grup (n=37)	p
PLT düşüklüğü (n, %)	1 (4,2)	4 (10,8)	0,640**
PT uzaması (n, %)	6 (25,0)	5 (13,5)	0,315**
1. gün aPTT uzaması (n, %)	3 (12,5)	1 (2,7)	0,290**
1. gün fibrinojen düşüklüğü (n, %)	7 (29,2)	3 (8,1)	0,040**
1. gün hemostatik bozukluk (n, %)	22 (91,7)	25 (67,6)	0,029*

*Ki-Kare Testi, **Fisher's Exact Testi

PLT: Platelet, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Kanaması olan gruptaki hastaların birinde (%4,2), kanaması olmayan gruptaki hastaların dördünde (%10,8) trombositopeni gözlemlendi. Trombositopenisi olan ve olmayan gruplar arasında kanama bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,640).

Hastaların birinci gün PLT ortancası $247 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($123-371 \times 10^3/\mu\text{L}$), ikinci gün PLT ortancası $210 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($87-337 \times 10^3/\mu\text{L}$), üçüncü gün PLT ortancası $178 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir ($64-334 \times 10^3/\mu\text{L}$). Bakılan PLT değerlerinde günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Birinci gün PLT değeri ikinci ve üçüncü güne göre anlamlı derecede yüksek, ikinci gün PLT değeri de üçüncü güne göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Hastaların birinci gün PT ortancası 15,3 sn (12,1-40,5 sn), ikinci gün PT ortancası 14,1 sn (10,8-18,6 sn) ve üçüncü gün PT ortancası 12,2 sn (9,8-15,8 sn) idi. Hastaların PT değerlerinde günler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı

($p<0,001$). Birinci gün PT değerleri ikinci ve üçüncü günden, ikinci gündeki PT değeri üçüncü günden anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Hastaların birinci gün INR ortancası 1,3 (1,0-3,5), ikinci gün INR ortancası 1,1 (0,9-1,6), üçüncü gün INR ortancası 1,0 (0,8-1,3) idi. Birinci gün INR değerleri ikinci ve üçüncü günden, ikinci gündeki INR değeri üçüncü günden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

Hastaların birinci gün fibrinojen ortancası 138,0 mg/dl (41,8-340,0 mg/dl), ikinci gün fibrinojen ortancası 168,0 mg/dl (53,0-411,0 mg/dl), üçüncü gün fibrinojen ortancası 241,0 mg/dl'ydı (50,0-533,0 mg/dl). Günler arasında fibrinojen değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,001$). Birinci gün fibrinojen değerleri ikinci ve üçüncü günden, ikinci gündeki fibrinojen değeri üçüncü günden anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). Tablo 4.3.'te hastaların birinci gün, ikinci gün ve üçüncü gün koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması sunuldu.

Tablo 4.3. Tüm hastaların kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Ortanca (Min-Max)	p*
1. gün trombosit (μ L)	247000 (123000-371000)	<0,001
2. gün trombosit (μ L)	210000 (87000-337000)	
3. gün trombosit (μ L)	178000 (64000-334000)	
1. gün PT (sn)	15,3 (12,1-40,5)	<0,001
2. gün PT (sn)	14,1 (10,8-18,6)	
3. gün PT (sn)	12,2 (9,8-15,8)	
1. gün aPTT (sn)	33,0 (20,0-77,5)	0,005
2. gün aPTT (sn)	33,1 (20,9-47,8)	
3. gün aPTT (sn)	33,9 (19,5-50,1)	
1. gün INR	1,3 (1,0-3,5)	<0,001
2. gün INR	1,1 (0,9-1,6)	
3. gün INR	1,0 (0,8-1,3)	
1. gün fibrinojen (mg/dl)	138,0 (41,8-340,0)	<0,001
2. gün fibrinojen (mg/dl)	168,0 (53,0-411,0)	
3. gün fibrinojen (mg/dl)	241,0 (50,0-533,0)	

*Friedman Testi

PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel trombosplastin zamanı, INR: International Normalized Ratio

Tedavi sürecinde TDP ve kriyopresipitat almayan hastaların koagülasyon parametreleri karşılaştırıldığında; hastaların birinci gün PLT ortalaması $238.000 \pm 57261,1/\mu\text{L}$, ikinci gün PLT ortalaması $216.000 \pm 60774,0/\mu\text{L}$, üçüncü gün PLT ortalaması $194.000 \pm 58331,4/\mu\text{L}$ idi. Bakılan PLT değerlerinde günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Birinci gün PLT değeri ikinci günden ($p = 0,011$) ve üçüncü günden ($p < 0,001$), ikinci gün PLT değeri de üçüncü güne göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p = 0,004$).

Taze donuş plazma ve kriyopresipitat almayan hastaların birinci gün PT ortalaması $15,2 \pm 1,7$ sn, ikinci gün PT ortalaması $13,8 \pm 1,5$ sn, üçüncü gün PT ortalaması $12,3 \pm 1,4$ sn idi. Bu hastalarda da PT değerlerinde günler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Birinci gün PT değerlerinin ikinci ve üçüncü günden, ikinci gündeki PT değerlerinin üçüncü günden anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Aynı hastaların birinci gün aPTT ortalaması $32,5 \pm 6,1$ sn, ikinci gün aPTT ortalaması $32,0 \pm 4,4$ sn, üçüncü gün aPTT ortalaması $34,0 \pm 4,2$ sn'ydı. aPTT değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,002$). Birinci gün aPTT değeri üçüncü günden ($p = 0,004$), ikinci gün aPTT değeri üçüncü gün aPTT değerinden anlamlı derecede düşüktü ($p = 0,001$). Bu hastaların birinci gün INR ortalaması $1,3 \pm 0,2$, ikinci gün INR ortalaması $1,2 \pm 0,1$, üçüncü gün INR ortalaması $1,0 \pm 0,1$ 'di. Günler arasında INR değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,001$). Birinci gün INR değerleri ikinci ve üçüncü günden, ikinci gündeki INR değeri üçüncü günden anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Aynı hastaların birinci gün fibrinojen ortalaması $148,6 \pm 50,1$ mg/dl, ikinci gün fibrinojen ortalaması $177,6 \pm 54,9$ mg/dl, üçüncü gün fibrinojen ortalaması $260,8 \pm 103,2$ mg/dl'ydı. Günler arasında fibrinojen değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,001$). Birinci gün fibrinojen değerleri ikinci ve üçüncü günden, ikinci gündeki fibrinojen değeri üçüncü günden anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$). Tablo 4.4.'te TDP ve kriyopresipitat almayan hastaların koagülasyon parametreleri karşılaştırıldı.

Tablo 4.4. TDP ve kriyopresipitat almayan hastaların koagülasyon parametrelerinin günlere göre karşılaştırılması

	Ortalama±SS	p*
1. gün trombosit (µL)	238733,3±57261,1	<0,001
2. gün trombosit (µL)	216288,9±60774,0	
3. gün trombosit (µL)	194111,1±58331,4	
1. gün PT (sn)	15,2±1,7	<0,001
2. gün PT (sn)	13,8±1,5	
3. gün PT (sn)	12,3±1,4	
1. gün aPTT (sn)	32,5±6,1	0,002
2. gün aPTT (sn)	32,0±4,4	
3. gün aPTT (sn)	34,0±4,2	
1. gün INR	1,3±0,2	<0,001
2. gün INR	1,2±0,1	
3. gün INR	1,0±0,1	
1. gün fibrinojen (mg/dl)	148,6±50,1	<0,001
2. gün fibrinojen (mg/dl)	177,6±54,9	
3. gün fibrinojen (mg/dl)	260,8±103,2	

*Friedman Testi

PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International Normalized Ratio, TDP: Taze donmuş plazma

Kanaması olan gruptan 13 (%54,2) hastaya, kanaması olmayan gruptan 10 (%27) hastaya herhangi bir kan ürünü ile transfüzyon uygulandığı görüldü (p=0,062). Kanaması olan grupta eritrosit süspansiyonu alan sekiz (%33,3) hasta, kanaması olmayan grupta ise dört (%10,8) hasta vardı. Kanaması olan grupta eritrosit süspansiyonu alma oranının yüksek olduğu görüldü. Kanaması olan grupta 10 (%41,7) hastaya, kanaması olmayan grupta beş (%13,5) hastaya TDP verildiği görüldü. Kanaması olan hasta grubuna TDP verilme oranı daha yüksek bulundu. Kanaması olan gruptaki hastaların üçü (%12,5), kanaması olmayan gruptaki hastaların biri (%2,7) kriyopresipitat aldı (p=0,290). Kanaması olan gruptan iki (%8,3) hastanın, kanaması olmayan gruptan da iki (%5,4) hastanın trombosit süspansiyonu aldığı görüldü

(p=0,643). Hastaların gruplarına göre kan ürünü transfüzyon bilgileri Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kanaması olan ve olmayan hastaların transfüzyon bilgileri

	Kanaması Olan Grup (n=24)	Kanaması Olmayan Grup (n=37)	p
Transfüzyon (n, % Alan)	13 (54,2)	10 (27,0)	0,062*
TDP (n, % Alan)	10 (41,7)	5 (13,5)	0,029*
ES (n, % Alan)	8 (33,3)	4 (10,8)	0,047**
Kriyopresipitat (n, % Alan)	3 (12,5)	1 (2,7)	0,290**
Trombosit (n, % Alan)	2 (8,3)	2 (5,4)	0,643**

*Ki-Kare Testi, **Fisher's Exact Testi

TDP: Taze donmuş plazma, ES: Eritrosit süspansiyonu

Kanaması olan gruptaki hastaların altısı (%25), kanaması olmayan gruptaki hastaların dokuzu (%24,3) nöbet geçirdi (p=1,000). Kanaması olan grupta 17 (%70,8) hastaya, kanaması olmayan gruptan ise 21 (%56,8) hastaya antiepileptik ilaç başlandı (p=0,402). Antiepileptik tedavi alan ve kanaması olan grupta altı hastada, kanaması olmayan grupta ise dokuz hastada klinik nöbet görüldü. Hastaların gruplarına göre nöbet öyküsü ve antiepileptik ilaç kullanımı Tablo 4.6.'da gösterildi. Diğer taraftan hastalarımızın 50'sinde (%82) hipotermi sürecinde bradikardi gözlemlendi.

Tablo 4.6. Hastaların nöbet öyküsü ve antiepileptik ilaç kullanımına göre değerlendirilmesi

	Kanaması olan grup	Kanaması olmayan grup	p
Nöbet geçirme (n, % Evet)	6 (25,0)	9 (24,3)	1,000*
Antiepileptik ilaç kullanımı (n, % Evet)	17 (70,8)	21 (56,8)	0,402*

*Ki-Kare Testi

5. TARTIŞMA

Hipoksik iskemik ensefalopati, asfiksili bebeklerde gelişebilen, zayıf kas tonusu, yetersiz bağımsız solunum yeteneği, bilinç anormallikleri ve nöbetler ile karakterize bir sendromdur. Ensefalopatinin şiddeti asfiksini derecesine göre değişebilir ve çoklu organ disfonksiyonu eşlik edebilir (49, 50).

Hipoksik iskemik ensefalopati, klinik bulgulara göre Sarnat&Sarnat sınıflaması ile Evre 1 (hafif), Evre 2 (orta) ve Evre 3 (ağır) olarak değerlendirilir. Araştırmamıza dahil edilen hastaların tümü Evre 2 ve Evre 3 HİE idi. Evre 2 ve 3 HİE için terapötik hipotermi, günümüzde sağ kalımı önemli ölçüde artıran ve kalıcı sekeli azalttığı bilinen başlıca nöroprotektif tedavidir (51, 52).

Neonatal ensefalopati insidansı 1000 canlı doğumda 3,0 iken, HİE'nin insidansı 1000 canlı doğumda 1,5 olarak bildirilmektedir (53). HİE, gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-8 oranında görülür (54). Perinatal asfiksi, yıllık 4 milyon global yenidoğan ölümünün %23'ünden sorumludur (55). Çalışmamıza HİE tanısı alan 67 hasta ile başlandı, 6 hastanın hipotermi tedavisi çeşitli sebeplerle tamamlanamadı ve takip sürecinde 3 hasta kaybedildi. Hipotermi tedavisi tamamlanmadan durdurulan birinci hastamızın hayatı tehdit eden İKK olması nedeni ile hipotermi tedavisi durdurularak beyin cerrahisi olan bir merkeze sevk edildi. İkinci hastamızın pulmoner ve gastrointestinal sistem (GİS) kanaması olması ve pulmoner hipertansiyon gelişmesi üzerine, hipotermi tedavisi ilk 24 saat içinde sonlandırıldı. Üçüncü hastanın pulmoner hipertansiyon gelişmesi üzerine hipotermi tedavisi 60. saatinde sonlandırılarak yüksek frekanslı osilasyonlu ventilasyona (HFOV) alındı. Dördüncü, beşinci ve altıncı hastalarda da ciddi pulmoner hipertansiyon gelişmesi üzerine hipotermiye ara verildi, HFOV'a alındılar ve takiplerinde bu 3 hastamız da exitus oldu.

Yapılan çalışmalarda HİE etyolojisinde en sık yer alan nedenler arasında plasenta dekolmanı, uterin rüptür ve umbilikal kord prolapsusu olduğu görülmektedir (54). Shankaran ve ark. çalışmasında en sık sebep fetal kalp hızı deselerasyonu (%73), ikinci olarak da kordon prolapsusu (%23) saptanmıştır (56). Parker ve ark. araştırmasında en sık koryoamniyonit (%40) görülmüştür (57). Pakvasa ve ark. yaptığı çalışmada ise en sık gebelik komplikasyonu plasenta dekolmanı (%23) idi. Bizim

çalışmamızda da HİE tanılı hastalarda perinatal öykülerine baktığımızda gebelik komplikasyon öyküsünün %27,9 oranında olduğu görüldü ve en sık neden olarak kordon dolanması (%11) saptandı. Çalışmamız 32 (%52) erkek, 29 (%48) kız hastadan oluşmaktadır. Kanaması olan grubun %66,7'si, kanamayan grubun ise %43,2'si erkekti. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da erkek bebeklerde kanamanın daha fazla olduğunu saptadık. Nadkarni ve ark. yaptığı çalışmada asfiksi ve trombositopeni insidansı erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (58). Aly ile ark. yaptığı çalışmada ve Bekedam ile ark. yaptığı çalışmada da erkek bebeklerde perinatal asfiksi riskinin arttığı belirtilmiştir (44, 59).

Asfiktik bebeklerde trombositopeni yaygın görülmektedir ve trombosit yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir (60). Castle ve ark. çalışmasında yenidoğanlarda trombosit infüzyonundan sonra başlangıçta trombosit sayısında artış olduğu ancak infüzyondan 24-48 saat sonra trombosit sayısının infüzyon öncesi seviyelere gerilediği belirtilmiştir (42). Böylece trombositlerin artan yıkımı asfikside trombositopeninin en önemli mekanizması olarak tanımlanmıştır (40). Christensen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada trombositopeni, asfiksili yenidoğanların %31'inde (117/375) ve asfiksi olmayan kontrollerin %5'inde geliştiği görülmüştür (61). Castle ve ark. yaptığı çalışmada, şiddetli hipoksinin erişkin ve yenidoğan tavşanlardan oluşan iki grupta da trombosit ömrünü azalttığı ve bunun yüksek oranda dalak ve karaciğerde sekestrasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (62). Asfiksi dışında terapötik hipoterminin, trombosit sayısını azalttığı ve fonksiyon bozukluğuna neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde terapötik hipotermi alan yenidoğanlarda bildirilen trombositopeni insidansı %3 ile %65 arasında değişmektedir (56, 63-65). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak trombositopeni insidansı %37 olarak görüldü.

Boutaybi ve ark. yaptığı bir çalışmada 100 yenidoğan perinatal asfiksi nedeni ile araştırılmış ve hipotermi tedavisi alan 54 hasta hipotermi grubunu, terapötik hipotermi uygulamasının öncesinde doğan 46 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Trombositopeni insidansı hipotermi grubunda (%80), kontrol grubuna (%59) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (66). Bununla birlikte 2013 yılında yayımlanan Cochrane meta-analizinde, tüm vücut soğutmasını kullanan 5 araştırma

(Eicher 2005; NICHD Çalışması 2005; TOBY Çalışması 2009; neo.nEURO Çalışması 2010; Zhou 2010; ICE Çalışması 2011), terapötik hipoterminin perinatal asfiksili yenidoğanlarda trombositopeni üzerinde önemli bir etki göstermediğini bildirmiştir (13). Çalışmamızda trombosit değerlerinde günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Birinci gün PLT değeri ikinci ve üçüncü güne göre anlamlı derecede yüksek, ikinci gün PLT değeri de üçüncü güne göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0,001$). Hem perinatal asfiksinin hem de terapötik hipoterminin trombositopeni yan etkisi bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastaların tamamı hipotermi alan asfiksili yenidoğanlardan oluşmaktadır. HİE tanısı alan hastalarda terapötik hipotermi uygulanması gereken bir tedavidir. Bu nedenle hipotermi ile asfiksinin trombositopeni üzerindeki etkisi ancak birlikte tartışılabilir. Bununla beraber ikinci ve üçüncü günlerde trombosit sayısının kademeli düşüşü hipotermi tedavisinin trombositopeni etkisini destekleyici bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Boutaybi'nin çalışmasında hipotermi grubunda artmış trombositopeni oranına rağmen, İKK riskinde artış tespit edilmemiştir (66). Yayımlanan diğer literatürlere baktığımızda trombositopeni ile majör İKK arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (62, 73) Çalışmamızda İKK saptanan 19 hastanın sadece 8'inde trombositopeni bulunmaktaydı, trombositopeni ile İKK arasında ilişki bulunmadı.

Düşük pH ve hipotermi, orta ve ağır şiddetli HİE'li hastalar için normal trombosit sayısına rağmen trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olarak kanama riskini etkileyebilir. Pakvasa ve ark. çalışmasında kanaması olan hastaların çoğunda PLT sayısı $> 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da kanaması olan grupta belirgin trombositopeni görülmedi (%4,2). Trombosit fonksiyon testleri hastanemizde çalışılmadığı için bu konuda net bir şey söyleyememekle birlikte çalışmamızdaki bu sonuç, bu grup hastalarda görülen kanamanın trombosit fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabileceğini desteklemektedir.

Koagülopati, perinatal hipoksik iskemik bir hasar sonrasında gelişebilir ve aPTT, PT ve fibrinojen anormalliklerini içerir (67). Asfiksi, hipoksi ve iskeminin şiddetiyle orantılı olarak pıhtılaşma sürecini bozar (60).

Öncel ve ark. tarafından 2013 yılında yayımlanan, 17 perinatal asfiksili ve 15 sağlıklı yenidoğan ile yapılan çalışmada perinatal asfiksi grubunda birinci gün trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük, PT, INR ve aPTT ortalamaları ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hipotermi sonrası bakılan PT, INR ve aPTT değerlerinde gerileme, fibrinojen değerinde ise yükselme saptanmıştır (14). Karlsson ve ark. çalışmasında asfiksili yenidoğanlarda INR'nin, normal kontrol grubuna göre birinci ve ikinci gün yüksek olduğu üçüncü gün ise normale döndüğünü açıklamışlardır (68). Çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak birinci gün PT ve INR'nin yüksek, fibrinojen değerinin düşük olduğu görüldü. İkinci ve üçüncü günlerde PT ve INR'nin azalması ve fibrinojenin artması ise bize koagülopatinin asfiksi ile ilişkisini desteklemekle birlikte, hipotermi tedavisinin hemostaz üzerine negatif bir etkisinin olmadığını düşündürdü.

Öncel ve arkadaşları çalışmalarında hipotermimin hemostatik bozukluğu ağırlaştırmaktan ziyade, klinik tabloyu iyileştirebileceğini ve tedavi için güvenli bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir (14). Yine Cochrane meta-analizinde tüm vücut soğutma kullanan 6 çalışmada da (Shankaran 2002; Eicher 2005; NICHD 2005; TOBY Çalışması 2009; neo.nEURO Çalışması 2010; ICE Çalışması 2011) hipotermimin koagülopati üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (13). Çalışmamızda koagülasyon parametrelerinin TDP ve kriyopresipitat alan hastalar hariç tutularak yapılan istatistiksel incelmesinde PT ve INR'de birinci güne göre kademeli düşüş olduğu, fibrinojen değerinde ise artış olduğu saptandı. ($p<0,001$). Başlangıçta görülen hemostatik disfonksiyonun ilerleyen günlerde normalleşmesi asfiksi ile gelişen koagülopatinin hipotermiden ciddi şekilde etkilenmediğini düşündürmektedir. Elbette bu sonucun doğrulanması için daha kapsamlı ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Forman ve ark. 2014 yılında yayımlanan çalışmasında 76 HİE tanılı bebek değerlendirilmiştir. 41 hastada gastrointestinal kanama ($n=19$), pulmoner kanama ($n=18$), İKK ($n=13$), hematüri ($n=11$) ve diğer ($n=1$) bölgelerde kanama saptanmıştır. Temel özelliklerde kanayan ve kanamayan gruplar arasında belirgin fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da kanayan ve kanamayan gruplar arasında

demografik veriler açısından anlamlı bir fark bulunmadı. 24 hastamızda İKK (%79,1), hematüri (%8,3), pulmoner kanama (%4,1) ve diğer (%20,8) kanamalar saptandı.

Orta ve ağır şiddetli HİE'li yenidoğanlarda hemostatik disfonksiyon oldukça yaygın görülmektedir. Pakvasa ve ark. 2016 yılında yayımlanan çalışmasında değerlendirilen 98 yenidoğanın başlangıç hemostatik disfonksiyon prevalansı %69 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kanaması olan hastaların %91,7'sinde, kanaması olmayan hastaların %67,6'sında birinci gün hemostatik bozukluk mevcuttu. Pakvasa'nın çalışmasında 27 hastanın kanaması olmuş, 56 hasta en az bir kan ürünü transfüzyonu almıştır. En sık TDP (%71) transfüzyonda kullanılmıştır. Kanaması olan yenidoğanların başlangıç aPTT, PT, INR değerleri kanaması olmayan yenidoğanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Başlangıç fibrinojen ve trombosit değerleri ise kanaması olan grupta daha düşük saptanmıştır. Kanaması olan hastalarda en sık pulmoner, üst gastrointestinal sistem ve umbilikal bölgelerde kanama saptanmıştır (69). Forman'ın çalışmasında da kanayan gruptaki hastaların başlangıç ve maksimum aPTT ve INR değerleri kanamayan gruba göre daha uzun, minimum fibrinojen ve trombosit değerleri daha düşük bulunmuştur (10). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak başlangıç hemostatik bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında kanama açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0,029$). Kanaması olan grubun %91'inde birinci gün hemostatik bozukluk olduğu görüldü. Başlangıç fibrinojen değeri bizim çalışmamızda da kanaması olan grupta anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,040$). Bulgularımız başlangıçtaki düşük fibrinojenin kanama ile ilişkisini desteklemektedir. Çalışmamızda da kan transfüzyon ürünlerinden en sık TDP (%24) kullanıldığı görüldü.

Michniewicz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HİE tanısı alan 57 hasta terapötik hipotermi öncesinde değerlendirilmiş ve hastalar Sarnat sınıflamasına göre Evre 2 ve Evre 3 olarak iki gruba ayrılmıştır. Koagülopati, sırasıyla 23/27 (%85,1) ve 29/30 (%96,6) insidans oranıyla hem Evre 2 hem de Evre 3 HİE'de en sık gözlenen komplikasyon olmuştur. Koagülasyon parametrelerinin her iki grupta benzer şekilde etkilendiği görülürken, Evre 3 HİE'lerde Evre 2 HİE'lere göre daha yüksek trombositopeni insidansı saptanmıştır (49). Eicher ve ark. yaptığı çalışmada trombositopeni ve koagülopatinin hipotermi grubunda normotermi grubuna göre daha

sık görüldüğü, bununla birlikte koagülopatinin klinik belirtilerine nadiren rastlandığı saptanmıştır (65).

Bradikardi, hipoterminin bilinen en sık komplikasyonlarından biridir (65). Azzopardi ve ark. tarafından doğum asfiksisi klinik özelliklerine sahip 16 yenidoğandan 10 tanesine hipotermi tedavisi verilmiş ve bu 10 hastanın hipotermi süresince bradikardisi olduğu gözlenmiştir (70). Eicher ve ark. tarafından 65 yenidoğan ile yapılan çalışmada 32 hastaya hipotermi uygulanmış ve bradikardi (kalp hızı <80/dk) hipotermi grubunda anlamlı olarak daha yaygın saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda da 50 (%82) hastamızın hipotermi sürecinde bradikardisi görüldü. Tedavi bitiminde vücut sıcaklığının normale dönmesi ile bradikardinin gerilediği saptandı.

Çalışmamızda kanaması olmayan ancak trombosit süspansiyonu alan iki hastamız vardı Bunlardan birinin başlangıçta INR (1,33) uzaması ve fibrinojen düşüklüğü mevcuttu, diğer hastamızın ise koagülasyon parametreleri normal aralıkta görüldü. Hastalarımızın transfüzyon uygulanan trombosit değerleri $64 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve $74 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Kanaması olmayan gruptaki TDP alan hastalarımızın ortalama INR değeri 1,79 olarak bulundu.

Hipotermi alan hastalarda koagülasyon parametrelerinden hangisi/hangilerinin ve hangi değerlerin kanamayı öngördüğü belirsizdir. Bununla birlikte, HİE'de transfüzyon tedavilerinin yalnızca klinik kanama olduktan sonra replasman tedavisi verilmesine yönelik yaklaşıma karşı, standart koagülasyon testlerinin normalleştirilmesinin hedeflenmesinin gerekip gerekmediği net değildir (10). Asfiksili bebeklerde trombosit replasmanı ile ilgili yapılan bir çalışmada aktif kanaması olmayan hastaların PLT sayısı $20-30 \times 10^3/\mu\text{L}$ altına düşene kadar profilaktik trombosit transfüzyonun gerekli olmadığını belirtmişlerdir (71). Forman ve arkadaşları trombositleri $<130 \times 10^3/\mu\text{L}$, fibrinojeni 1,5 g/L'nin altında ve INR değeri >2 olan HİE'li bebeklerde klinik olarak anlamlı kanama insidansının daha yüksek olduğunu, transfüzyon stratejilerinde yol gösterici olabileceğini vurgulamışlardır (10).

Biz de alışmamızda HİE'li hastalarda klinik kanamayı önlemek için transfüzyon tedavilerine yönelik algoritmalara ve koagölasyon parametreleri ile ilgili eşik değerlere ihtiyaç olduğu yorumuna vardık.

Çalışmamızın kısıtlı yanı hastalarımızdan sadece 10 tanesi hastanemizde doğmuş olup, diğer hastalar sevk ile kabul edilmiştir. Bu nedenle hastaların perinatal, postnatal bilgileri ile gebelik komplikasyonları ile ilgili bilgiler sevk belgelerindeki kısıtlı verilere bağlıdır. Trombositopeni etyolojisini aydınlatabilmemiz için gereken trombosit fonksiyon testlerinin hastanemizde çalışılamaması da çalışmamızın kısıtlı yönlerinden biridir.

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda hipotermi tedavisinin koagölasyon parametrelerine etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda, hipotermi tedavisinin koagölasyonu ciddi şekilde etkilemediği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla terapötik hipotermi'nin güvenli bir tedavi seçeneği olduğu görölmektedir. Elbette bu sonucun doğrulanması için daha kapsamlı ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 15.03.2021-15.03.2022 tarihleri arasında takip edilen, HİE tanılı ve terapötik hipotermi uygulanan 61 yenidoğan prospektif olarak değerlendirildi.

- Hastalarımızın %66,7'si erkek, %43,2'si kız bebeklerden oluşmaktaydı.
- Gebelik haftasına göre hastaların %4'ü $\leq 36^{7/7}$ hafta, %13'ü $37^{0/7}$ - $37^{7/7}$ hafta, %62'si $38^{1/7}$ - $39^{7/7}$ hafta ve %19'u $>40^{0/7}$ hafta arasında; %59'u NSVY, %41'i C/S ile doğmuştu.
- Hastaların %39'unda kanama varken, %61'inde kanama gözlenmedi. Hastalar kanayan ve kanamayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı.
- Kanaması olan gruptaki hastaların ortalama doğum ağırlığı $3239,8 \pm 415,7$ gr, kanaması olmayan gruptaki hastaların ise $3200,8 \pm 373,0$ gr idi.
- Kanaması olan gruptaki hastaların doğum sonrası ilk 1 saat içinde bakılan kan gazı pH değeri ortalaması $6,9 \pm 0,2$, kanaması olmayan gruptaki hastaların ortalaması $7,0 \pm 0,1$ 'di.
- Kanaması olan gruptaki hastaların kan gazında Be değeri ortalaması $-16,0 \pm 5,7$ mmol/L, kanaması olmayan gruptaki hastaların ortalaması $-14,9 \pm 4,4$ mmol/L idi.
- Olguların annelerinde prenatal hastalıklardan en sık gestasyonel diyabetes mellitus saptandı.
- Gebelikte komplikasyon öyküsü %27,9 hastada mevcuttu ve en sık kordon dolanması öyküsü vardı.
- Kanaması olan grubun %83,3'ü, kanaması olmayan grubun ise %73'ü transportta hipotermi aldı.
- Kanaması olan gruptaki hastaların %25'inde, kanaması olmayan gruptaki hastaların %24,3'ünde nöbet gözlemlendi.
- Kanaması olan 24 hastanın %79,1'inde İKK, %8,3'ünde hematüri, %4,1'inde pulmoner kanama, %20,8'inde diğer kanamalar tespit edildi. İKK'lar beyin MR görüntülemesi ile saptandı.

- Kanaması olan hastaların %91,7'sinde, kanaması olmayan hastaların %67,6'sında birinci gün hemostatik bozukluk vardı.
- Kanaması olan ve olmayan gruplar arasında başlangıç trombosit değerlerine (p=0,465), aPTT değerlerine (p=0,232), INR değerlerine (p=0,298), PT değerlerine (p=0,268) ve fibrinojen değerlerine (p=0,089) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- Başlangıç fibrinojen düşüklüğü olan ve olmayan gruplar arasında kanama bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,040).
- Başlangıç hemostatik bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında kanama açısından anlamlı fark izlendi (p=0,029).
- Hastaların PLT, PT ve INR değerlerinde günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). 1. gün PLT, PT, INR değeri 2. ve 3. güne göre anlamlı derecede yüksek, 2. gün PLT, PT, INR değeri de 3. güne göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- Günler arasında bakılan aPTT değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). 2. gün aPTT değeri 3. gün aPTT değerinden anlamlı derecede düşüktü (p=0,001).
- 1. gün fibrinojen değerleri 2. ve 3. günden, 2. gündeki fibrinojen değeri 3. günden anlamlı derecede düşüktü (p<0,001).
- Kanaması olan gruptaki hastaların %54,2'sinin, kanaması olmayan gruptaki hastaların %27'sinin herhangi bir kan ürünü transfüzyonu aldığı görüldü.
- Kanaması olan gruptan 10 hastaya, kanaması olmayan gruptan ise 5 hastaya TDP verildiği, hastaların en çok TDP gereksinimi olduğu saptandı.
- TDP ve kriyopresipitat almayan hastaların, PLT, PT ve INR değerlerinde günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). 1. gün değerleri 2. günden ve 3. günden anlamlı derecede yüksek, 2. gün değerleri de 3. güne göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- TDP ve kriyopresipitat almayan hastaların 1. gün aPTT değeri 3. günden (p=0,004), 2. gün aPTT değeri 3. gün aPTT değerinden anlamlı derecede düşüktü (p=0,001). aPTT değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).

- TDP ve kriyopresipitat almayan hastaların günler arasında fibrinojen değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$). 1. gün fibrinojen değerleri 2. ve 3. günden, 2. gündeki fibrinojen değeri 3. günden anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$).
- 1. gün bakılan PT ve INR değerinin yüksek, fibrinojen değerinin düşük olduğu görüldü. 2. ve 3. günlerde PT ve INR'nin azalması ve fibrinojenin artması bize koagülopatinin asfiksi ile ilişkisini desteklemekle birlikte, hipotermi tedavisinin hemostaza etkisiz olduğunu düşündürdü.
- Başlangıçta görülen hemostatik disfonksiyonun sonraki günlerde normalleşmesi, asfiksi ile gelişen koagülopatinin hipotermiden ciddi şekilde etkilenmediğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Groenendaal F, Vries LSd. Hypoxic–Ischemic Encephalopathy Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. . Eleventh Edition ed2020. p. 989-1014.
2. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. 2014;371(2):140-9.
3. Ensefalopati TNDHİ, Grubu ÇJÇSvHD. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. 2008;51(3):123-29.
4. Chau V, Ferriero DM, Miller SP. Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Term Newborn. Swaiman's Pediatric Neurology. Sixth Edition ed2017. p. e331-e48.
5. Okumuş N. Yenidoğanın Nörolojik Sorunları 1: Perinatal Asfiksi ve Hipoksik İskemik Ensefalopati. Pediatri - Sami Ulus2021. p. 293-300.
6. Pfister RH, Soll RF. Hypothermia for the treatment of infants with hypoxic–ischemic encephalopathy. Journal of Perinatology. 2010;30(1):S82-S7.
7. Juul SE, Fleiss B, Mcadams RM, Gressens P. Neuroprotection Strategies for the Newborn. Avery's Diseases of the Newborn. Tenth Edition ed2018. p. 910-21.
8. Kumral A. Hipoksik İskemik Ensefalopati. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. Yenidoğan Hastalıkları2018. p. 1290-5.
9. Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GDJO, et al. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. 2002;99(5):688-91.
10. Forman KR, Diab Y, Wong ECC, Baumgart S, Luban NLC, Massaro AN. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study. BMC Pediatrics. 2014;14(1):277.
11. Christensen RD, Sheffield MJ, Lambert DK, Baer VLJN. Effect of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy on platelet function. 2012;101(2):91-4.
12. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe III DM, Hoffman MJJoT, Surgery AC. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. 2004;56(6):1221-8.
13. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PGJCdosr. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. 2013(1).
14. Oncel MY, Erdeve O, Calisici E, Oguz SS, Canpolat FE, Uras N, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxic newborns. 2013;30(3):246-52.
15. Robertson NJ, Groenendaal F. Hypoxic–ischaemic brain injury. Rennie and Robertson’s Textbook of Neonatology. 5th edition ed2012. p. 1065-223.
16. Executive Summary: Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. 2014;123(4):896-901.

17. Thomas CW, Merhar SL. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Nelson Textbook of Pediatrics 2020. p. 913-25.
18. Akar M, Aydemir Ö, Oğuz ŞS, Erdeve Ö, Aydemir C, Gökmen T, et al. Evaluation of whole body hypothermia on term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. 2017;46(4):286-91.
19. Inder TE, Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. Volpe's Neurology of the Newborn. Sixth Edition ed 2018. p. 510-63.
20. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Mental retardation and developmental disabilities research reviews. 2001;7(1):56-64.
21. Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG. Perinatal Asfiksi Lange Neonatoloji 2017. p. 805-14.
22. AKISÜ PDM, KUMRAL PDA, CANPOLAT DDFE. Neonatal Ensefalopati Tanı Ve Tedavi Rehberi, Türk Neonatoloji Derneği. 2018:1-32.
23. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta C, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. 2020;120(2):277-88.
24. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. 1998;317(7172):1554-8.
25. McAdams RM, Traudt CM. Brain Injury in the Term Infant. Avery's Diseases of the Newborn. Tenth Edition ed 2018. p. 897-909.
26. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Wusthoff CJ. The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. Pediatric Research. 2020;88(6):824-5.
27. Sarnat HB, Sarnat MSJAon. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. 1976;33(10):696-705.
28. Thompson C, Puterman A, Linley L, Hann F, Van der Elst C, Molteno C, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. 1997;86(7):757-61.
29. Chao CP, Zaleski CG, Patton ACJR. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. 2006;26(suppl_1):S159-S72.
30. Neil JJ, Volpe JJ. Encephalopathy of Prematurity: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. Volpe's Neurology of the Newborn. Sixth Edition ed 2018. p. 425-57.
31. Alzaga AG, Cerdan M, Varon JJR. Therapeutic hypothermia. 2006;70(3):369-80.
32. Wassink G, Gunn E, Drury P, Bennet L, Gunn A. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. 2014;8.
33. Alonso-Alconada D, Álvarez A, Arteaga O, Martínez-Ibargüen A, Hilario EJJoms. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. 2013;14(5):9379-95.
34. Gonzalez FF, Fang A, Ferriero DMJPr. Is Erythropoietin the Answer?: Commentary on the article by Fan et al. on page 56. 2011;69(1):2-3.

35. Meloni BP, Knuckey NWJJoPM. Magnesium may provide further benefit to hypothermia following perinatal asphyxia encephalopathy. 2015;43(1):125-6.
36. Fang M, Jiang H, Ye L, Cai C, Hu Y, Pan S, et al. Metformin treatment after the hypoxia-ischemia attenuates brain injury in newborn rats. 2017;8(43):75308.
37. Wasielewski B, Jensen A, Roth-Härer A, Dermietzel R, Meier CJBr. Neuroglial activation and Cx43 expression are reduced upon transplantation of human umbilical cord blood cells after perinatal hypoxic-ischemic injury. 2012;1487:39-53.
38. Nakka VP, Gusain A, Mehta SL, Raghubir RJMn. Molecular mechanisms of apoptosis in cerebral ischemia: multiple neuroprotective opportunities. 2008;37(1):7-38.
39. Monagle P, Massicotte P, editors. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2011: Elsevier.
40. Bauman ME, Cheung P-Y, Massicotte MPJTJop. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. 2011;158(2):e35-e9.
41. Nako Y, Tomomasa T, Morikawa AJAP. Plasma thrombomodulin level in newborn infants with and without perinatal asphyxia. 1997;86(1):91-5.
42. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter CJTJop. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. 1986;108(5):749-55.
43. Kosztolányi G, Jobst KJN. Electrokinetic behaviour of cord blood platelets in acidosis: an in vitro study. 1979;35(5-6):255-7.
44. Aly H, Beshlawy AE, Badrawi N, Mohsen L, Mansour E, Ramy N, et al. Thrombopoietin level is increased in the serum of asphyxiated neonates: a prospective controlled study. 2005;25(5):320-4.
45. Ortibus E, editor Early and long-term consequences of intrapartum asphyxia. *International Congress Series*; 2005: Elsevier.
46. Pressler R, Boylan G, Morton M, Binnie C, Rennie JJCn. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. 2001;112(1):31-7.
47. Mitchell L, Goldenberg N, Male C, Kenet G, Monagle P, Nowak-Göttl U, et al. Definition of clinical efficacy and safety outcomes for clinical trials in deep venous thrombosis and pulmonary embolism in children. 2011;9(9):1856-8.
48. MD JDF, Jeffrey M. Lipton MD P, Philip Lanzkowsky MBChB M, ScD (Honoris Causa), FRCP, DCH, FAAP. Hematological reference values. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Seventh Edition ed2022. p. 767-80.
49. Michniewicz B, Al Saad SR, Karbowski LM, Gadzinowski J, Szymankiewicz M, Szpecht DJTH, et al. Organ complications of infants with hypoxic ischemic encephalopathy before therapeutic hypothermia. 2021;11(1):58-63.
50. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJJAoDiC-F, Edition N. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. 2017;102(4):F346-F58.
51. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis PJPR. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. 2005;58(2):385.

52. Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Solimano A, Muns R, Ibarra-Ríos D, Mota-Reyes AJB. Pathophysiology of Perinatal Asphyxia in Humans and Animal Models. 2022;10(2):347.
53. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi NJEhd. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. 2010;86(6):329-38.
54. Douglas-Escobar M, Weiss MDJJP. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. 2015;169(4):397-403.
55. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, lancet LNSSTJT. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? 2005;365(9462):891-900.
56. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. 2005;353(15):1574-84.
57. Parker S-J, Kuzniewicz M, Niki H, Wu YWJTJop. Antenatal and intrapartum risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in a US birth cohort. 2018;203:163-9.
58. Nadkarni J, Patne SK, Kispotta RJJocn. Hypoxia as a predisposing factor for the development of early onset neonatal thrombocytopenia. 2012;1(3):131.
59. Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BW, Buitendijk SE, van der Pal-de KMJAjoo, gynecology. Male predominance in fetal distress during labor. 2002;187(6):1605-7.
60. Isweisi E, Moore CM, Hurley T, Sola-Visner M, McCallion N, Ainle FN, et al., editors. Haematological issues in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2021: Elsevier.
61. Christensen RD, Baer VL, Yaish HMJT. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. 2015;55(1):187-96.
62. Castle V, Coates G, Mitchell LG, O’Brodivich H, Andrew MJT, haemostasis. The effect of hypoxia on platelet survival and site of sequestration in the newborn rabbit. 1988;59(01):045-8.
63. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. 2009;361(14):1349-58.
64. 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. 2011;165(8):692-700.
65. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. 2005;32(1):18-24.
66. Boutaybi N, Razenberg F, Smits-Wintjens V, van Zwet E, Rijken M, Steggerda S, et al. Neonatal thrombocytopenia after perinatal asphyxia treated with hypothermia: a retrospective case control study. 2014;2014.
67. Al Yazidi G, Srour M, Wintermark PJPn. Risk factors for intraventricular hemorrhage in term asphyxiated newborns treated with hypothermia. 2014;50(6):630-5.
68. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh BJAP. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. 2006;95(11):1405-11.

69. Pakvasa MA, Winkler AM, Hamrick SE, Josephson CD, Patel RMJBo. Observational study of haemostatic dysfunction and bleeding in neonates with hypoxic–ischaemic encephalopathy. 2017;7(2):e013787.
70. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards ADJP. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. 2000;106(4):684-94.
71. Roberts IA, Murray NAJCoip. Thrombocytopenia in the newborn. 2003;15(1):17-23.



EKLER

EK-1: HASTA TAKİP FORMU

Hasta adı-soyadı					
Gestasyon yaşı (hafta)					
Cinsiyet (E/K)					
Doğum şekli (CS/NSVY)					
Doğum ağırlığı					
Doğum yeri					
Apgar skoru					
İlk kord kan gazı / ilk 1 saat içinde alınan kan gazı					
Anne yaşı					
Kaçıncı gebelik					
Annede kronik hastalık var mı?					
Gebelikte komplikasyon gelişti mi?					
Transport esnasında pasif hipotermi aldı mı?					
Aeeg değerlendirmesi					
Klinik nöbet var mı?					
Antiepileptik tedavi aldı mı?					
Transfüzyon aldı mı?					
Eritrosit transfüzyonu aldı mı?					
TDP aldı mı?					
Kriyopresipitat aldı mı?					
Trombosit süspansiyonu aldı mı?					
Kanama var mı?					
Kanama yeri (umbilikal,intrakranial,üriner,vs)					
İnotrop desteği alıyor mu?					
	Plt	Pt	Aptt	Inr	Fibrinojen

Hipotermi 1. gün					
Hipotermi 2. gün					
Hipotermi 3. Gün					

Ölçümleri yapan hekim

Adı soyadı :

İmza :

X X X X

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

18/02/2021

Sayı :2020-KAEK-141/108
Protokol No: E-21/02-107
Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

* Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE) Tanısı İle Hipotermi Tedavisi Alan Yenidoğan Olgularımızda Koagulopatinin Değerlendirilmesi'adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru/sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tım sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Can Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı soyadı: Sıla TARKAN
- Doğum yeri ve tarihi:
- Uyuşu: Türkiye Cumhuriyeti
- Medeni durumu:
- İletişim adresi:
- Telefonu:
- Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

- SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2018-2022)
- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2015)
- Tokat Zile Anadolu Öğretmen Lisesi (2004-2008)
- Tokat Zile Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu (2001-2004)
- Tokat Zile Mehmet Akif İlköğretim Okulu (1996-2001)

III- Ünvanları

- Tıp Doktoru (2015)

IV- Mesleki Deneyimi

- T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2018-halen)
- Bursa Keles Devlet hastanesi (2015 Mayıs - 2016 Mart)

V- Bilimsel İlgil Alanları Yayınları:

- Sıla Tarkan, Kübra Özzeybek, Hasibe Gökçe Çınar, Hüsniye Yücel. “Karın ağrısı ve kusma ile gelen hastada santral sinir sistemi patolojisi” 6. Bahar Pediatri Kongresi-2022. Poster bildiri

VI- Diğer Bilgiler

- Neonatal Resüsitasyon Kursu (2019)
- 64. Türkiye Milli Pediatri Derneği Online Kongresi (2020)
- Anne Sütü ve Emzirme Kursu (2021)
- 57. Türk Pediatri Kongresi (2021)
- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (2021)
- 6. Genç Pediatristler Kongresi (2021)
- 1. Doğu Pediatri Kongresi, Pediatrik Elektrokardiyografi Kursu (2021)
- Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Sempozyumu (2022)