

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

**HİPOTERMİ TEDAVİSİ UYGULANAN PERİNATAL ASFİKSİ
HASTALARINDA REJYONEL OKSİMETRE(O₃) İLE SEREBRAL
OKSİJENASYONUN ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdulsamet AKAN

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Halil KAZANASMAZ

ŞANLIURFA

2021

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

**HİPOTERMİ TEDAVİSİ UYGULANAN PERİNATAL ASFİKSİ
HASTALARINDA REJYONEL OKSİMETRE(O₃) İLE SEREBRAL
OKSİJENASYONUN ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdulsamet AKAN

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Halil KAZANASMAZ

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafındantarih
ve proje numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2021

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Dr.Öğr.Üys.Halil KAZANASMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof.Dr.Mustafa ÇALIK, Dr.Öğr.Üys.Hüseyin GÜMÜŞ, Doç.Dr.Doğan KÖSE, Dr.Öğr.Üys.Ahmet GÜZELÇİÇEK, Dr.Öğr.Üys.Mahmut DEMİR, Uzm.Dr.Engin KÖSE, Dr.Öğr.Üys.Abdullah SOLMAZ, Dr.Öğr.Üys.Özkan İLHAN, Dr.Öğr.Üys.Meryem KARACA, Dr.Öğr.Üys.Nurgül ATAŞve Dr.Öğr.Üys.Abit DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim. Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Azize Akan, sevgili oğlum Aslan Mert Akan'a ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdulsamet AKAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Neonatal Ensefalopati	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. İnsidans	4
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.4.1. Normal Fetal Dolaşım	6
2.1.4.2. Neonatal Dönem ve Doğum Eyleminde Dolaşımsal Değişiklikler	6
2.1.4.3. Perinatal Asfiksi Nedenleri	7
2.1.4.4. Asfiksiye Karşı Oluşan Adaptif Mekanizmalar	8
2.1.4.5. Bozulmuş Gaz Değişimi ve Asidoz	9
2.1.4.6. Asfiksi Sonrası Nöronal Hücre Ölümü	11
2.1.4.7. Asfiksi Sonrası Patolojik Beyin Hasarı	13
2.1.4.8. Asfiksinin Başlangıç Zamanı ve Süresi	13
2.1.5. Klinik	14
2.1.5.1. Santral Sinir Sistemini İlgilendiren Klinik Bulgular	14
2.1.5.2. Santral Sinir Sistemi Dışındaki Klinik Bulgular	15
2.1.6. Tanı	16
2.1.6.1. Maternal Göstergeler	16
2.1.6.2. Neonatal Göstergeler	17
2.1.7. Neonatal Ensefalopati Evrelendirmesi	18
2.1.8. Tedavi ve Yaklaşım	21
2.1.8.1. Yeterli Ventilasyonun Sürdürülmesi	21
2.1.8.2. Yeterli Beyin Ve Organ Perfüzyonunun Sürdürülmesi	22

2.1.8.3. Normal Metabolik Durumun Sürdürülmesi	22
2.1.8.4. Nöbetlerin Kontrolü	22
2.1.8.5. Nöroprotektif Müdahaleler	23
2.1.9. Pulse Oksimetre	31
2.1.10. Near İnfrared Spektroskopi (NIRS)	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. MASSİMO O3® Regional Oksimetre çalışma prensibi	35
3.1.1. Genel Bakış	35
3.1.2. Bölgesel Oksimetri Sisteminin Bileşenleri	36
3.1.3. Sistem Açıklaması	37
3.2. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	67
Ek-1: Etik Kurul Kararı	67
Ek-2: Turnittin Raporu	68

Tablo-1: Plasental oksijen transferini belirleyen temel faktörler	10
Tablo-2: Modifiye Sarnat skorlaması	19
Tablo-3: Thompson skorlama sistemi	20
Tablo-4: Bebeklerin cinsiyetlerine göre dağılımları	41
Tablo-5: Bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlığı dağılımları	41
Tablo-6: Bebeklerin aEEG patern sınıflamasının dağılımı	41
Tablo-7: Bebeklerin tam kan sayımı analizi sonucu elde edilen parametreleri	42
Tablo-8: Bebeklerin pH, BD, rSO ₂ Sol, rSO ₂ Sağ, Ort.rSO ₂ , CRP değerlerinin dağılımı	42
Tablo-9: Biyokimyasal kan sonuçları, kan gazı sonuçları ve beyin oksijenizasyon parametrelerinin Pearson korelasyon analizi	43
Tablo-10: Biyokimyasal kan sonuçları, kan gazı sonuçları ve beyin oksijenizasyon parametrelerinin Kruskal-Wallis testi ile analizi	43
Tablo-11: Paired Samples testine göre rSO ₂ Sağ-Sol karşılaştırılması	44
Tablo-12: Sean M. Bailey ve ark. , Tomohiko Nishino ve ark.'nın sağlıklı term bebeklerle ilgili yaptığı çalışma ile çalışma grubundaki değerler One-Sample Testi ile analiz edildi.	44

Şekil-1: Beer-Lambert Kanunu	36
Şekil-2: Derin doku oksijenasyonunu ölçen bir bölgesel oksimetre sensörü örneğinin şeması.	37
Şekil-3: Root® bölgesel oksijen doygunluğu (rSO ₂) ile ilgili parametreleri ve trendleri Görüntüler	38
Şekil-4: Alın bölgesine takılan proplar ve propların bağlandığı kısım	38
Şekil-5: Alın problemlerinin bağlandığı kısım	39
Şekil-6: Terapötik hipotermi tedavisi alan hastada rSO ₂ ölçümü	39



KISALTMALAR VE SİMGELER

ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
aEEG	: Amplitüd Entegre Elektroensefalografi
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
ATP	: Adenozin Trifosfat
BD	: Baz Defisiti
cEEG	: Konvansiyonel Elektroensefalografi
CO2	: Karbondioksit
CPR	: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
CS	: Sezaryen
DTI	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EPO	: Eritropoietin
FKH	: Fetal Kalp Hızı
HbF	: Fetal Hemoglobin
Hgb	: Hemoglobin
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
IGF-1	: İnsuline Benzer Büyüme Faktörü-1
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK	: İntraventriküler Kanama
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NE	: Neonatal Ensefalopati
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NIRS	: Near Infrared Spektroskopi
PA	: Perinatal Asfiksi
PaCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PPHT	: Persistan Pulmoner Hipertansiyonu
PVD	: Yüksek Pulmoner Vasküler Direnç

rSO₂ : Serebral Bölgesel Doku Oksijen Saturasyonunun
SHC : Seçici Baş Soğutması
SSS : Santral Sinir Sistemi
TH : Terapötik Hipotermi



ÖZET

Hipotermi Tedavisi Uygulanan Perinatal Asfiksi Hastalarında Rejyonel Oksimetre(o3) ile Serebral Oksijenasyonun Ölçülmesi

Dr. Abdulsamet Akan

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Her ne kadar amplitüd elektroensefalografi (aEEG), kan gazı analizi ve yardımcı çeşitli biyobelirteçler mevcut olsa da perinatal asfiksi (PA) tanılı olgularda hipotermi tedavisi uygulama kararında bazı durumlarda tanısal zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu çalışmada üçüncü seviye bir yenidoğan yoğunbakım ünitesine PA tanısıyla yatırılıp terapötik hipotermi tedavisi uygulanacak hastalarda Near Infrared Spektroskopi (NIRS) cihazı ile ölçülen serebral bölgesel doku oksijen saturasyonunun (rSO₂) hipotermi tedavisinde karar aşamasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2019-2020 tarihleri arasında, PA tanısı ile hipotermi tedavisi verilen 35-41 hafta arası 36 olgu alındı. Serebral bölgesel doku oksijen saturasyonu ölçümleri; Regional Oksimetre Root cihazı (MASSIMO O3®, Masimo, Irvine, A.B.D) ile gerçekleştirildi. Ortalama rSO₂ değeri ise her iki taraftan alınan ölçümlerin aritmetik ortalaması (Ort.rSO₂) alınarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen (n=36) PA tanılı olguların %50'sinin erkek, %50'sinin kız cinsiyette olduğu saptandı. Olguların ortalama gebelik haftaları; 38,25±1,62 hafta iken ortalama doğum ağırlıkları 3256±475 gram idi. Olguların hipotermi öncesi alınan kan gazı örneğinde ortalama pH 7,34±0,09 (min-max, 7,20-7,48) , ortalama baz defisiti (BD) 17,56±3,94 (min-max, 10-25,10) iken hipotermi sonrası alınan biyokimyasal kan örneğinde ortalama C-reaktif protein (CRP) 1,69±1,99 idi. Hipotermi öncesi NIRS cihazı ile ölçülen ortalama rSO₂Sol 71,94±9,53 (min-max, 54-95) iken ortalama rSO₂Sağ 71,13±10,14 (min-max, 51-92) ve ortalama rSO₂ ise 71,54±9,17 olduğu görüldü. Pearson korelasyon analizinde sadece rSO₂Sağ ile rSO₂Sol, pH ile BD, Ort.rSO₂ ile rSO₂Sağ, Ort.rSO₂ ile rSO₂Sol ve rSO₂Sağ ile pH parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki mevcuttu (p<0.05).

Sonuç: pH ile rSO₂Sağ ölçümleri arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi; hipotermi tedavisi uygulanacak PA olgularında karar aşamasında rSO₂'nin yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Sağlıklı kontrol grubu yenidoğan bebeklerle hipotermi öncesi PA olgularının karşılaştırılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Perinatal asfiksi, terapötik hipotermi, serebral bölgesel doku oksijen saturasyonunun



ABSTRACT

Measurement of Cerebral Oxygenation with Regional Oximeter(o_3) in Perinatal Asphyxia Patients Treated for Hypothermia

Dr. Abdulsamet Akan

Specialty Thesis Department of Child Health and Diseases

Objective: Although amplitude electroencephalography (aEEG), blood gas analysis and various auxiliary biomarkers are available, some diagnostic difficulties are encountered in the decision to apply hypothermia treatment in cases with perinatal asphyxia (PA). In this study, it was aimed to investigate the usability of cerebral regional tissue oxygen saturation (rSO_2) measured by Near Infrared Spectroscopy (NIRS) device as an auxiliary parameter in the treatment of hypothermia in patients who will be hospitalized in a tertiary neonatal intensive care unit with the diagnosis of PA and undergo therapeutic hypothermia treatment.

Materials and Methods: Thirty-six cases between 35-41 weeks of gestation, who were treated for hypothermia with the diagnosis of PA, between January 1, 2019-2020 in the Neonatal Intensive Care Unit were recruited. Cerebral regional tissue oxygen saturation measurements; Regional Oximeter Root device (MASSIMO O3®, Masimo, Irvine, USA) was performed. The mean rSO_2 value was obtained by taking the arithmetic mean (Avg. rSO_2) of the measurements taken from both sides.

Results: It was determined that 50% of the patients with PA diagnosis included in the study (n=36) were male and 50% were female. Average weeks of gestation of the cases; Mean birth weight was 3256 ± 475 grams at 38.25 ± 1.62 weeks. Mean pH 7.34 ± 0.09 (min-max, 7.20-7.48), mean baseline deficit (BD) 17.56 ± 3.94 (min-max, 10-25) in blood gas samples taken before hypothermia, 10), the mean C-reactive protein (CRP) in the biochemical blood sample taken after hypothermia was 1.69 ± 1.99 . The mean rSO_2 Sol measured with the NIRS device before hypothermia was 71.94 ± 9.53 (min-max, 54-95), while the mean rSO_2 Right was 71.13 ± 10.14 (min-max, 51-92) and the mean rSO_2 was 71.54 It was found to be ± 9.17 . In the Pearson correlation analysis, there was a significant positive correlation only between rSO_2 Right and rSO_2 Left, pH and BD, Avg. rSO_2 and rSO_2 Right, Avg. rSO_2 and rSO_2 Left, and rSO_2 Right and pH parameters ($p < 0.05$).

Conclusion: Positive correlation relationship between pH and rSO₂Right measurements; suggested that rSO₂ could be used as an auxiliary parameter in the decision phase in PA cases to be treated for hypothermia. Further studies are needed to compare healthy control newborn infants and PA cases before hypothermia.

Keywords: Perinatal asphyxia, therapeutic hypothermia, cerebral regional tissue oxygen saturation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal asfiksi, term ve preterm yenidoğanlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). PA, hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanan kan gazı değişiminde bir bozulma ile ortaya çıkan metabolik asidoz, düşük APGAR skoru ve doğum odasında resüsitasyon ihtiyacını içeren klinik bir sendromdur (2,3).

Perinatal asfiksi, en yıkıcı nörolojik süreçlerden biri olmaya devam etmektedir. Hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE) teşhisi konan bir bebeğin prognozu son yirmi yılda değişmedi (4). Günümüzde tüm vücut hipotermi orta ve ağır neonatal ensefalopatili (NE) hastalarda kabul görmüş ve kanıta dayalı beyin koruyucu tedavidir (5,6).

Şiddetli asidoz ($\text{pH} < 7.0$, kan gazlarında baz fazlalığı > 12), zayıf APGAR skorları (yaşamın 10. dakikasında < 5) veya doğumda resüsitasyon ihtiyacı PA için tanı kriterleridir (7).

Etkilenmiş olan orta ve ağır ensefalopatili bebeklerin yaklaşık 1/3 yenidoğan döneminde yaşamlarını yitirmektedir (8). Geriye kalanlarda asfiksi uzun vadede serebral palsy, nöbet bozuklukları, motor bozukluklar, gelişimsel gecikmeler, konuşma gecikmeleri, öğrenme güçlükleri, davranışsal ve duygusal bozukluklar, işitme bozuklukları, görme ve beslenme bozuklukları gibi kalıcı ve geçici sekeller oluşturmaktadır (9-11).

Çalışmalarda prognoz hakkında öngörülebilir bulunabilmek asfiksünün derecesiyle ilgilidir. Tanı kriterlerini karşılamayan, (34-35 hafta arası bebekler, 6-12 saati içinde olan bebekler, kord kan gazında 7'nin üzeri pH, -12 ile -16 arası olan hastalar) hipotermi tedavisi başlama kriterleri de tam olarak netleşmemiş vakalar sebebiyle tanıyı destekleyen yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda en sık kullanılan yöntem aEEG dir. aEEG, doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde bile asfiktik yenidoğanlarda sonucun tahmininin mümkün olduğunu gösteren ilk yöntemdir (12). Ensefalopatinin nedeninden daha çok ensefalopatinin ciddiyeti konusunda bilgi verir ve prognoz konusunda da öngörüye destek sağlayabilir. Ayrıca bu bağlamda etkinliği tam anlamıyla kanıtlanmamış olsada bazı çalışmalarda CRP'nin de PA tanısını koymada yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (13). Yapılan bir çalışmada; hipotermi tedavisinin yeniden ısınma aşamasından hemen önce ölçülen CRP seviyesinin, NE şiddetini belirlemede için yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (13).

Asfiktik bebeklerde prognozun öngörülmesinde nörofizyolojik gelişmeler ve özellikle beyin oksijenizasyonu büyük önem taşımaktadır. Hiperoksi, hipoksi ve serebral oksijenasyondaki dalgalanmalar, zayıf serebral otoregülasyonun göstergesi ve beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir (14,15). Kalp atım sayısı, kan basıncı, nabız oksimetresi ve arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂) gibi parametreler yenidoğanın durumunu değerlendirmek için önemlidir ancak beyin oksijenasyonunu direkt olarak değerlendirmez (16,17). NIRS ile izlenen rejyonel serebral oksijen satürasyonu (rSO₂), anlık beyin oksijenasyonunu izlemek için non-invaziv yöntemdir. rSO₂ izleme, yan etki olmadan uzun süreler boyunca (birkaç güne kadar) yatak başında rahatlıkla kullanılabilir.

Her ne kadar amplitüd elektroensefalografi (aEEG), kan gazı analizi ve yardımcı çeşitli biyobelirteçler mevcut olsa da PA tanılı olgularda hipotermi tedavisi uygulama kararında bazı durumlarda tanısal zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bu çalışmada üçüncü seviye bir yenidoğan yoğunbakım ünitesine PA tanısıyla yatırılıp terapötik hipotermi (TH) tedavisi uygulanacak hastalarda NIRS cihazı ile ölçülen serebral rSO₂'nin hipotermi tedavisinde karar aşamasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Ensefalopati

2.1.1. Tanımlar

Anoksi, birçok primer nedene bağlı olarak gelişebilen, oksijenin tamamen yokluğunun neden olduğu sonuçları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Hipoksemi, kandaki kısmi oksijen basıncında bir azalma olarak tanımlanırken, hipoksi, azalmış doku oksijenasyonu seviyesi ile tanımlanır. İskemi terimi, arteriyel akışın tıkanması nedeniyle dokulara yetersiz kan beslemesini belirtmek için kullanılan bir terimdir (16).

Neonatal ensefalopati, 35. gebelik haftası ve sonrasında doğan, yenidoğan döneminin erken safhasında ortaya çıkan, bilinç bozukluğu veya nöbetlerle kendini belli eden, solunumun başlatılmasında ve devamında zorluk, aktivite azlığı, gevşeklik ile karakterize heterojen klinik bir sendromdur (17,18).

Perinatal asfiksi, çoklu organ yetmezliği ile birlikte ilerleyici hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidoza yol açan bir durum olarak tanımlanır (19). Hipoksik-iskemik ensefalopati, 5 dakikalık APGAR skorunun 5'in altında olması ve aşağıdaki nörolojik işlev bozukluğu belirtilerinden bir veya daha fazlasıyla ilişkili metabolik asidoz kanıtı olarak tanımlandı; bilinç düzeyinde depresyon, solunum depresyonu, anormallik, kas tonusu, kraniyal sinir fonksiyonu bozuklukları ve nöbetler(yaşamın ilk haftasında) (20). Bu tanımdanda anlaşıcağı gibi literatürde perinatal hipoksik-iskemi ve asfiksiya neonatal hipoksik iskemik ensefalopati ile eş anlamlı kullanılmaktadır (21).

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) yayınladığı son raporda yenidoğan beyninin doğal özelliği ve hastalık sebeplerinin karışıklığından dolayı ortaya çıkan neden-sonuç ilişkisinin tam olarak anlaşılmamış olmasından dolayı hipoksik iskemik ensefalopati yerine, “neonatal ensefalopati” tanımını kullanmayı önermektedir (22).

2.1.2. İnsidans

Her yıl dünyada 136 milyon bebek doğmaktadır. İnsidansını ve sonuçlarını azaltmaya yönelik çabalara rağmen, PA dünya çapında her yıl yaklaşık 4 milyon bebekte ortaya çıkmaya devam ediyor (23) ve tüm yenidoğan ölümlerinin %23'ünü, çocukluk ölümlerinin %8'ini oluşturuyor (24). Hayatta kalanların ise %45'inde bilişsel ve gelişimsel gecikme veya öğrenme güçlükleri, %29 unda serebral palsi, %26 sında körlük veya görme kusurları, %17 sinde kaba motor ve koordinasyon sorunları, epilepsi, %9 unda işitme kaybı veya sağırılık ve %1 inde ise davranış sorunları meydana gelmektedir (25,26). Dünya çapında insidansı 20/1,000 doğumda (27) olarak tahmin edilmektedir, ancak bölgeden bölgeye büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Neonatal ensefalopati (NE), yüksek gelirli ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-4'te görülür ve düşük ve orta gelirli ülkelerde (LMIC'ler) 1000 canlı doğumda 26 olacak kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir (28,29). Küresel olarak NE'ye atfedilen yıllık 1 milyon neonatal ölümün %99'u da LMIC'lerde meydana gelmektedir (28,30,31). Türkiye'de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayımladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı almış ve incelenmiş, sıklık binde 2,6, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde %1,2 olarak saptanmıştır.

2.1.3. Etyoloji

Perinatal asfiksi, maternal hemodinamik bozulma (amniyotik sıvı embolisi), uterus koşulları (uterus rüptürü) veya plasenta ve göbek kordonu (plasental ayrılma, göbek kordonu düğümü veya sıkışması) ve enfeksiyon nedeniyle oluşabilir. Asfiksi, doğumdan önce ortaya çıkabilir veya doğum esnasında ve doğum sonrasında meydana gelebilir (32,33).

Perinatal asfiksi vakalarının çoğu doğum sırasında ortaya çıkar, ancak %20'si antepartum, diğer vakalar ise doğum sonrası erken dönemde ortaya çıkar. Bu durumun altında yatan patolojik olayların çoğu, bozulmuş serebral kan akışının (iskemi) ve beyne oksijen verilmesinde bozukluğun (hipoksi) olmasının bir sonucudur.

İskemi ve hipoksinin sebeplerini şöyle sıralayabiliriz:

Perinatal dönemde hipokseminin başlıca sebepleri

1. İntrauterin dönemde plasental yetmezlik nedeniyle gaz değişiminin olmaması, doğumda aktif solunumun hemen başlatılamaması veya her ikisi.
2. Postnatal şiddetli solunum sıkıntısına bağlı solunum yetersizliği.
3. Persistan fetal dolaşım veya konjenital kalp hastalığına (KKH) sekonder gelişen ciddi sağ sol şant.

Perinatal dönemde ciddi iskeminin başlıca sebepleri

1. Doğumda ya da doğum sonrasında Serebrovasküler otonöregülasyonun kaybına ya da kardiyak yetersizliğe sebep olan intrauterin asfiksi.
2. Konjenital kalp hastalığı veya şiddetli hipoksemiye sekonder gelişen postnatal kardiyak yetmezlik.
3. Vasküler kollaps veya patent duktus arteriosus'a (PDA) sekonder gelişen postnatal dolaşım yetmezliği değerlendirilmiştir.

Perinatal dönemdeki asfiksi için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (34).

Neonatal asfiksi ile ilişkili faktörler

1. Antepartum faktörler: Maternal travma, maternal hipotansiyon ve uterin kanama olması HİE olguların yaklaşık %20'sinden sorumlu tutulmaktadır.
2. İntrapartum faktörler: Plasenta dekolmanı, umbilikal kord prolapsusu, uterin rüptür ve plasental vasküler yetmezlik yapan durumlar (maternal diyabet, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preeklampsi ve çoklu gebelik) yaklaşık olarak %70 vakadan sorumlu tutulmaktadır.
3. Postpartum faktörler: Geriye kalan %10 ise kardiyopulmoner yetmezlik ve KKH tarafından oluşturulmaktadır.

2.1.4. Patofizyoloji

Perinatal asfiksi, asidoz gelişiminin eşlik ettiği bozulmuş solunum gazı değişimi olarak tanımlanabilir (35). PA antepartum, intrapartum veya postpartum dönemde başlayabilir. Fizyopatolojisi karışık olan bu hadisenin oluşmasında maternal, fetal, plasental ve neonatal faktörler dikkat çekmektedir (36).

2.1.4.1. Normal Fetal Dolaşım

Fetal dolaşım, umbilikal ven (UV) ile plasentadan gelen oksijenize kanın fetüsten umbilikal arterler (UA) aracılığıyla plasentaya geri dönmesi olarak tanımlanır. Düşük sistemik vasküler direnç (SVD) ve yüksek pulmoner vasküler direnç (PVD) ile karakterizedir. Fetal dolaşım sistemik ve pulmoner dolaşım arasında geçişleri sağlayan fetal şantların (foramen ovale (FO), duktus venozus (DV), duktus arteriyozus (DA) varlığına bağımlı olup paralel niteliktedir. Mutlak plasental-umbilikal kan akımı miktarı gebelik haftası arttıkça artar. Son trimesterde kombine(biventriküler) kardiyak debi 400-450 ml/kg/dk olup postnatal dönemdekinden (150-200 ml/kg/dk) yaklaşık iki kat fazladır. Fetal dönemde sağ ventrikül üstünlüğü vardır; kombine kardiyak debinin %60'ını oluşturur. Kombine kardiyak debinin 1/3'ü UA aracılığıyla plasentaya döner. Plasentanın oksijenize kanı UV yoluyla fetüse gelir (UV: arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂): %80, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂): 30-35 mmHg). UV, plasentadan aldığı oksijenize kanın %50'sini karaciğere verir, %50'sini DV, vena porta ve vena cava inferior (VCI) aracılığıyla sağ atriyuma taşır. Oksijenize kan portal ven ve VCI'den (vücudun alt yarısının deoksijenize kanı) gelen desatüre kanla karışır. Kan sağ atriyuma geldiğinde SaO₂ %70'e (PaO₂: 25 mmHg)düşer. Sağ atriyuma gelen oksijenize kan FO yoluyla sol atriyuma geçer. Sol atriyum pulmoner venlerden gelen kanı da toplar. Sol atriyuma gelen kan, sol ventriküle pompalanır ve asendan aorta aracılığıyla koroner arterleri ve beyni kanlandırır (Sol ventrikül SaO₂: %65, PaO₂: 20 mmHg). Beyin ve vücudun üst yarısından gelen deoksijenize kan, superior vena cava (SVC)(SVCSaO₂:%40) aracılığıyla sağ atriyuma gelir ve burada plasentadan gelen oksijenize kanla karışır. Deoksijenize sağ atriyum kanı sağ ventriküle ve pulmoner arterlere geçer (Sağventrikül SaO₂: %55). Fizyolojik hipoksiye bağlı pulmoner arterler vazokonstrükte ve PVD yüksek, DA dilate ve duktal direnç düşük olduğu için sağ ventrikül debisinin yaklaşık %90'ı vücudun alt yarısını kanlandırmak için DA aracılığıyla desendan aortaya yönelir, sadece %10-12 kadar akciğerlere gider (Desendan aorta SaO₂:%60). Terme doğru pulmoner damar yatağı geliştikçe akciğerlere giden kan akımı artsa da bu miktar her zaman DA'ya geçen kandan az olur.

2.1.4.2. Neonatal Dönem ve Doğum Eyleminde Dolaşımsal Değişiklikler

Doğumda fetüsün yaşamından yenidoğan yaşamına geçiş, tüm insanların hayatta kalmak için üstlenmesi gereken büyük bir fizyolojik zorluğu temsil eder. Doğumdan önce, akciğerlerin gelecekteki hava yolları sıvıyla doludur ve akciğerler, bunun yerine plasenta boyunca gerçekleşen gaz değişiminde yer almaz (37). Ayrıca, pulmoner kan akımı (PBF) düşüktür, çünkü PVD

yüksektir ve sağ ventrikül çıkışının (RVO) çoğunluğunu DA yoluyla ve sistemik dolaşıma yönlendirir (38,39). Bu fizyolojik düzenleme, fetüsün anne karnında hayatta kalmasını ve gelişmesini sağlayan temel adaptif mekanizmalar olup, doğumdan sonra hayatta kalmaya elverişli değildir. Özellikle bebeği plasentadan ayırmak, doğumdan sonraki dakikalar içinde pulmoner gaz değişimine hızlı geçişi gerektirir. Bu değişim, yalnızca hava yollarının ve akciğerin gaz değişim bölgelerinin havalandırılmasını değil, aynı zamanda fetal kardiyovasküler sistemin yeniden yapılanmasında içerir (38-40). Spesifik olarak, PVD hızla düşmelidir, böylece PBF artabilir ve RVO'nun tek alıcısı olabilir. Bu, yalnızca akciğerin gaz değişim verimliliğinin yeterli olmasını sağlamak için değil, aynı zamanda PBF'yi artırmak ve sol ventrikül için tek ön yük kaynağı olmasını sağlamak için de kritik öneme sahiptir (41,42). Bunun nedeni, PBF'nin yetişkinlerde sol kalp için tek venöz dönüşün kaynağı olması ve dolayısıyla PBF'nin, kordon klemplendiğinde sol ventrikül için birincil ön yük kaynağı olarak umbilikal venöz dönüşün yerini alacak kapasiteye sahip olması gerektiğidir. Tüm bu olayların doğumdan sonraki dakikalar içinde gerçekleşmesi ve hepsinin hayatta kalmak için kritik olması gerektiğinden, bunların bağlantılı olması ve çoğunlukla tek bir olayla tetiklenmesi şaşırtıcı değildir: akciğer havalanması (41,42). Akciğer havalandırması, göbek kordonunun klemplenmesiyle birlikte, bebeğin dolaşımını çarpıcı biçimde yeniden düzenleyen bir dizi değişiklik başlatan, PVD'deki azalmayı ve PBF'deki artışı tetikler. Sonuç olarak, majör vasküler şantlar kapanır, pulmoner ve sistemik dolaşım ile kalbin sağ ve sol taraflarının anatomik olarak ayrılmasına yol açarak yenidoğanın dolaşımını fetal devreden yetişkin fenotipine dönüştürür (38).

2.1.4.3. Perinatal Asfiksi Nedenleri

Doğum stresinin bir parçası olarak yenidoğanda, maternal-fetal umbilikal solunum gazı değişiminden fetal akciğer aktivasyonuna geçiş sırasında, doğuma geçici bir asfiksi periyodu (hipoksi ve hiperkapni) eşlik eder. Bu patolojik olmayan hadise, uzun süreli doğum eylemi veya kan akışının azaldığı göbek tıkanıklığı gibi doğum komplikasyonlarında, çoğunlukla hipoksiye duyarlı olgunlaşmamış beyinde PA” ya dönüşebilir (43).

Perinatal asfiksi, peripartum dönemde bir fetusa veya bebeğe giden kan akışının ve/veya oksijenin çeşitli sebeplerden dolayı azalmasına bağlı olarak derin sistemik ve nörolojik sekellere neden olabilir.

Perinatal asfiksi için gebelik öncesi risk faktörleri; anne yaşı ≥ 35 , sosyal faktörler, ailede nörolojik hastalık öyküsü, kısırlık tedavisi almış olması, kronik hastalık, önceki yenidoğan ölümü. Doğum öncesi risk faktörleri ise; maternal tiroid hastalığı, şiddetli preeklampsi, çoğul gebelik, kromozomal/genetik anormallikler, konjenital malformasyonlar, intrauterin büyüme kısıtlaması, travma, malprezentasyon ve antepartum kanama (44).

Plasental nedenler ise plasenta dekolmanı, fetomaternal kanama veya enflamasyon gibi plasentaya bağlı faktörlerde kan akışının azlığına sebep olabilir. Koryoamniyonit ve funisit plasental kan akımında bozulma ve asfiksi ile yakından ilişkilidir (45). Göbek kordonu, Nuchal kord veya kordon prolapsusu vb. gibi sebeplerden dolayı dışardan sıkıştırılabilir.

2.1.4.4. Asfiksiye Karşı Oluşan Adaptif Mekanizmalar

Plasental kan akışının bozulması, fetüsün hem dolaşım sal hem de dolaşım sal olmayan adaptasyon mekanizmalarını başlatır. Dolaşım sal yanıtlar hayati organlara kan akışının yönlendirilmesini içerir. Dolaşım sal olmayan değişiklikler ise hücre canlılığını korumayı amaçlar.

Asfiksi sonrası dolaşım sal değişiklikler; Hipoksiye karşı kardiyak anlamdaki en önemli tepki, başta kalp ve beyin olmak üzere hayati organların kan akışını yeniden sağlamasıdır (46). Hipokseminin etki ettiği kemoreseptörlerin kardiyovasküler yanıtın esas itici güçleri olduğu görülmektedir. Karotis ve aort gövdesi deneysel olarak olmazsa, hipoksik durumlarda kalp hızında veya kan basıncında hiçbir bir değişiklik olmaz (46,47). Hipoksemi etki mekanizması olarak karotis arter kemoreseptörleriyle algılandığında katekolamin salınmasına neden olur (48). Katekolaminlerin salınmasıyla, sırasıyla, periferik vazokonstriksiyon ve kan akımının santralizasyonuna neden olur. Hipoksemi ayrıca pulmoner vazokonstriksiyona böylece pulmoner kan akımında, sol atriyal venöz dönüş ve sol atriyal basıncında azalmaya neden olur (49,50). Foramen ovaleden sağdan sola şant sol kalbe daha da fazla oksijenli kan verme çabasıyla artar (tercihen beyne ve miyokardiyuma yönelik).

Asfiksi nedeniyle beyindek kan akımında oluşan değişimler önemlidir. PA'yı takiben erken safhada serebral vasküler direncin düşmesi, kardiyak sistemin uyarılmasıyla serebral kan akımı arttırılmaya çalışılır. Beyin içinde, hipoksemi serebral vasküler dirençte bir azalma ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda bu direncin %50'ye kadar inebildiği ve bunun da serebral kan akımında artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bu, asfiksinin ilk aşamasında azalan kanın oksijen

içeriğini tolere eder. Asfiksiyal süreç beklenenden uzun sürdüğünde ve/veya şiddetli olduğunda, sistemik kan basıncı, adaptif mekanizmaların başarısız olduğu ve dolaşım kollapsının meydana geldiği bir noktaya düşer. Bu kritik eşik yenidoğanda hastadan hastaya değişir ve bu kritik eşik değerinin altında serebral dolaşımın akışı sürdürmek için artık genişleyemediği bir noktayı temsil eder (51,52). Bu noktada, serebral oksijen iletimi hücresel talebi karşılamak için yetersizdir ve beyin hasarı meydana gelir.

Asfiksi sonrası solunumsal değişiklikler; asfiksi ile ilgili açıklanan kardiyak değişimlere ek olarak, solunum sisteminde de bazı değişiklikler meydana gelir. Asfiksi ile bu kardiyolojik-solunum değişiklikleri Dawes ve ark. (53) Rhesus maymunu kullanılarak, göbek kordonunun bağlanması ve başın küçük bir ılık salin torbasıyla kapatılmasıyla asfiksi başlatıldı. Hemen karakteristik bir dizi değişiklik gözlemlendi. 30 içinde kısa bir süre içinde hızlı ritmik solunum çabası meydana geldi. Bu, çoğu durumda apne (birincil) ve bradikardi (kalp hızı (KH) >60 atım/dk (bpm) ile sonuçlandı. Asfiksiyel süreç kesintiye uğradıysa (genellikle 30 ila 90 saniye içinde), kalp hızı, zamanında uygulanırsa kurutma, stimülasyon ve/veya torba maske ventilasyonu gibi temel müdahalelere değişmez bir şekilde yanıt verir (53). Boğulma sürecinin devam etmesine izin verilirse, hayvan daha sonra nefes almaya başladı. Asfiksiyel süreç kesintiye uğradıysa, hızlı fiziksel stimülasyon yoluyla spontan düzenli solunumlar hala indüklenebilir. Müdahale olmadan, nefes alma ~4 dakika sürdü, son bir "son nefes" oluşana kadar yavaş yavaş zayıfladı. Bu, kalp hızı her zaman <60 bpm ve pH <7,00 olan ikincil apne olarak kabul edildi. Canlandırma olmadan, ölüm izlendi. Özellikle asfiksinin bu aşamasında resüsitasyonun başlatılmasındaki her 1 dakikalık gecikme için, nefes almanın gözlemlenmesi ~2 dakika ve solunum belirgin hale gelene kadar 4 dakika sürmüştür (53).

2.1.4.5. Bozulmuş Gaz Değişimi ve Asidoz

Plasenta tarafından azalmış karbondioksit ve oksijen değişimi, PA'nın ayırt edici özelliğidir. Her iki gaz da basit difüzyon ile kısmi basınç gradyenti ile hareket eder ve her bir gazın bozulmuş değişimi asidoza katkıda bulunur. Belirtildiği gibi, fetus nispeten düşük oksijen basınçlarında gelişimini sürdürür. Maternal uterin arter, plasentaya spiral arterlerle oksijeni yüksek kan verir ve bu kan, nispeten büyük boşluklar olan intervillöz boşluğa (oksijensiz kanla karıştırılır) ve fetal damarları içeren koryonik villüslerin arasına girerek enerjiye bağlı olmadan basit difüzyonla oksijenin taşınması sağlanır. Plasental oksijen transferini belirleyen temel faktörler Tablo-1'de gösterilmektedir.

Tablo-1: Plasental oksijen transferini belirleyen temel faktörler

Plasental membran difüzyon kapasitesi
Maternal arteryel PaO ₂ Fetal arter PaO ₂ si
Maternal ve fetal Hb-O ₂ afinitesi (P50)
Maternal plasental kan akımı
Fetal plasental kan akımı
Plasental boşluklarda Maternal ve fetal kan akımı ilişkisi
Vasküler yapı
CO ₂ değişim miktarı

Fetüsün oksijen ihtiyacı plasental oksijen sunumunu aştığında, hücreler enerji gereksinimlerini karşılamak için anaerobik solunum sistemine başvururlar. Anaerobik yolak neticesinde laktik asit birikir ve pH düşer (54). Karbondioksit fetüs tarafından üretilir ve 3 formda kanda taşınır (1), bikarbonat olarak eritrositlerde, (2) karbamat olarak hemoglobinde ve (3) çözülmüş gaz olarak kanda taşınır. Çözülmüş CO₂ gazı, bikarbonat ve karbamattan daha az kanda CO₂ içeriği oluşturmasına rağmen, plasenta CO₂ transferinin çoğundan sorumludur. Aslında, CO₂ oldukça hızlı bir şekilde (Oksijenden yaklaşık 20 kat daha hızlı) diffüze olur. Bu nedenle, CO₂ transferi esas olarak kan akışına dolayısıyla sağlam uteroplasental ve fetoplasental dolaşımlara bağlıdır (55). Karbondioksit, daha yüksek fetal dolaşımdan daha düşük olan maternal dolaşıma doğru hareket eder ve maternal akciğerler tarafından elimine edilir. Bu nedenle, maternal pH fetal pH'dan biraz daha yüksektir (yaklaşık 0,1 birim). İki ilginç fenomen olan Bohr ve Haldane'ın etkisi ile plasentadan gaz değişimi sağlanmaktadır. Bohr etkisi, pH ve karbondioksitten etkilenen artmış oksijen transferini ifade eder. Anne kanına CO₂ geçip daha asidik hale geldikçe, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi sağa kayar. Böylece hemoglobinin oksijene afinitesi azalır ve oksijenin ayrılması kolaylaştırılır. Eş zamanlı olarak, fetal dolaşım CO₂ miktarı azaldıkça daha alkalotik hale gelir, eğri sola kaydırılır ve oksijen alımı artırılır. Haldane etkisi, oksijenden etkilenen hemoglobin tarafından CO₂ taşınmasını ifade eder. Oksijenin hemoglobine bağlanması fetal tarafta CO₂ salınımını artırır. Böylece, plasentada maternal dolaşıma taşınması için daha fazla fetal CO₂ bulunmuş olur. Benzer şekilde, hemoglobin deoksijenize edildiğinde, CO₂ uzaklaştırılması için serbest kalan hemoglobin sayesinde maternal dolaşıma daha fazla miktarda CO₂ taşınabilir (54). Fetal asidemi veya asit birikimi 3 yolla gerçekleşir: a-fazla karbondioksitin karbonik asite dönüşmesiyle, b-fazla non-karbonik veya metabolik asitlerin birikmesiyle (laktik asit veya ketoasitler) veya c-hem karbonik hem de non-karbonik asitlerin

artmasıyla olur (56). Belirtildiği gibi, CO₂ plasentaya hızlı diffüzyonla yayılır ve anne akciğerleri tarafından atılır (57). Böylece, karbondioksit birikimi nedeniyle fetal pH'ta hızlı değişiklikler meydana gelebilir ve hemen düzeltilmiş olur. Buna karşılık, non-karbonik asitler yavaş difüzyonla maternal dolaşıma geçer. Primer non-karbonik asit olan laktik asit, anaerobik glikoliz sonucunda oluşur ve karbonik asitten çok daha yavaş bir şekilde oluşur. Bu süreç, hipoksik-iskemik beyin hasarının hem ciddiyeti hem de süresi ile ilgili olan daha uzun süreli fetal asidemiyle sonuçlanmaktadır (56). Non-karbonik asitler, maternal böbrekler tarafından atılmak üzere maternal dolaşımın içine yavaşça yayıldığı için, anneye ait bazı durumlarda (diyabet, preeklampsi ve kronik hipertansiyon gibi), umbilikal arterde daha asidik bir pH'ya neden olabilirler (54). Asfiksiyi en iyi tanımlayan asidoz derecesi veya umbilikal 12 arter pH'sının ne olduğu halen kesin değildir. Geleneksel olarak asfiksi, 7.20' den düşük umbilikal arter pH'sı olarak tanımlanmıştır. Ancak şiddetli fetal asidemi veya 7.00' den düşük umbilikal arter pH'sı nörolojik sekel riskinin arttığı bir asidemik dereceyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla patolojik fetal asidemi için sınır değer 7.00 olarak kabul edilebilir (58). Bununla birlikte, bu derece asidemide bile, ortaya çıkabilecek beyin hasarı olasılığı düşük kalmakta ve bu bebeklerin çoğunluğu (>% 60) sorunsuz bir şekilde doğmakta, kreşlerde kalıp ve komplikasyonsuz taburcu edilmektedir (59). Ciddi fetal asidemili bebekler yoğun bakıma alındığında bile (genellikle solunum güclüğü nedeniyle) yaklaşık% 80 ile% 90' ı iyi huylu bir nörolojik seyir sergiler ve ensefalopatisi mevcut olan sadece küçük bir yüzde kalmaktadır (60,61). Bir çalışmada, şiddetli fetal asidemisi olan 47 bebekten, nöbet geçiren ve HİE tanısı alan 8'i (%12) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılmıştır. Yine bu çalışmada, nöbet geçiren bebeklerin doğum odasında kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı 234 kat daha fazla idi (60). Bu nedenle, şiddetli fetal asideminin varlığı, fetal stresin belirgin bir belirteci olmasına rağmen, fetüsün serebral perfüzyonunu sürdürmemesiyle eş tutulamaz. Ancak, doğum odasında resüsitasyon gerektiren bradikardik bir yenidoğanda şiddetli asidemi görüldüğünde anlamlı bir intrapartum hasar olasılığı daha yüksektir. Bu durumda, serebral perfüzyon ve oksijen iletimi tehlikeye girmiştir demektir. Daha önce açıklandığı gibi beynin asfiksiye direnci olağan üstüdür ve kısmen fetüsün perfüzyonunu ve oksijen verimini korumak için fetüsün plasental kan akımının kesilmesine uyum gösterme kabiliyetine dayanır (54).

2.1.4.6. Asfiksi Sonrası Nöronal Hücre Ölümü

Telafi edici mekanizmalar bastırıldığında ve serebral kan akışı artık karşılanmayı talep edemez hale geldiğinde, bir dizi biyokimyasal olay başlar. Bu olaylar karmaşıktır, birbiriyle ilişkilidir ve sonuçta müdahale olmaksızın hücre ölümüne yol açar. Bu bölüm, asfiksidede görüldüğü

gibi hipoksik-iskemik beyin hasarının hücrel patofizyolojisine odaklanmaktadır. Boğulan fetüste veya yenidoğanda oksijen iletimi azalır, anaerobik glikoliz devreye girer ve yüksek enerjili fosfat bileşikleri azalır (yani, adozin trifosfat ve fosfokreatinin). Laktik asit birikir ve membran iyon pompaları arızalanır (Na^+ / K^+ adozin trifosfataz ve $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ değiştirici). Membran pompası arızası ile sodyum ve su hücrelere girerek hücre şişmesine neden olur. Kalsiyum ayrıca glutamat gibi uyarıcı amino asitlerin hücre dışı boşluğa salınmasını başlatan hücrelere akar. Bu aşırı uyarılma, eksitotoksik bir döngüyü teşvik ederek daha fazla kalsiyum akışına yol açar (62). Diğer sonuçlar arasında serbest radikallerin oluşumu, nitrik oksit üretimi ve hücre zarlarının lipid peroksidasyonu sayılabilir.

Hücre ölümünün son noktasının klasik olarak nekroz veya apoptoz (programlanmış hücre ölümü) yoluyla meydana geldiği tanımlanmaktadır. Nekroz, hücre şişmesi, organellerin bozulması ve hücre lizisi ile fosfolipid membran bütünlüğünün kaybı ile tanımlanır. Primer hipoksik-iskemik hasar ile meydana gelen hücrel fonksiyonun hızlı ve şiddetli bir şekilde bozulmasını temsil eder (63). Resüsitasyondan sonra, enerji kaynaklarının kısmi restorasyonu ile birlikte serebral perfüzyon ve oksijenasyon restore edilir. Bununla birlikte, 24 ila 48 saat sonra yüksek enerjili fosfatlarda ilerleyen bir azalma, yani ikincil bir enerji arızası vardır.

İkincil enerji yetmezliği sırasında, birincil saldırıdan kaynaklanan uzun süreli reaksiyonlar nedeniyle reperfüzyon hasarı meydana gelir. Bu yaralanma, iltihaplanma, reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin oluşumu ve önemli olarak apoptoz yoluyla hücre ölümü ile karakterize edilir (64). Apoptotik yollar başlatıldığında, hücreleri aktif olarak tüketilebilir bileşenlere ayırmak için adenosin trifosfat kullanılır (63). Hücreler küçülür, kromatin yoğunlaşır ve çekirdekler piknotik. Apoptoz, kaspaz bağımlı veya gen transkripsiyonu (kaspazdan bağımsız) süreçler yoluyla indüklenebilir (62). Kaspaz-3, gelişmekte olan beyinde en bol bulunan efektör kaspazdır (65) ve kaspaz-3 aktivasyonu ile hipoksi-iskemi sonrası hasarın derecesi arasında doğrudan bir ilişki vardır (66). Son zamanlarda, hücre ölümü sürekliliği boyunca nekroz ve apoptoz kaspaz-3 aktivasyonu ile hipoksi-iskemi sonrası hasarın derecesi arasında doğrudan bir ilişki vardır (67). Son zamanlarda, hücre ölümünün sürekliliği boyunca nekroz ve apoptoz arasındaki boşlukları dolduran, nöronal ölümün hibrit formları dikkat çekmiştir (63).

2.1.4.7. Asfiksi Sonrası Patolojik Beyin Hasarı

Asfiksi sonrası beyin hasarı doğada hipoksik-iskemiktir ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya otopside karakteristik yerlerde ortaya çıkar. Yaralanan bölge, hasarın tipine ve süresine, gebelik yaşına ve bebeğin hipotermi ile tedavi edilip edilmediğine bağlı olarak değişebilir (68,69). HİE'den kaynaklanan klasik nöropatolojik hasar paternleri, seçici nöronal nekroz, parasagittal beyin hasarı, periventriküler lökomalazi ve fokal iskemik nekrozu içerir.

Seçici nöronal nekroz, beyin hasarının en yaygın türüdür. Genellikle 3 modeli vardır: yaygın, kortikal-derin nükleer ve derin nükleer-beyin sapı. Parasagittal beyin hasarı, parietooksipital korteksin ve subkortikal beyaz cevherin arter sonu su havzasında meydana gelir. Periventriküler lökomalazi, hipoksi-iskemi sonrası term bebeklerde tanımlanabilmesine rağmen, erken doğmuş bebeklerin klasik beyaz cevher nekrozu ve gliyozu anlamına gelir. Fokal iskemik nekroz arteriyel inme ile ilgilidir ve 1 veya daha fazla serebral arterin vasküler dağılımlarında tanımlanabilir. Heterojen örüntüler yaygındır, çünkü bu örüntülerin 1'den fazlasının öğeleri sıklıkla takdir edilmektedir. TH ile tedavi edilen 10 bebekte izole hipokampal yaralanmanın olduğu yakın tarihli bir çalışmada tarif edildiği gibi kısmi lezyonlar da bulunabilir (69). Kötü sonuçla ilişkili MRG bulguları arasında bazal gangliyon ve talamus, iç kapsülün arka ekstremitesi ve gri-beyaz cevher farklılaşması kaybı (70).

2.1.4.8. Asfiksinin Başlangıç Zamanı ve Süresi

Bir asfiksiyel olayın meydana geldiği kesin zaman, genellikle doğum uzmanı, neonatolog ve ebeveynler tarafından yoğun bir incelemenin odak noktasıdır. Bu, derin sentinel olayların olduğu durumlarda, yani fetal kalp hızı izlemede değişiklik (değişkenlik veya yavaşlama yok), uterus rüptürü, plasental abrupsiyon, kord prolapsusu veya travma gibi durumlarda açık olabilir. Ancak, bazı durumlarda, bu zor kalır. Bu anlamda, asfiksiyel hakaret akut veya subakut olarak sınıflandırılabilir.

Akut asfiksiyel hasarın klasik bir örneği, tam bir resüsitasyonun gerçekleştiği bir "megakod"dur. Fetal kalp hızında ani bir değişiklik oluşmuş bir yenidoğan zayıp APGAR skoru ve asidoz ile doğar ve bu durumda ensefalopati ile birlikte sıklıkla böbrek ve diğer uç organ disfonksiyonu görülür.

Boğulan bebeklerin bir alt kümesi, doğumda önemli dolaşım kollapsı göstermeyebilir. Bu durumlarda, olay muhtemelen subakut bir şekilde meydana geldi ve fetüsün uteroda "kendini canlandırmasına" izin verdi. Doğum genellikle karmaşık değildir ve yenidoğan doğumda ciddi müdahale gerektirmez. Sonuç olarak, şiddetli asidemi belirgin değildir, ancak ensefalopati mevcut olabilir. Bu bebeklerin bazıları başlangıçta tanınmayabilir, daha sonra 12 ila 24 saat içinde bir ensefalopati ve nöbet sendromu geliştirebilir (71).

Son zamanlarda hipotermi ile tedavi edilen bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada akut ve subakut hasar başka bir şekilde tarif edilmiş. Doğumda daha şiddetli ensefalopati ile başvuran intrapartum özelliklerine dayalı subakut hakaretleri olan yedi bebek, akut hakaretleri olan 26 bebekle (örneğin, uterus rüptürü, plasenta dokolmanı) karşılaştırıldığında daha şiddetli resüsitasyon gerektirme olasılığı daha düşüktü (71). Her iki durumda da sistemik organ hasarı, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ve MRG'de görülen beyin hasarın kanıtı olarak sayılabilir. Bu durumlarda, hasarlanmanın zamanının bilinmesi zordur. Ancak maternal öyküden elde edilen ip uçları (yani, fetal harekette azalma) spesifik MRG bulguları kadar değerli olabilir.

MRG'deki hasarlanma, reperfüzyon dönemi boyunca gelişebilir (71). Örneğin, difüzyon ve metabolik değişiklikler 4. veya 5. güne kadar kötüleşir ve ardından normalleşmeye başlar (72).

Bazı hasar çeşitleri, asfiksünün süresi hakkında önerilerde bulunabilir. Orta ila şiddetli uzun süreli hasarlanma, kortikal ve derin nükleer (bazal ganglionlar ve talamik) nöronal yaralanmaya sebep olur. Şiddetli ve ani olan hipoksi-iskemi, ağırlıklı olarak beyin sapında hasara neden olur.

2.1.5. Klinik

Perinatal asfiksi sonrasında klinik bulgular asfiksünün şiddeti, süresi, nörolojik tutulumun şiddeti ve yeri, diğer sistemlerin etkilenme dereceleri ve yerleri, infantın gestasyon yaşı ile ilişkilidir. Bulgular santral sinir sistemini (SSS) ve SSS dışındaki tutulumu göre ortaya çıkar

2.1.5.1. Santral Sinir Sistemini İlgilendiren Klinik Bulgular

1) Doğum–12 saat: Term bebeklerde, 6–12 saatte, derin stupor veya koma, solunum yetersizliği veya periyodik solunum, yaygın hipotoni, pupilla veya okülomotor yanıtın alınabilir

olması ve subtil veya fokal klonik nöbetler ile birlikte preterm bebeklerde yaygın tonik nöbetler gözlemlenebilir.

2) 12–24 saat: Beyin hasarının daha az olduğu vakalarda uyanıklık düzeyinde iyileşme görülebilir, ancak bu dönemde ciddi nöbetler, belirgin jitteriness ve apne de ortaya çıkabilir. Term bebeklerde proksimal üst ekstremité güçsüzlüğü varken preterm bebeklerde alt ekstremité güçsüzlüğü görülür.

3) 24–72 saat: Bilinç düzeyi kötüleşerek derin stupor ve komaya ilerler ve solunum yetersizliğine yol açar. Beyin sapı tutulumuna bağılı olarak pupiller ve okülomotor sorunlar bu dönemde ortaya çıkar. Hipoksik iskemik ensefalopatiya bağılı ölümler ortalama 2 gün olmak üzere, sıklıkla bu dönemde meydana gelir. Bu dönemde ölen pretermelerde sıklıkla intraventriküler kanama ve periventriküler hemorajik infarkt vardır.

4) 72 saatten sonra: Hafif-orta stupor devam edebilir, ama genel uyanıklık düzeyi iyileşir. Yaygın hipotoni devam edebilir veya hipertoni belirginleşebilir. Anormal emme, yutma ve dil hareketlerine bağılı beslenme sorunları ortaya çıkar (73).

2.1.5.2. Santral Sinir Sistemi Dışındaki Klinik Bulgular

1. Böbrek; Oligüri, böbrek fonksiyon bozukluğunun bir belirtisi olarak PA'dan sonra sık görülür. Bu durum akut tübüler nekroza sekonder gelişen böbrek hasarına bağılı olabilir, azalan kalp debisine bağılı olabilir.

2. Akciğer; Şiddetli PA'sı olan bebeklerde şiddetli solunum yetmezliği sıklıkla görülse de, genellikle sepsis, pnömoni veya mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) gibi altta yatan veya eşlik eden bir bozukluğun sonucudur (74). Bununla birlikte, PA, doğumdan sonra PVD yüksek kaldığında ortaya çıkan ve fetal dolaşım yoluyla kanın sağdan sola (R'den L'ye) şantiyla sonuçlanan yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu (PPHN) ile ilişkilidir.

3. Kardiyak; Belirgin bir hipoksik-iskemik hasardan sonra, miyokardiyal iskemiye ikincil olarak bozulmuş miyokardiyal kontraktilite nedeniyle düşük kardiyak debi ve hipotansiyon yaygın olarak gözlenir (75,76).

4. Karaciğer; PA'lı bebeklerde serum alanin transaminaz düzeyi >100 ünite/L olarak tanımlanan karaciğer enzimlerinin yükselmesi, sık görülür (77). Azalmış karaciğer fonksiyonu, hiperbilirubinemi, hipoalbüminemi, pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin azalmasına katkıda bulunabilir

5. Hematolojik; Dissemine intravasküler pıhtılaşma, PA'dan sonra meydana gelir ve bu da devam eden pıhtılaşma faktörleri ve trombosit tüketimine neden olur (78-79). Ayrıca kemik

iliği baskılanmasına bağlı trombositopeni ve karaciğer hasarına bağlı pıhtılaşma faktörlerindeki azalma PA sonrası oluşan hematolojik hasarlar olarak sayabiliriz.

6. Gastrointestinal; PA'lı hastalarda paralitik ileus ve nekrozitan enterekolit oluşumu uç organlarda azalan perfüzyon nedeniyle sık görülür.

7. Metabolik; Laktat yüksekliğine bağlı asidoz, hiperinsülinizme bağlı hipoglisemi, artan fosfat yükü ve metabolik asidozun düzeltilmesine bağlı hipokalsemi ve uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonuna bağlı hiponatremi.

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Maternal Göstergeler

1-Öykü: İyi ve ayrıntılı bir anamnez (abortus öyküsü, ilaç kullanımı, daha önce geçirilen enfeksiyonlar, tiroit hastalıkları, ateş) ve aile öyküsü (nöbetler ve tromboembolik hastalıklar) HİE dışında diğer NE sebeplerini belirlemede fikir verebilir.

2-Fetal Kalp Hızı (FKH) Paternleri: Fetal kalp hızı (FHR) izleme, fetal durum hakkında önemli bilgiler sağlar. Bununla birlikte FHR izlemesinin birincil amacı, nörolojik yaralanma veya ölüm olasılığını azaltmak ve zamanında müdahalenin yapılabilmesi için doğum sırasında fetal oksijenasyonun yeterliliğini değerlendirmektir. Bir diğer önemli hedef, uygun şekilde oksijenlenmiş fetüslerin doğru tanımlanmasıdır, böylece gereksiz müdahaleden kaçınılabilir. İntrapartum fetal izlemenin intrapartum ölüme bir azalma ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte, uzun vadeli nörolojik bozuklukta bir azalma olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Bütün bunlara rağmen, anormal değerlerin yönetimi için protokollerin geliştirilmesine ve yorumlanmasına yönelik çabalar her ne kadar fazla olsada, fetal asfiksi tahminindeki rolü tartışmalıdır (80,81).

3-Plasenta Patolojisi: Plasentaya bakılarakta asfiksi etiyojisine katkıda bulunulabilir. Plasentanın anormal görünümü, hematomu şiddetli preeklampsi nedeniyle normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz kalması sonucu ortaya çıkan faktörlerin, uteroplasental ve sistemik dolaşımında endotel hasarına neden olmaları sonucu beslenmenin bozulması buna örnek olarak gösterilebilir.

4-Umbilikal Kord Kan Gazları: Mortalite ve morbiditenin belirlemede PaO₂, PaCO₂ ve bikarbonat bize bu konuda bir fikir vermez, bize fikir veren en önemli iki değer, metabolik asidozu gösteren pH ve baz açığıdır. Kord kanından bakılan kan gazında pH değerinin

<7,00 olması belirgin fetal asidemiye, baz açığının 12-16 mmol/L arası olması bebeğin hipoksik doğduğunu, >16 mmol/L olması ise ciddi hipokside kaldığını gösterir.

2.1.6.2. Neonatal Göstergeler

1-APGAR Skoru: Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, her yıl doğum asfiksisi gelişen yaklaşık dört ila dokuz milyon yenidoğan vardır. APGAR skoru, yaşamın 1. ve 5. dakikalarında sıfır ile on arasında değişen puanlarla değerlendirilen PA düzeyini belirlemek için kullanılır. Yaşamın ilk dakikasındaki dört ila yedi APGAR skoru orta dereceli PA'yı, sıfır ile üç arasında ise şiddetli asfiksiyi gösterir (82).

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

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

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

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

3-Laboratuvar Tetkikleri: Periferik yayma ile birlikte tam kan sayımı, kan kültürü, elektrolitler, kan üre azotu, kreatinin, kardiyak enzimler, karaciğer enzimleri, koagülasyon paneli ve kan gazlarına, ilk gelişte bakılmalı ve ardından da gerektiğinde seri olarak tekrar edilmelidir. Serum üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum ve fosfat düzenli aralıklarla ölçülmelidir.

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

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

6-Amplitüd Entegre Elektroensefalografi (aEEG): EEG nöbetleri diğer sorunlardan ayırt etmede ve subklinik nöbetleri tanımda yardımcı olmaktadır. Ensefalopatinin neden olduğundan çok ensefalopatinin prognozu konusunda bilgi vermektedir. aEEG'de geniş çalışmalarda neonatal ensefalopatinin tanı, tedavi ve takibinde faydalı bir EEG yöntemidir. aEEG tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydını sağlar. Avantajı, yorumlamak için üst

düzye eğitime gerek olmayışıdır. İlk 36 saatte aEEG'de uyku uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi prognozu gösterir.

Aşağıdaki sınıflandırma şeması aEEG bulgularını tanımlamak için önerilir:

Sürekli normal voltaj: Alt amplitüdün yaklaşık 7-10 μV ve üst amplitüdün 10-25 μV olduğu sürekli aktivite.

Sürekli olmayan normal voltaj: Alt amplitüdün her zaman 5 μV altında ve üst amplitüdün 10 μV üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivite.

Burst supresyon: Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 (2) μV ve >25 μV amplitüdü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin.

Sürekli aşırı düşük voltaj: Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5 μV civarında veya altında)

Aktivitenin olmadığı, düz çizgi: 5 μV altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)

7-Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemesi: Ensefalopatili hastalara MRG çekilmesi, hem etiyolojiyi aydınlatmada etkilenmenin derecesini göstermede hemde gelişimsel beyin anomalisi veya infarkt gibi patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir. MRG ve difüzyon ağırlıklı MRG doğumdan sonra 3 ile 5. günlerde çekilmesi uygun olur. Hipotermi alan hastalarda tam olarak MRG çekilme günü ile ilgili kanıt değeri yüksek çalışmalar olmasa da 7. güne kadar MRG çekilebilmektedir (83).

8-Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS): Serebral metabolitlerin yoğunluğunu değerlendirmek için kullanılır, böylelikle HİE'ye sekonder gelişen beyindeki biyokimyasal değişikliklerle ilgili bizlere fikir verir.

9-Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI): Beyindeki su difüzyonunun yönü ve büyüklüğü hakkında fikir vermektedir. Belirgin difüzyon katsayısı-apparent diffusion coefficient (ADC) difüzyon oranını yansıtır ve iskemik bir hasardan sonra hızla düşer. Düşük bir ADC değeri difüzyon görüntülemeye yüksek yoğunluklu bir sinyale dönüşür. Difüzyonun kısıtlı olması erken tanıda en yüksek hassasiyete sahiptir; ancak ilk 24 saatte yapıldığında hasarın gerçek boyutu hakkında fikir vermeyebilir.

2.1.7. Neonatal Ensefalopati Evrelendirmesi

Hipoksik-iskemik ensefalopati, perinatal dönemin en sık görülen nörolojik hastalığı olup çocuk çağında fonksiyon kaybının en önemli nedenlerinden birtanesidir. Ensefalopatinin ağırlığı,

hasarın zamanı ve süresi ile ilişkilidir. Bulguların günler içinde gelişmesi seri nörolojik muayenenin önemli olduğunu gösterir. Term bebeklerde beyin hasarının düzeyine göre ilk kez Sarnat tarafından bir evreleme sistemi oluşturulmuş (84), daha sonra bu sistem Shalak ve arkadaşları tarafından modifiye edilerek iyileştirilmiş ve literatürde modifiye sarnat evrelemesi olarak yerini almıştır (85). Tablo-2’de Modifiye Sarnat sınıflandırması özetlenmiştir.

Tablo-2: Modifiye Sarnat skorlaması

BULGULAR	NORMAL	HAFİF	ORTA	AĞIR
1-Bilinç Düzeyi	Uyanık, eksternal uyaranlara cevap verir sakinleşebilir	Hiperalert, yüksek perdeli ağlaması vardır, minimum uyaranlara abartılı cevap verir, dayanılmaz	Letarjik	Stupor, koma
2-Spontan Aktivite	Uyanıkken pozisyon değiştirebilir	Normal veya azalmış	Azalmış aktivite	Aktivite yok
3-Postür	Sessizken çoğunlukla fleksiyonda	Distal eklemlerin hafif fleksiyonu (parmaklar, genellikle el bileği)	distal eklemler orta fleksiyonda, geri kalan ekstansiyonda	Deserebre
4- Kas tonusu	Tüm ekstremitelerde ve kalçada güçlü fleksör tonus	Normal veya hafifçe artmış periferik tonus	Hipotoni (fokal veya genel) veya hipertoni	Flask veya rijidite
5-Primitif refleksler				
a-emme	Güçlü	Zayıf, az	Zayıf ama çeme yok	Yok
b-moro	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Tamamlanmamış	Yanıt yok
6-Otonom				

sistem				
a-pupiller	Karanlıkta: 2.5-4.5 mm; ışıkta: 1.5-2.5 mm	Midriyatik	Miyotik	Nonreaktif
b-kalp hızı	100-160	160 üstü taşikardik	100 ün altı bradikardik	Değişken
c-solunum	Düzenli solunum	Takipne	Periyodik Solunum	Apne veya ventilasyon desteği

Ensefalopati derecesi, altı kategori arasında yapılan işaretlemeler neticesinde belirlenecektir. Eğer orta ve ağır kolondaki işaretler eşit olarak dağıtılmışsa, 1. Kategoriye bakılır. Hangi kolondaki en yüksek ise ensefalopati derecesi ona göre belirlenir. 1. kategori yani bilinç seviyeleri eşitse o zaman 4. Kategori yani kas tonusuna göre belirlenir. Nöbet geçiren bir bebek ise nörolojik muayeneye bağlı olarak orta veya şiddetli NE olacaktır. Nöbet geçiren hastanın nörolojik muayenesi normal veya hafif NE veya orta NE sınıfına dahil oluyorsa “Orta NE” olarak adlandırılacaktır. Şiddetli NE sınıfına dahil oluyorsa “şiddetli NE” olacaktır (86).

Tablo-3: Thompson skorlama sistemi

Belirti	0	1	2	3
Tonus	Normal	Hipertonik	Hipotonik	Flaksit
Bilinç	Normal	Hiperalert	Letarjik	Komatöz
Postür	Normal	Fisting, çevirme	Distal fleksiyon	Deserebre
Nöbet	Yok	<3 günde	>2 günde	>2 günde
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	

Shalak, hem hafif hem de orta derecede ensefalopatik klinik belirtileri olan bebeklerin taburculukta anormal bir sonucu % 100 duyarlılıkla tanımladığını buldu. Bu, HİE'nin gelişen

doğası hakkındaki bilgimizle uyumludur ve bebeklerin daha sonra hafif ensefalopati belirtileri sonrasında orta-şiddetli ensefalopati geliştirebileceğini düşündürmektedir (87). Ayrıca Thompson skoru da yaygın olarak kullanılan bir skora sistemidir. Thompson skoru (Tablo-3), Neonatal ensefalopatili bebeklerin nörolojik muayenesinin dokuz yönünden elde edilmiştir: Toplam skor, 0-22 arasındadır ve kapa katsayısı, 0.87'dir. Bu puan, bebeklerin “hafif”, “orta” veya “şiddetli” den daha kesin bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Normotermik bebeklerde, yaşamın ilk 7 günü boyunca > 10 olan maksimum puan, % 100 duyarlılık ve % 61 özgüllük ile anormal bir sonuç öngörür. Doğumdan 6 saat sonra anormal bir aEEG'yi kesin olarak öngören sağlam bir erken klinik skor, TH için spesifik bebeklerin hızlı triyajına izin verir. Bununla birlikte, doğumdan <6 saat sonra elde edilen bir Thompson skorunun prognostik değeri hakkında yayınlanmış bir veri yoktur (87,88).

2.1.8. Tedavi ve Yaklaşım

Orta ve şiddetli neonatal ensefalopatinin destekleyici tedavisi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. Başlıca hedefler, fizyolojik homeostazın korunmasını ve beyin hasarının belirtilerinin azaltılmasını hedeflemektedir. Bu bağlamda aşağıdaki gibi multidisipliner yaklaşım gerekir.

2.1.8.1. Yeterli Ventilasyonun Sürdürülmesi

Hipoksik iskemik ensefalopati gelişme riski olan bebekte yeterli ventilasyonun sağlanması gerekir. Bu durum sağlanırken oksijen ve PaCO₂ düzeyleri dikkatli bir dengede tutulmalıdır. Oksijenasyonu sürdürmek için kalıcı bazı vakalarda (pulmoner hipertansiyonu olan bebekler) yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrik oksit veya ekstrakorporeal membran oksijenasyon tedavileri kullanılabilir. Hiperoksi, özellikle beyin ve miyokarda serbest oksijen radikallerinin yol açtığı reperfüzyon hasarını arttıracığından dikkatli olunmalıdır.

PaCO₂ düzeyi serebral kan akımını etkilediği için, normal sınırlarda tutulmalıdır. Hiperkarbi; PaCO₂'deki yükselmedir. Bu durum serebral asidoza, basınç-pasif serebral dolaşımın bozulmasına ve serebral vazodilatasyon ile intrakranial kan akımının artışına sebep olup hemorajik komplikasyonlara neden olur. Hipokarbide ise serebral vazokonstriksiyon olup serebral iskemik hasara sebep olur (73).

2.1.8.2. Yeterli Beyin Ve Organ Perfüzyonunun Sürdürülmesi

Yeterli perfüzyonun sağlanması asfiktik hastada sekonder iskemik hasar oluşmasının önlenmesi açısından önemlidir. Kan basıncını ve yeterli serebral perfüzyonu korumak için sistemik hipotansiyon veya hipertansiyondan kaçınılmalı ve ayrıca hiperviskoziteye dikkat edilmeli. Gerekirse inotropik ilaç kullanılabilir ve dobutamin olmalıdır (73). Bununla birlikte, serebral ödemini kötüleştirebilecek sıvı yüklemelerinden kaçınılması lazım.

2.1.8.3. Normal Metabolik Durumun Sürdürülmesi

Çalışmalarda, PA'nın metabolik geçişi bozduğu ve farklı mekanizmalarla kandaki glukoz seviyesini düşürdüğünü ortaya koymuştur. Yine bu çalışmalarda HİE'li bebeklerde hipogliseminin beyin hasarı üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda kan şekeri 45 mg/dl üstünde olan infantların nörolojik prognozunun daha iyi olduğunu göstermiştir. Hipoglisemi gibi hiperglisemi (>150 mg/dl) de asfiktik yenidoğanlarda istenmemektedir. Sonuç olarak hipoglisemi nöronal hasarı arttırdığı için hiperglisemi ise serebral laktik asidozu arttırdığı veya hiperosmolariteden dolayı serebral hemoraji riskini arttırdığı için kan şekeri 50-100 mg/dl arasında tutulması gerekir (73). Öglisemi korunmalı (89,90).

2.1.8.4. Nöbetlerin Kontrolü

Yenidoğan nöbetleri yenidoğan döneminde en sık görülen nörolojik acildir ve 1000 canlı doğumda 1-5 oranında görülür (91). PA, yenidoğan popülasyonunda nöbetlerin ve hipoksik-iskemik ensefalopatinin başlıca nedenidir (91,92). HİE'li bebeklerde nöbetlerin yaralanmayı şiddetlendirebileceğine dair bazı sınırlı klinik kanıtlar vardır. Klinik bir manyetik rezonans spektroskopisi çalışması, nöbetlerin oksijen arzı ve talebindeki bir uyumsuzlukla ilişkili olduğunu, öyle ki artan nöbet yükünün, nöronal hasarın bir belirtisi olan yüksek laktat ve azalmış NAA/kolin oranı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (93). Bu, HİE'li yenidoğanlarda nöbetlerin ciddiyetinin bağımsız olarak beyin hasarı ile ilişkili olduğunu gösteriyor gibi görünmektedir (93). Bu hipotezle tutarlı olarak, küçük bir prospektif çalışma, doğumdan 5 gün sonra MRG'de görülen yaralanma şiddeti kontrol edildikten sonra klinik nöbetleri olan bebeklerin motor ve bilişsel sonuçlarının daha kötü olduğunu bulmuştur (94) ve ayrıca, daha fazla nöbet şiddeti daha kötü motor ve bilişsel sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle ki nöbetlerin tedavisi hızlı ve sistematik bir şekilde olmalıdır. Öncelikle HİE olan bir yenidoğanda metabolik nedenlerin tedavi edilmesi gerekir, hipoglisemi,

hipokalsemi ve hipomagnezemi düzeltilmelidir. Pridoksin bağımlı nöbetlere 100 mg iv verilebilir ve 500 mg'a kadar günlük dozu çıkılabilir. Bu arada EEG yakın takip edilmelidir. Yanıt alınamayan vakalarda folinik asit de denenebilir (leucovorin 2,5 mg) IV verilir. Yenidoğanlarda antikonvulzanların yararlı etkisine ilişkin kanıtlar o kadar sınırlıdır ki, 2007 yılındaki bir Cochrane incelemesi, "PA'yı takip eden hemen dönemde doğan bebeklere antikonvülzan tedavi, rutin klinik uygulama için, tedavinin dışında önerilemez" sonucuna varmıştır (95). Yenidoğan nöbetleri için yaygın olarak önerilen birinci basamak ilaç barbitürat, fenobarbitaldir, GABA reseptörleri yoluyla klorür akımlarını arttırıp, nöroinhibisyonu artırarak etkisini gösterir (96). 20-30 mg/ kg yükleme (günlük 50 mg/kg dozuna çıkılabilir) ardından 5 mg/kg idameye geçilir. Nöbetler kontrol altına alınamadı ise fenitoin yükleme 20-30 mg/kg'dan eklenebilir, 5 mg/ kg dozundan idameye geçilir. Yanıt alınamadı ve dirençli ise midazolam 0,15 mg/kg İV bolus, levatirasetam 40 mg/ kg İV bolus ve üçe bölünmüş dozlarda idameye geçilir. En son olarak lidokain 2 mg/kg bolus 7 mg/kg/saat 4 saatlik infüzyon ardından yarı dozuna (12 saatte 3,5 mg/kg ve diğer 12 saatte 1,75 mg/kg) düşülerek tedavi sürdürülebilir ve fenobarbital ile devam edilir.

2.1.8.5. Nöroprotektif Müdahaleler

Nöronal ölüm, geri dönüşümlü bir hipoksik-iskemik hasarı takiben iki aşamada meydana gelir.

1-İlk aşama birincil nöron ölümüdür. Hakaret şiddetliyse, hücrenin yüksek enerji depolarının tükenmesi ile hücrenel hipoksiye bağlı olarak ani birincil nöron ölümü olabilir.

2-Gizli bir dönemden sonra, serbest radikal hasarı, mikroglia'nın sitotoksik etkileri, mitokondriyal yetmezlik ve nitrik oksit sentezi nedeniyle gecikmiş nöron ölümünün ikinci aşaması başlar. Gecikmiş faz, şiddetli hakaretlerden sonra bile nihai hücre kaybının önemli bir bölümünü oluşturur. Gecikmiş faz genellikle ensefalopati ve nöbetlere neden olur.

Birincil ve gecikmiş nöron ölümü arasındaki gizli süre, deneysel çalışmaya göre yaklaşık 6 saattir (97). Bu latent faz veya terapötik fırsat penceresi, asfiktik yenidoğanın resüsitasyonundan sonraki aralıkta, gecikmiş nöronal ölümün ikinci fazı başlamadan önce mevcuttur. TH'nin amacı, latent dönemde müdahale etmek ve ikincil nöronal hasardan kaynaklanan hasarı minimuma çekmektir. TH, yaralanmadan sonraki altı saat içinde başlatıldığında, mortaliteyi ve ciddi sakatlığı %62'den %48'e indirir ve normal sonuçla sağkalımı %24'ten %40'a yükseltir (98). TH tedavisi dışında asfiktik yenidoğanlarda kullanılan diğer tedaviler antikonvülzan tedavi, ksenon,

antioksidanlar, melatonin, eritropoietin, magnezyum, kalsiyum kanal blokerleri ve kök hücre naklidir.

Hipotermi; Terapötik hipotermi, neonatal HİE için nöroprotektif bir tedavidir. Son zamanlarda, TH, DSÖ tarafından yenidoğanlarda morbidite ve mortalite riskini düşüren bir faktör olarak kabul edilmiştir (99-101). TH uygulamalarının çoğu için 33–34 °C'de tavsiye edilir (102). Bebekler 72 saat soğutulur ve ardından 0,5 santigrat derece/saat hızında yeniden ısıtma yapılır. TH'nin etkileri, yıkıcı enzimatik reaksiyonların geciktirilmesi, serbest radikal reaksiyonların baskılanması, membran akışkanlığının korunması, hücre içi asidozun azaltılması, biyosentezin inhibisyonu, intrakraniyal azalma dahil olmak üzere beyne aşırı kan yüklenmesini yavaşlatmayı ve ATP tüketimini azaltmayı içerir (103-105). Uyarıcı nörotransmitterlerin basıncı, salınımı, alımı ve tükenmiş sinapslar (106-108) beyin aktivitesinin azalmasına neden olur, bu da daha az beyin hasarı ile sonuçlanır (109). Bu nedenle, indüklenen hafif-orta TH, dokuların anoksik akışsız durumlara dayanma yeteneği sağlar (110,111). Bu bağlamda, sıcaklıktaki her 1 °C'lik düşüş için, serebral metabolizma hızının %6-7 oranında azaldığı (112,113) ve TH'yi iskemik beyin hasarını azaltmak için şu anda en güçlü tedavi haline getirdiği tahmin edilmektedir.

Terapötik hipotermi, ya seçici kafa soğutması (SHC) ya da tüm vücut soğutması ile uygulanır. SHC'nin yenidoğanın çekirdek sıcaklığını azaltmak için soğuk su sirkülasyonu sağlayan bir başlığa ihtiyacı vardır. Baş ve beyin yapıları vücuttan daha soğuk bir sıcaklığa ulaşır. SHC'deki hedef sıcaklık 34 ila 35 derece C'dir. Kafa derisinin kapaktan kaynaklanan tahriş edici yaralanmasını araştırmak için her 12 saatte bir soğutma kapağı çıkarılır. Tüm vücut soğutması, suyu dolaştıran, soğutulabilen veya ısıtılabilen özel bir battaniyeye ihtiyaç duyar. Tüm vücut soğutması, tüm vücudun homojen bir şekilde soğutulmasını sağlar. Tüm vücut soğutmasındaki hedef sıcaklık 33 ila 34 derece C'dir.

Shah, HİE'li yenidoğanlarda hipotermi'nin etkisini belirlemek amacıyla 13 denemeden kontrol veya hipotermiye randomize edilen 1440 bebeğin bir meta-analizini yapmış ve elde ettiği sonuçlar; hipotermi alan bebeklerin 12 aylıkken mortalite, orta-şiddetli nörogelişimsel yetersizlik, serebral palsy, ciddi görme eksikliği, bilişsel gecikme ve psikomotor gecikme riskinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (114). CoolCap çalışması, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) çalışması ve Toplam Vücut Hipotermisi (TOBY) çalışmasından 767 bebeğin bir meta-analizi, hipotermi tedavisinin kontrole kıyasla 18 aylık HİE'li bebekler için sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini belirlemek için yapılmıştır. Aylar Sonuçlar, 18 aylıkken mortalite,

ciddi sakatlık, serebral palsi, şiddetli nörogelişimsel gecikme ve körlük riskinde bir azalma olduğunu gösterdi; ancak, hipotermi sağrlığı iyileştirmedi (115). Orta dereceli hipoterminin faydalı olduğuna dair cesaret verici sonuçlara rağmen, hayatta kalan ve hipotermi tedavisi gören bebeklerin yaklaşık %30'u 18 aylıkken hala büyük nörogelişimsel engellere sahipti. Ek olarak, orta derecede HİE'li bebeklerin 18 aylıkken ölüm veya sakatlık oranlarında önemli azalmalar olmuştur; bununla birlikte, şiddetli HİE'li bebeklerin ölüm veya sakatlık oranlarında önemli azalmalar olmadı (115).

Hipotermi tedavisi uygulanacak hasta seçimi Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenen endikasyonlara göre yapılmaktadır (116);

1. 35. Gebelik haftasını tamamlamış olmak
2. Postnatal ilk 6 saatte olmak
3. Klinik muayenede orta / Şiddetli neonatal ensefalopati varlığı
4. Kord kan gazında $pH \leq 7,00$ veya $BD \geq 16$ mmol/L olması. Kord kan gazı mevcut değilse, ilk 60 dakikada alınan arteriyel $pH \leq 7,00$ veya $BD \geq 16$ mmol/L olması. Eğer kan gazı uygun değilse aşağıdakilerin varlığı ile tanımlanan “asfiksi kanıtı”
 - a- APGAR skoru 10. dakikada 5’ten az olması veya pozitif basınçlı ventilasyonu veya göğüs kompresyonuyla resüsitasyon ihtiyacının 10. dakikada devam ediyor olması
 - b- HİE ile sonuçlanabilecek herhangi bir akut perinatal olay (örneğin, abruptio plasenta, kord prolapsusu, şiddetli fetal kalp hızı anormalliği) olması

Yenidoğanlarda TH için dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 1-36 haftadan küçük gebelik yaşı
- 2-1800 gramdan az doğum ağırlığı (bazı birimler 2000 gramdan az olarak kabul edilir)
- 3-Terapötik hipoterminin başlangıcında 6 saatten fazla yaş
- 4-Solunum veya kardiyovasküler sistemde yaşamı tehdit eden anormallikler, Ör. ventilasyon gerektiren diyafram fıtığı veya karmaşık doğuştan kalp hastalığı olması
- 5-Trizomi 13, 18 gibi önemli kromozom anomalileri
- 6-Ölüm kaçınılmaz görünüyor
- 7-Önemli aktif kanama ile hayatı tehdit eden koagülopati bir dışlama kriteridir. Bebeklerin çoğunda asfiksi ve soğumanın birleşik etkilerinden kaynaklanan hafif koagülopati vardır ve birçoğunun hafif klinik kanama oranı artar, ancak yine de TH’den fayda görür (117).

8-Nörolojik olarak önemli kafa travması veya kafatası kırığı, majör intrakraniyal kanamaya neden olur. Subgaleal kanama, seçici kafa soğutması (SHC) için göreceli bir kontrendikasyondur. İlk stabilizasyondan sonra bu bebekler için tüm vücut soğutmayı düşünün.

9-İmperfore anüs, rektal sıcaklık kayıtları alınmadığı için SHC için bir dışlama kriteridir. Özofagus probu kullanırsak, deliksiz anüs tüm vücut soğutması tüm vücut soğutması için bir kontrendikasyon değildir.

10-Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu (PPHN) göreceli bir kontrendikasyondur. Randomize kontrollü çalışmalar, hipotermimin PPHN'yi kötüleştirmediğini veya indüklediğini doğrulamıştır. Dolayısıyla, PPHN TH için mutlak bir kontrendikasyon değildir (118).

Terapötik hipotermimin sadece orta ila şiddetli ensefalopatisi olan bebeklerde sonuçları iyileştirdiği belirlenmiş. Bu tedavinin daha hafif derecelerde ensefalopatisi olan bebeklerde sonuçları iyileştirip iyileştirmediği net olarak bilinmemektedir. Çalışmalar, hafif ensefalopati yenidoğanların da beyin hasarı gösterebileceğini öne sürmekte (119,120); bununla birlikte, hafif ensefalopati için TH'nin güvenliği ve etkinliği henüz klinik deneylerde tam olarak gösterilememiş (121,122). Ayrıca hipotermiye bir an evvel başlanması gerektiği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalara göstermiştir ki, hipotermiye ne kadar erken başlanırsa etkinlik o kadar artmaktadır (123). Bebeğe yapılacak herhangi bir girişim için hipotermi bekletilmemelidir (göbek kateteri takmak, aEEG monitörü probu takmak, kan almak gibi).

Sonuç olarak, HİE için risk altındaki bebeklere TH'nin erken uygulanmasının, MRG'deki beyin hasarının boyutunu azalttığı, mortaliteyi azalttığı ve nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği aşikardır. Hafif HİE'de bu TH tedavisinin prognozu ne ölçüde etkilediğini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekir (73).

Terapötik Hipotermi Komplikasyonları

Kardiyovasküler ve Solunumsal: Bradikardi önemli bir komplikasyon olup kalp atış hızı, sıcaklıktaki 1 derece C değişiklik başına 15/dk azalır bununla birlikte 33,5 derece C'de ortalama kalp atış hızı dakikada yaklaşık 80 ila 100 vuruştur (bpm). Ancak kan basıncı yeterince korunursa, yenidoğanlar önemli bradikardiyi (60 ila 80 bpm) yenebilir (124). Hipotermi, kalp debisininide azaltır ve hipotansiyona yol açan periferik vazokonstriksiyona sebep olur. Ortalama arter basıncını (MAP) 40 mmHg'den fazla tutulması hastanın stabilitesi için önemlidir (124).

Stabil edilemeyen durumlarda kardiyak fonksiyonu düzeltmek için inotroplara ihtiyaç duyulabilir. Dobutamin bu bağlamda kullanılabilecek bir ilaçtır. Yüksek doz inotroplara yanıt vermeyen şiddetli hipotansiyonu olan bebekler için, özellikle adrenal yetmezlik için kanıt veya endişe varsa, hidrokortizon (doz başına 1.25 mg/kg, 24 saatte 4 doz) kullanılabilir (125). 35 bebekte yapılan bir klinik çalışma, düşük doz hidrokortizonun (altı saatte bir verilen doz başına 0,5 mg/kg), kan basıncını yükseltmede ve inotrop dozunu azaltmada plasebodan daha etkili olduğunu bildirmiştir, bu da daha düşük hidrokortizon dozlarının artışta etkili olabileceğini göstermektedir. Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu (PPHN), PA ile ilişkili bilinen bir komplikasyondur. Bu hastalarda, TH sırasında da uygulanabilen inhale nitrik oksit ihtiyaç duyulabilir.

Hematolojik Yan Etkiler: Sınırlı veriler, hipotermi PA'nın neden olduğu artan koagülopati riski üzerinde ek bir etkisi olmadığını, ancak soğutmanın artmış trombositopeni riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (126). Bununla birlikte, müdahale gerektiren koagülopati, TH sırasında yaygın bir durum olmaya devam etmektedir, bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin (örn., plazma fibrinojen) ve karaciğer fonksiyonunun kontrol edilmesi gerekir.

Böbrek Yetmezliği: Perinatal asfiksisi olan bebekler, akut böbrek hasarı nedeniyle sıvı ve elektrolit anormallikleri ve sıklıkla beyin hasarı ile ilişkili olan uygunsuz antidiüretik hormon sendromu açısından tehlike altındadır (127). Sıvı ve elektrolit yönetimi ayarlamaları, net sıvı alımının, ağırlığının ve solunum durumunun izlenmesi ve elektrolitlerinin (hipokalemi, hiponatremi, hipomagnezemi, hipofosfatemi) sık değerlendirilmesi dahil olmak üzere sıvı dengesinin sürekli izlenmesiyle hastanın klinik durumundaki değişikliklere yanıt olarak yapılır. Soğutma sırasında sıvı tedavisi ayarlanarak elektrolit seviyeleri normal aralıkta tutulmalıdır. Genellikle yaşamın ilk gününde bebekler, günde 30 ila 60 cc/kg oranında ek olarak sodyum ve potasyum içermeyen yüzde 10 dekstroz içeren intravenöz sıvılarda tutulur. Bu derecedeki sıvı kısıtlaması, genellikle neonatal PA'da ortaya çıkan uygunsuz antidiüretik hormon sendromu ile ilişkili su tutma riskini önlemek içindir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan bebekler aşırı sıvı yüklenmesine eğilimlidir ve sıvı kısıtlamasına ihtiyaç duyulabilir. Pulmoner fonksiyonda bir düşüş/tehlike ile sonuçlanan aşırı sıvı yüklenmesi kanıtı varsa, hipervolemiyi düzeltmek için bir loop diüretik (örn. furosemid doz başına 1 mg/kg) önerilir (128).

Bağırsak yan etkiler: Hipotermi, nekrotizan enterokolit riskini artırıyor gibi görünmemektedir ve ilave iskemik bağırsak hasarını önlemek için potansiyel fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, TH sırasında sedasyon/analjezi için zorunlu morfin uygulaması, bağırsak hareketliliğini daha da azaltabilir. Sonuç olarak, TH sırasında tam enterik beslenmeden kaçınılır, ancak "minimal enteral beslenme" sağlanır.

Antikonvülzan ilaçlar: Hem hayvan hem de insan çalışmalarından elde edilen veriler, nöbetlerin neonatal hipoksik-iskemik beyin hasarını artırdığını ortaya koymaktadır (129,130). Bu sebeple antikonvülzan ilaçlar nöbetler ve akut hipoksi-iskemi tarafından tetiklenen benzer hücresel olaylar dizisi temelinde olası nöroprotektif ajanlar olarak araştırılmaktadır (131). PA'da özellikle ilgi çeken iki ilaç topiramet ve levetirasetamdır.

Topiramet birçok hücre yolunda etkilidir: alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionat (AMPA)/kainit ve gama-aminobütirik asit (GABA) A ile aktive olan iyon kanalları ve voltajla aktive olan modülasyonu yoluyla etki eder (132-134). Topiramet, özellikle beyin nöronlarında GABA aracılı klorür akışını ve GABA ile uyarılmış klorür akımlarını arttırarak nöbet eşiğini yükseltir ve nöbet oluşumunu engeller (135). Yenidoğan sıçan felç modelinde, ne topiramet ne de hipotermi tek başına koruma sağlamazken, topiramet ve hipotermi ile kombine tedavi, tek başına gecikmiş hipotermiye kıyasla fonksiyonel performansı ve beyin hasarının şiddetini olumlu yönde etkiledi (136). Diğer çalışmalarda, topirametin tek başına nöroprotektif etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (137). Başka bir çalışmada topiramet, hipoksik-iskemik beyaz cevher hasarına karşı koruyucuydu ve bununla beraber nöromotor eksiklikleri azalttı (138). Özellikle, koruyucu topiramet dozları, oligodendrositlerin normal olgunlaşmasını ve proliferasyonunu etkilemedi (138).

Levetirasetamın nöbet tedavisindeki etkinliğine ek olarak, bazı çalışmalar nöroprotektif olduğunu iddia etmektedir (139). Levetirasetam ile klinik deneyim eksikliği olmasına rağmen, bu ajan, fenobarbital ve fenitoin gibi diğer geleneksel antikonvülzanların aksine, nöroprotektif bir ajan olarak daha fazla araştırmaya değerdir, yüksek dozda bile gelişmekte olan beyinde hücre ölümünü indüklemeyebilir (140).

Xenon: Ksenon, plasenta, kan beyin bariyerini geçen ve NMDA reseptörlerinin glisin bölgesinde bir antagonist olarak hareket ettiği ve nörotransmitter salınımını azalttığı düşünülen anesteziik bir gazdır (141). Kandaki zayıf çözünürlüğü nedeniyle (0,115 kan/gaz dağılım katsayısında) ksenon, anesteziik olarak çok hızlı indüksiyon ve iyileşme özellikleri sağlar. Ksenon, belirgin kardiyovasküler stabilitesi (142), miyokardiyal koruyucu özellikleri (143), yenidoğanlarda serebral kan akışının değerlendirilmesinde önceki kullanımı (144) ve kan beyin bariyerini hızla geçme yeteneği nedeniyle yenidoğanda kullanılması cazip hale gelmiştir (145). Ancak xenon hipotermi ile beraber uygulandığında etkili olduğu görülmüştür (146).

Prelinik çalışmalarda da olumlu etkiler gözlemlenince tüm vücut hipotermi tedavisi ve Xenon alışması (TOBYXe) başlatılmıştır. 36-43 hafta arasında doğmuş 92 bebek çalışmaya alınmış, 46'sı sadece hipotermi alırken 46'sı hem hipotermi hem Xenon almış. Birincil sonlanım laktat/NAA oranı ve 15 günlükken çekilen MRG bulguları olmuş. Hasta sayısı laktat/ NAA oranlarındaki farkı göstermeye yetemeyen bu çalışmada Xenon alan grupta MRG'de fraksiyonel anizotropi daha iyi bulunmuş ve hastalarda ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Antioksidanlar - N-Asetilsistein, Allopurinol: Oksidatif stres, yenidoğan hipoksik iskemik beyin hasarının önemli bir mekanizması olduğu düşünülürse, antioksidan özelliklere sahip ajanların tedavide kullanılabilirliği düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada hipotermi ve N-Asetilsistein rasında sinerjik koruyucu etkiler görüldü. N-Asetilsistein ve hipotermi tek başına sınırlı nöroprotektif etkilere sahipken, N-Asetilsistein ve hipotermi kombinasyonu omurilik fonksiyonunda önemli bir iyileşme sağladığı görülmüş (147).

Allopurinol, bir terapötik etkiye (antioksidatif) sahip bir ksantin oksidaz inhibitörüdür (148). HIE'nin hayvan modellerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar, tek başına ve TH'yi tamamlayıcı olarak kullanıldığında nöroprotektif etkiler göstermiştir. 2012'de yapılan bir inceleme, ölüm riskinde veya ölüm veya ciddi nörogelişimsel sakatlığın bir bileşiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymadı (148).

Melatonin: Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), epifiz bezi, retina ve gastrointestinal sistemde 1-triptofandan üretilen olağanüstü bir doğal nöroprotektandır ve güçlü bir antioksidandır (149). Antioksidan kapasitesinin yanı sıra melatonin ayrıca anti-inflamatuar, antilipidemik ve anti-hipertansif etkiler yoluyla kardiyovasküler koruma sağlar ve bu da klinike uygulanması için ciddi şekilde önerilmektedir (150). Aly ve arkadaşları, orta ve şiddetli NE'li bebeklerin küçük bir pilot çalışmasında, melatonin ve TH kombinasyonunun, oksidatif stresi azaltmada etkili olduğunu ve 6 aylıkken olumlu nörogelişimsel bir sonuçla sağkalımı iyileştirdiğini oraya koymuşlardır (151).

Eritropoetin (EPO): Eritropoietin (EPO), doğal olarak oluşan bir sitokin ve eritropoizde merkezi bir rol ile yaygın olarak ilişkilendirilen bir glikoproteindir. EPO, nöroprotektif, nörojenik, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik özelliklere sahiptir (152,153). Geçtiğimiz birkaç yılda, EPO'nun CNS içinde mitokondriyal biyogenezin bir aktivatörü olduğu gösterilmiştir (154). Bunun sebebi, EPO'nun, astrositlerde ve nöronlarda mitokondriyal düzenleyici peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1- α 'nın (PGC-1 α) ekspresyonunu artırarak çalışıyor gibi

görünmesidir (155). EPO'nun bu mitoprotektif etkisinin yanı sıra oksidatif hasarı, NO toksisitesini ve glutamat toksisitesini azaltma özelliğine de atfedilebilir (156) asfiksi sonrası beyin gelişiminde mitokondriyal disfonksiyonun patogeneğinde merkezi bir rol oynar. Bir kemirgen hipoksi-iskemi modelinde, EPO'nun sensorimotor eksiklikleri ve beyin hasarını önlediği gösterilmiştir (157). Erişkin inme modeliyle ilgili başka bir çalışmada, rekombinant insan eritropoietini (rhEPO) ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF) artırarak iyileşmeyi uyarmanın yanı sıra inme enfarktüsü boyutunu küçültüp fonksiyonel sonuçları iyileştirdi (158). Kemirgenlerde yapılan erken neonatal çalışmalar, 1000-5000 U/kg EPO'nun tek bir dozunun veya tekrarlanan dozlarının ilk uygulamasının nöroprotektif olduğunu göstermiştir. 100 term yenidoğan ile yapılan bir HIE klinik çalışması, rhEPO ve TH kombinasyonunun nöroprotektif olduğunu göstermiştir (159). Başka bir çalışmada, PA'lı 67 term yenidoğana yüksek doz eritropoietin, yani 1000 UI/kg ila 30.000 UI/kg verildi ve bu, PA'lı yenidoğanların sonucu üzerinde olumlu bir etki gösterdi. Bunun nedeni, yüksek doz eritropoietinin, akut yaralanma sonrası dönemde belirgin anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkilere sahip olması ve PA sonrası iyileşme döneminde nörojenik ve vaskülojenik etkilere sahip olması olabilir (160). Yakın zamanda, rhEPO'dan türetilmiş bir molekül olan darbepoetin alfa'nın (Darbe) kullanımına ilişkin Faz II çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, klinik bir çalışma, hafif ensefalopatili (NCT03071861) yeni doğanlarda güvenlik ve farmakokinetik sağlamıştır.

Magnezyum: Magnezyum sülfat, preterm doğumlarda nöroproteksiyon için antenatal olarak yaygın olarak kullanılan iki terapötik etkiye (antieksitotoksik ve antiapoptotik) sahip bir NMDA reseptör antagonistidir. Şiddetli asfiksili bebeklerde hipotermi tedavisi olmaksızın MgSO₄ kullanımının prospektif, uzunlamasına, plasebo kontrollü bir denemesi, standart destekleyici tedaviye kıyasla iyi kısa vadeli sonuçlar gösterdi (161). HİE'de MgSO₄'ü değerlendiren bir başka meta-analiz, kısa vadeli sonuçlarda iyileşme olduğu ve yan etkilerde artış olmadığı sonucuna varmıştır (162). Bununla birlikte, magnezyumun uzun vadeli faydaları olup olmadığını belirlemek ve güvenliğini doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kalsiyum kanal blokerleri: Nöronal hücre ölümünün ana faktörlerinden birisinin kalsiyum olması ve asfiktik hastalarda intrasitoplazmik kalsiyumun artması hücre ölümünü tetiklediğinden kalsiyum kanal blokerleri araştırılmaya başlanmıştır. Deneysel çalışmalar bazı yararlar göstermekle birlikte yapılan bazı küçük ölçekli çalışmalar bu preparatların toksisitesinin daha iyi anlaşılması için detaylı araştırılması gerektiğini öngörmüştür (163).

Kök hücre tedavisi: Mezenkimal kök hücreler, HİE'nin çeşitli klinik öncesi ve klinik çalışmalarında önemli sonuçlarla yeni terapötik müdahaleler olarak yer almıştır (164,165).

Önceki bir çalışma, 9 günlük postnatal farelerde neonatal hipoksi-iskemiden (HI) sonraki 3. günde tek bir mezenkimal kök hücre tedavisinin sensorimotor fonksiyonu iyileştirdiğini ve lezyon boyutunu azalttığını ortaya koymuştur. Neonatal HI'dan sonra mezenkimal kök hücre transplantasyonu davranışsal sonucu iyileştirdi, gri ve beyaz cevher kaybını azalttı ve nörojenez, oligodendrojenez artırdı (166). Yakın tarihli bir çalışmada, mezenkimal kök hücre tedavisinin PA'nın miyelinasyon, oligodendrosit sayısı ve hücre ölümü üzerindeki etkisini azalttığı gösterilmiş. Ayrıca, mezenkimal kök hücreler tedavisinin etkisini değerlendiren bir nöronal ağ oluşumu ile karakterize edilen bir dönem olan postnatal günlerde (P) 1, 7 ve 14'te sıçanların telensefalik beyaz maddesindeki olgun oligodendrositlerin hayatta kalmasını ve miyelinasyonu iyileştirir (167).

2.1.9. Pulse Oksimetre

Pulse oksimetre (PO), klinik pratikte uzun süredir periferel kapiller oksijen saturasyonunu (SpO₂) ve kalp hızını ölçmede kullanılmaktadır. Tıbbın birçok alanında, bu kadar sık kullanılmasının en büyük sebebi, uygulamasının son derece kolay ve pratik olması. Ayrıca hastanın anlık durumu, vital bulguları hakkında hızlı, doğru bilgi verebilmesinden dolayı kullanımı siktir (168). Konvansiyonel pulse oksimetrede prob elin distal falanksına takılarak, vasküler yatağa iki farklı dalga boyu (kırmızı ve kırmızıötesi) ışık gönderilerek SpO₂ ölçülür.

Işık yayma diodlarından gönderilen kırmızı (660 nm dalga genişliğinde) ve kırmızıötesi ışık (940 nm dalga genişliğinde) dokunun karşı tarafında bulunan fotodedektöre iletilir ve ışığın emilim derecesi belirlenir (169).

Venöz kan mavi, arteriyel kan ise kırmızı görüldüğü için oksijene olmuş hemoglobin (HbO₂) ve indirgenmiş hemoglobin emilim spektrumu birbirinden farklıdır. Kırmızı ışık (660 nm) hemoglobin, kırmızıötesi ışık (940 nm) oksihemoglobin tarafından absorbe edilir. Her bir ışık frekansında ışık emilme miktarı dokular içindeki hemoglobinin oksijenasyon derecesine göre değişir. 660 nm'de oksihemoglobin, indirgenmiş hemoglobinden ışığı daha az absorbe eder, 940 nm'de ise indirgenmiş hemoglobin, oksihemoglobinden daha az ışığı absorbe eder (170).

PO, prob temas yüzü doku yüzeyine değecek şekilde arterial perfüzyonlu bir doku üzerine yerleştirildiğinde, fotodedektör ışın yayma diodlarından damarın karşısına gönderilen ışığın şiddetini ölçer ve kaydeder (171).

Kayıt edilen saturasyon değerleri anlık değildir. Zira hasta hareketine bağlı basınç dalga değişmelerinin etkisini azaltmak ve geçici olabilecek yüksek ve düşük okuma yapmamak için 3-10 sn önceki ortalamaları alır ve sonuçlar 0.5-1 saniye aralıklarla monitörde gösterilir. PO'lar nabız oranını ise, ardarda gelen pulsatil sinyaller arasındaki ışık yayma diodlarının devir sayısından hesaplar ve monitör özelliğine bağlı ayarlanmış bir zaman periyodunda (0,5-20 sn) ortalama olarak bildirirler (172).

2.1.10. Near İnfrared Spektroskopi (NIRS)

Near İnfrared Spektroskopi tekniği, biyolojik dokunun ışığa göreli şeffaflığına dayanmaktadır. Yenidoğan beyin dokusu, ince deri ve kafatası katmanları nedeniyle NIR ışığı (700-1.000 nm) ile kolayca nüfuz edebilir. Bir emitör, yarı kavisli bir şekilde beyin dokusundan yakın kızılötesi spektrumun ışığını yaklaşık 2-3 cm derinliğinde bir dedektöre gönderir (173). Oksijenli (O₂Hb) ve oksijensiz (HHb) hemoglobin, NIR ışığını farklı dalga boylarında emer ve birlikte toplam Hb'yi (THb = O₂Hb + HHb) oluşturur. NIR ışık absorpsiyonundaki farklılıklar sensör tarafından algılanır ve değiştirilmiş Lambert-Beer yasasına göre Ohb ve HHb konsantrasyonlarını hesaplamak için kullanılır. O₂Hb ve HHb arasındaki oran, NIRS cihazının üreticisine bağlı olarak beyin rSO₂ veya doku oksijenasyon indeksi (TOI) olarak ifade edilir. Önceki araştırmalar TOI ve beyin rSO₂ arasında iyi bir ilişki olduğunu göstermiştir (174,175).

Ölçüm yapılırken lokal oksijen saturasyonunu verir, pulsatile gerektirmez. Pulse oksimetre ise arteriyel kandaki sistemik oksijen saturasyonunu gösterir, pulsatile gerektirir. NIR ışığı hem arteriyel hem de venöz damarlarda HHb ve O₂Hb tarafından %25:75 oranında emilir ve bu nedenle NRS esas olarak serebral venöz oksijen saturasyonunu yansıtır (176). NIR ışığı hem yüzeysel dokular hem de serebral korteks tarafından emilir. İki veya daha fazla dedektör kullanıldığında, serebral korteks oksijenasyonunu yansıtan daha derin sinyal, yüzeysel sinyalden ayırt edilebilir, bu da saçılmanın etkisini azaltır (177,178). Piyasada bulunan çoğu cihaz, oksijenasyonu hesaplamak için sürekli bir ışık kaynağından gelen NIR ışığının zayıflamasını (veya absorpsiyonunu) ölçen sürekli dalga tekniğini kullanır (179). Zaman çözümü spektroskopi ve frekans çözümü spektroskopi gibi diğer NIRS teknikleri artık serebral kan hacmini değerlendirebilir ve sırasıyla HHb ve O₂Hb'nin mutlak konsantrasyonlarını ölçebilir. Bununla birlikte, bu tekniklerin yenidoğan bakımında pratik olarak yararlı olduğu henüz kanıtlanmamıştır (179).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2019-2020 tarihleri arasında, PA tanısı ile hipotermi tedavisi verilen 35-41 hafta arası 36 olgu alındı. Serebral bölgesel doku oksijen saturasyonu ölçümleri; Regional Oksimetre Root cihazı (MASSİMO O3®, Masimo, Irvine, A.B.D) ile gerçekleştirildi. Her ölçüm aynı sağlık personeli tarafından üretici talimatlarına uygun bir şekilde gerçekleştirildi. Hastalara hipotermi uygulanmadan hemen hastalar nötral pozisyona getirilip, önce sağ ve sol alın bölgesine problar yerleştirildikten sonra cihaz sağlık ölçüm değerleri üretmeye başladığı anda görülen ilk ölçümler kaydedildi. Ölçüm işlemi sonunda zaman kaybetmeksizin hipotermi tedavisine geçildi. Her ölçüm için yeni bir prob kullanıldı. Bu çalışma, 2008 Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olup, Türkiye'deki yerel etik kurulumuz olan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15 Eylül 2021 tarihli karar ile onaylanmıştır. Hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, ilk geliş pH, baz defisit (BD), beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil(NEU), lenfosit (LYM), trombosit (PLT) ve ısıtmadan sonraki CRP değerleri incelendi.

Dâhil etme kriterleri; Hipotermi tedavisi uygulanacak hasta seçimi Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenen endikasyonlara göre yapılmaktadır (124);

1. 35. Gebelik haftasını tamamlamış olmak
2. Postnatal ilk 6 saatte olmak
3. Klinik muayenede orta / Şiddetli neonatal ensefalopati varlığı
4. Kord kan gazında $pH \leq 7,00$ veya $BA \geq 16$ mmol/L olması. Kord kan gazı mevcut değilse, ilk 60 dakikada alınan arteryel $pH \leq 7,00$ veya $BA \geq 16$ mmol/L olması. Eğer kan gazı uygun değilse aşağıdakilerin varlığı ile tanımlanan “asfiksi kanıtı”

a-Apgar skoru 10. dakikada 5 den az olması veya pozitif basınçlı ventilasyonu veya göğüs kompresyonuyla resüsitasyon ihtiyacının 10.dakikada devam ediyor olması

b-HIE ile sonuçlanabilecek herhangi bir akut perinatal olay (örneğin, abruptio plasenta, kord prolapsusu, Şiddetli fetal kalp hızı anormalliği) olması

Dışlama kriterleri: 6 saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler (konsültan kararı ile değişebilir). 34 haftanın altında bebekler. 2000 g altında bebekler, CoolCap® için 1800 g sınırdır. Tanıdan emin olunamayan durumlar veya NE neden olabilen diğer durumların dokümente edilmiş olması, konjenital, metabolik hastalıklar, doğumsal kalp hastalığı olanlar, diyafragma hernisi olanlar, kardeş öyküsü ile (indeks vaka) ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar (konsültan kararı ile değişebilir). Tedaviden yarar görmeyeceği

düşünülen bebekler, çok ağır veya yaygın parenkimal kranial kanamalar, çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati. Maternal koriyoamniyonit, trizomiler, 13,18 veya çoklu organ anomalisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca fototerapi alan, ısıtılmış, nemlendirilmiş ve keratinize olmayan cilt hastalığına sahip hastalarda çalışmamıza dahil edilmedi. Bununla birlikte ölçüm esnasında ağlayan, hareket eden bebekler ölçüm sonuçları etkileyebileceğinden dolayı bu hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Kan Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Kan gazı analizi: Araştırmaya katılan tüm olgularda, doğumdan hemen sonra fetal ilk nefes alımından önce, 10–20 cm'lik umbilikal kordon segmenti iki taraflı klemplenmiştir. Her yenidoğanın umbilikal arterinden heparinle yıkanmış enjektöre anaerobik ortamda kan gazı çalışması için iki cc fetal kan örneği toplanmıştır. Örnek alımlarını müteakip iğne uçları bükülerek, plastik kapak ile iğne uçları kapatılmış bu sayede fetal kanların oksijen ile teması engellenmiştir. Toplanan örneklerin kan gazı parametreleri soğuk zincir şartlarında, ilk otuz dakika içerisinde tayin edilmiştir.

Tam kan sayımı analizi: Tam kan sayımı analizi otomatik hücre sayma cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, ABD) ile hesaplandı. Analiz sonucunda WBC, NEU, LYM ve PLT değerleri elde edildi.

Biyokimya analizi: Biyokimyasal analiz sonuçları, bir spektrofotometrik kimyasal analizör Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, ABD) kullanılarak elde edildi. Analiz sonucunda CRP düzeyleri elde edildi.

3.1. MASSİMO O3® Regional Oksimetre çalışma prensibi

3.1.1. Genel Bakış

O3® Regional Oksimetre Sisteminin (O3® Sistemi) çalışma prensibi, çoklu mesafe dağılık yansıtma spektroskopisine dayanmaktadır. O3® Sistemi, ışığı kullanarak çapraz kesit doku mikro vaskülatürü (arteriyel, kapiller ve venüllerden oluşan karma bir yatak) inceler ve dokulardan geçtikten sonra geri dönen ışığı analiz eder.

Beer-Lambert Kanununun Prensipleri ve Bölgesel Oksimetri

Beer-Lambert Kanunu, yol uzunluğunun (veya mesafesinin) fonksiyonu olarak bir ortamdan geçen ışığın zayıflamasını ve ortamın absorpsiyon katsayısını açıklar.

Beer-Lambert Kanunu aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$I = I_0 e^{-\mu_a \Delta}$$

Şekil-1: Beer-Lambert Kanunu

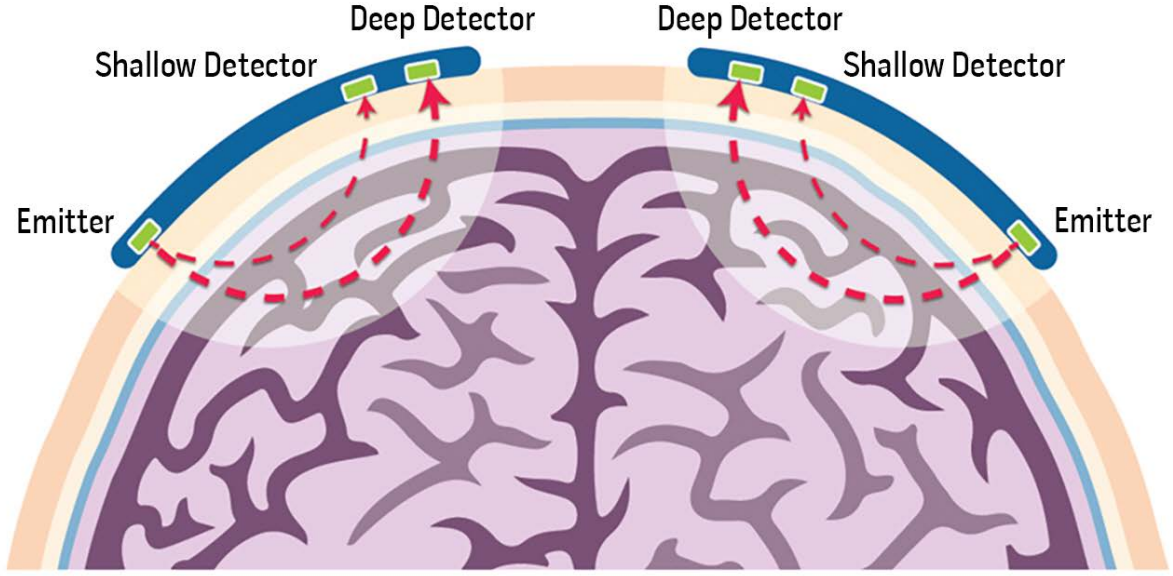
Yukarıdaki eşitlikte (Şekil-1), I_0 kaynaktaki ışık yoğunluğudur ve I ise μ_a değerindeki absorpsiyon katsayısına sahip bir ortamda Δ mesafesini geçtikten sonra elde edilen ışık yoğunluğudur.

İnsan vücudu, gözle görünür çoğu ışık frekansları için opaktır ancak kırmızı ve kızılötesi ışık için daha şeffaftır. Ayrıca, oksijenli ve oksijeni alınmış hemoglobin gibi oksijenle ilişkili kromoforların ışık absorpsiyonları, yakın kızılötesi spektrumun dalga boyunun bir fonksiyonu olarak değişiklik gösterir. Bu nedenle dokudaki oksijenasyon düzeyi değişirse, oksijenli ve oksijeni alınmış hemoglobin konsantrasyonlarına göre dokunun optik özellikleri de değişir. Işık kromofor konsantrasyonları tarafından absorpsiyonu, oksijenli hemoglobinin total hemoglobine oranı olarak tanımlanan oksijen doygunluğu ölçümünün temelini oluşturur.

3.1.2. Bölgesel Oksimetri Sisteminin Bileşenleri

Masimo O3® Regional Oksimetre Sistemi, ortak bir yayıcı ve yayıcıya göre farklı mesafelerde birbirinden ayrı yerleştirilen en az iki (2) detektör kullanır. Şekil 1'de gösterildiği şekilde, iki detektörlü sistemlerde detektörler aşağıdaki gibi olabilir:

- **Sığ detektör:** Detektör yayıcıya (LED'ler) daha yakındır ve görece olarak dokunun yüzeysel (sığ) kesitinden geçen optik sinyali alır.
- **Derin detektör:** Bu detektör yayıcıdan daha uzaktadır ve yüzeysel katmanlara ek olarak dokunun içerisinde daha derinden geçen optik sinyali alır.



Şekil-2: Derin doku oksijenasyonunu ölçen bir bölgesel oksimetre sensörü örneğinin şeması.

Bu geometri, derin dokuda rSO_2 hesaplamasına olanak sağlayan aşağıdaki ilişkilerin oluşmasına neden olur.

1. Aynı detektörde alınan optik sinyaller aynı yolu geçmiştir. Ancak ışık absorpsiyonu dalga boyuna bağlı olduğundan, farklı dalga boyları nedeniyle zayıflama değerleri farklıdır. (Bu durum Beer-Lambert Kanununda farklı μ_a ve aynı Δ değerlerine neden olur.)

2. Farklı detektörlerde alınan aynı dalga boyunun optik sinyalleri aynı doku absorpsiyonu katsayısını görmekte ancak farklı yollardan geçtikleri için farklı zayıflama değerleri söz konusu olmaktadır. (Bu durum Beer-Lambert Kanununda aynı μ_a ve farklı Δ değerlerine neden olur.)

Bu nedenle derin doku oksijenasyonu, derin ve sığ detektörlerde alınan sinyallerin manipülasyonu ile derin dokudan sığ doku etkilerinin çıkarılmasıyla hesaplanabilir.

3.1.3. Sistem Açıklaması

O3® Regional Oksimetre Sistemi (O3® Sistemi) üç (3) bileşenden oluşmaktadır:

1-Root

2-O3® modülü

3-O3® sensörü/sensörleri

Tek bir O3® Module cihazına en fazla iki O3® Sensörü bağlanabilir. Root® cihazına en fazla iki O3® Modülü bağlanabilir.

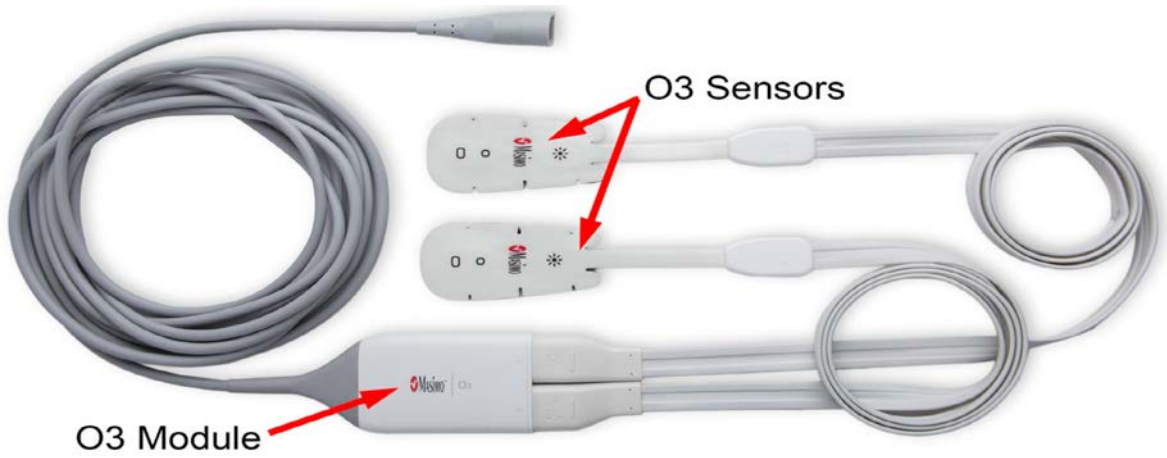
ROOT:rSO₂ parametrelerinin görüldüğü ekran



Şekil-3: Root® bölgesel oksijen doygunluğu (rSO₂) ile ilgili parametreleri ve trendleri görüntüler.

O3® Module ve O3® Sensörü

- 1 - Sol Alın
- 2 - Sağ Alın



Şekil-4: Alın bölgesine takılan problar ve probların bağlandığı kısım



Şekil-5: Alın probleminin bağlandığı kısım



Şekil-6: Terapötik hipotermi tedavisi alan hastada rSO₂ ölçümü

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, minimum-maksimum değerler, ortanca, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren veriler One Way ANOVA testi kullanılarak analiz edilirken normal dağılım göstermeyenler Kruskal Wallis testi kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım gösteren veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analiziyle incelenirken normal dağılım göstermeyen

parametrelerin arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi. Normal dağılan verilerin tek bir ölçüm sonucu ile farklılık gösterip göstermediği One sample test vasıtasıyla gerçekleştirildi. Ayrıca beyin sağ ve sol yarısından kaydedilen ve normal dağılım gösteren ölçüm sonuçları Paired sample t testi vasıtasıyla gerçekleştirildi. Korelasyon katsayısı (r) ve (p) olasılık değeri yapılan analiz sonucunda belirtildi. Sağ ve sol beyin loblarından elde edilen rSO_2 sol ve rSO_2 her ölçümün aritmetik ortalaması alınıp $((rSO_2\text{sol}+rSO_2\text{sağ})/2)$ ortalama rSO_2 değeri ($ort.rSO_2$) elde edildi. Çalışmadaki analizlerde olasılık (p) değeri 0.05'ten küçük olduğu ($p < 0.05$) karşılaştırmalar değeri elde edildi. istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen (n=36) perinatal asfiski tanıtılı olguların %50'sinin erkek, %50'sinin kız cinsiyette olduğu saptandı. Olguların ortalama gebelik haftaları; 38,25±1,62 hafta (min-max, 35-41) iken ortalama doğum ağırlıkları 3256,66±475,23 gram (min-max, 2200-4180 gram) idi (Tablo 4-5).

Tablo-4: Bebeklerin cinsiyetlerine göre dağılımları

	N	%
Erkek	18	%50
Kadın	18	%50

Tablo-5: Bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlığı dağılımları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std.Sapma
Doğum haftası	36	35	41	38	1,62
Doğum ağırlığı (gr)	36	2200	4180	3256,66	475,23

Bebeklerin aEEG paternleri incelendiğinde %36,1'inde (n=13) sürekli normal voltaj, %38,9'unda (n=14) burst süpresyon ,%25'inde ise (n=9) düşük voltaj olduğu görüldü (Tablo-6).

Tablo-6: Bebeklerin aEEG patern sınıflamasının dağılımı

	N	%
Sürekli normal voltaj	13	36,1
Burst süpresyonu	14	38,9
Düşük voltaj	9	25
Toplam	36	100

Olguların hipotermi öncesi alınan tam kan sayımında; ortalama WBC 22,97±8,71 (min-max, 7,85-42,87), ortalama NEU 12,97±5,82 (min-max, 3,07-26,70), ortalama LYM 7,32±6,95 (min-max, 1,67-35,42) ve ortalama PLT 36,00±415 (min-max, 254,05-78) olduğu görüldü (Tablo-7).

Tablo-7: Bebeklerin tam kan sayımı analizi sonucu elde edilen parametreleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std.Sapma
WBC	36	7,85	42,87	22,9	8,71
NEU	36	3,07	26,70	12,97	5,82
LYM	36	1,67	35,42	7,32	6,95
PLT	36	36	415	254,05	78

WBC: Beyaz kan hücresi ;NEU:Nötrofil;LYM:Lenfosit;PLT:Trombosit

Olguların hipotermi öncesi alınan kan gazı örneğinde ortalama pH $6,947 \pm 0,09548$ (min-max, 6,80-7,12), ortalama BD $17,56 \pm 3,94$ (min-max, 10-25,10) iken hipotermi sonrası alınan biyokimyasal kan örneğinde CRP ortalama $1,69 \pm 1,99$ idi. Hipotermi öncesi NIRS cihazı ile ölçülen ortalama rSO_2Sol $71,94 \pm 9,53$ (min-max, 54-95) iken ortalama $rSO_2Sağ$ $71,13 \pm 10,14$ (min-max, 51-92) ve ortalama Ort. rSO_2 $71,54 \pm 9,17$ olduğu görüldü (Tablo-8).

Tablo-8: Bebeklerin pH, BD, rSO_2Sol , $rSO_2Sağ$, Ort. rSO_2 , CRP değerlerinin dağılımı

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std.Sapma
pH	36	6,80	7,12	6,94	0,095
BD	36	10	25,10	17,56	3,94
rSO_2Sol	36	54	95	71,94	9,53
$rSO_2Sağ$	36	51	92	71,13	10,14
Ort. rSO_2	36	56	89	71,54	9,17
CRP	36	0	9,45	1,69	1,99

CRP:C reaktif protein ;BD:Baz defisiti; rSO_2Sol - $rSO_2Sağ$:Beyin oksijenizasyon değerleri, Ort. rSO_2 :(rSO_2Sol - $rSO_2Sağ$)/2

Olguların $rSO_2Sağ$, sol, ortalama pH, BD ve CRP parametreleri arasında Pearson korelasyon analiziyle ilişki olup olmadığı araştırıldı. Pearson korelasyon analizinde sadece $rSO_2Sağ$ ile rSO_2Sol , pH ile BD, Ort. rSO_2 ile $rSO_2Sağ$, Ort. rSO_2 ile rSO_2Sol ve $rSO_2Sağ$ ile pH parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p < 0,05$) (Tablo 8). Bakılan diğer parametreler arasında korelasyon analizinde herhangi anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tblo-9).

Tablo-9: Biyokimyasal kan sonuçları, kan gazı sonuçları ve beyin oksijenizasyon parametrelerinin Pearson korelasyon analizi

	<i>r</i>	<i>p</i>
rSO ₂ Sağ-rSO ₂ Sol	0,737	<0,001
pH-BD	-0,498	<0,002
rSO ₂ Sağ-pH	-0,351	<0,036
Ort.rSO ₂ -rSO ₂ Sağ	0,936	<0,001
Ort.rSO ₂ -rSO ₂ Sol	0,928	<0,001
BD-rSO ₂ Sol	0,278	>0,101
BD-rSO ₂ Sağ	0,083	>0,632
BD-CRP	0,341	<0,042
BD- Ort.rSO ₂	0,190	> 0,267
pH-CRP	-0,119	>0,488
pH- Ort.rSO ₂	-0,305	>0,071
rSO ₂ Sol-pH	-0,213	>0,213
rSO ₂ Sol-CRP	0,074	>0,666
rSO ₂ Sağ-CRP	0,069	>0,687
Ort.rSO ₂ -CRP	0,077	>0,655

CRP:C reaktif protein ; BD:Baz defisiti; rSO₂Sol-Sağ:Beyin oksijenizasyon değerleri, ort.rSO₂ : (rSO₂-rSO₂Sağ)/2 *r*:Korelasyon katsayısı; *p*:Olasılık

Tablo-10: Biyokimyasal kan sonuçları, kan gazı sonuçları ve beyin oksijenizasyon parametrelerinin Kruskal-Wallis testi ile analizi

Min-maks(medyan)	Sürekli normal voltaj (N=13)	Burst süpresyonu (N=14)	Düşük voltaj (N=9)	<i>p</i> *
PH	6,90-7,09 (6,98)	6,80-7,09 (6,99)	6,80-7,12 (6,91)	0,86
rSO ₂ Sol	63-87 (72)	61-91 (72,5)	54-95 (67)	0,46
rSO ₂ Sağ	51-83 (68)	57-92 (73,5)	54-83 (68)	0,33
BD	13,20-20 (19,90)	10,90-25,10 (17)	10-25 (19,30)	0,14
CRP	0-3,3 (0,71)	0-9,45 (2,06)	0-2,66 (1,25)	0,31
Ort.rSO ₂	62,50-85 (70)	59-8,5 (74,25)	56-89 (69)	0,25

CRP:C reaktif protein ; BD:Baz defisiti; rSO₂Sol-Sağ:Beyin oksijenizasyon değerleri, ort.rSO₂ :(rSO₂-rSO₂Sağ)/2, *:Kruskal-Wallis

Olguların her iki taraftan elde edilen serabral rSO₂Sağ-rSO₂Sol değerleri Paired Samples Test ine göre karşılaştırıldı ve ölçüm sonuçlarının arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p >0,005) görüldü (Tablo-11).

Tablo-11: Paired Samples testine göre rSO₂Sağ-Sol karşılaştırılması

	Ortalama	Std.sapma	P
rSO ₂ Sağ-rSO ₂ Sol	0,80556	7,15	> 0,504

rSO₂Sol-Sağ: Beyin oksijenizasyon değerleri

Çalışmamızda sağlıklı term bebeklerden oluşan kontrol grubu bulunmadığı için Sean M. Bailey ve ark.'nın (180) ve Tomohiko Nishino ve ark.'nın (181) sağlıklı term bebeklerde elde ettiği ortalama sereberal rSO₂ ile çalışma grubumuzdaki ortalama rSO₂Sağ-rSO₂Sol değerleri One-Sample Testi ile karşılaştırıldı. Çalışma grubumuzun ortalama rSO₂Sağ-rSO₂Sol değeri Sean M. Bailey ve ark. ve Tomohiko Nishino ve ark.'nın tarafından elde edilen ortalama rSO₂Sağ-rSO₂Sol değerinden den anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.001). Sean M.Bailey ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama rSO₂Sol 78.2 ±7.9, ortalama rSO₂Sağ 92.1±5.3, Tomohiko Nishino ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama rSO₂Sol 75.8±5.7 iken; çalışma grubumuzda ortalama rSO₂Sol 71,94±9,53, ortalama rSO₂Sağ 71,13±10,14 olarak ölçülmüştü (Tablo-12).

Tablo-12: Sean M. Bailey ve ark. , Tomohiko Nishino ve ark.'nın sağlıklı term bebeklerle ilgili yaptığı çalışma ile çalışma grubundaki değerler One-Sample Testi ile analiz edildi.

ortalama±SD	Sean M. Bailey,	Tomohiko Nishino	Çalışma grubu	P
rSO ₂ Sol	78.2 ±7.9	75.8 ± 5.7	71,94±9,53	<0,001
rSO ₂ Sağ	92.1±5.3		71,13±10,14	<0,001

rSO₂Sol-Sağ: Beyin oksijenizasyon değerleri

5. TARTIŞMA

Terapötik hipotermi, PA için nöroprotektif bir tedavidir. Son zamanlarda, TH, DSÖ tarafından yenidoğanlarda morbidite ve mortalite riskini düşüren bir faktör olarak kabul edilmiştir (99-101). TH uygulamalarının çoğu için 33–34 °C'de tavsiye edilir (102). Bebekler 72 saat soğutulur ve ardından 0,5 santigrat derece/saat hızında yeniden ısıtma yapılır. Ancak TH'nin uygulanması için bazı kriterlerin karşılanması gerekir. Esas sorun arada kalan vakaların tedavisinin nasıl olacağına karar vermektir. Tanı kriterlerini karşılamayan, (34-35 hafta arası bebekler, 6-12 saati içinde olan bebekler, kord kan gazında 7'nin üzeri pH, -12 ile -16 arası olan hastalar) hipotermi tedavisi başlama kriterleri de tam olarak netleşmemiş vakalar, konsültan hekim ve yoğun bakım sorumlusu veya öğretim üyesi ile tartışılır, hastanın kar/zarar dengesi, tedavinin başarısı, hastanın ileriki dönem izlemi, hukuksal boyutu değerlendirilir ve ailenin bilgilendirilmesi ile de nihai karar verilerek tedaviye başlanıp başlanılmayacağına karar verilir. Bu nedenlerden dolayı tanıyı kolaylaştıracak farklı parametrelerin arayışına girilmiştir. Bu anlamda en çok kullanılan parametre olarak aEEG'yi örnek verebiliriz. aEEG, doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde bile asfiktik yenidoğanlarda sonucun tahmininin mümkün olduğunu gösteren ilk yöntemdi (12). Ayrıca bu bağlamda etkinliği tam anlamıyla kanıtlanmamış olsa da bazı çalışmalarda CRP'de PA tanısını koymada yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirdiği öngörülmüştür (13). Yapılan bir çalışmada; hipotermi tedavisinin yeniden ısınma aşamasından hemen önce ölçülen CRP seviyesinin, NE şiddetini belirlemede için yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da YYBÜ'de PA tanısıyla yatırılıp TH tedavisi uygulanacak hastalarda NIRS cihazı ile ölçülen rSO₂'nin hipotermi tedavisinde karar aşamasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Nitekim rSO₂'nin literatürde çeşitli nedenlerle sistemik veya lokak hipoksi maruziyeti gelişen hastalarda rSO₂ ölçümünün vücutta farklı lokalizasyonlarda kullanımıyla ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Trijntje E.Schat ve arkadaşlarının (182) yaptığı bir çalışmada, nekrotizan enterokolit geçirme riskinin değerlendirilmesi amacıyla bağırsakta rSO₂ ölçülmüş olup düşük bulunması nekrotizan enterokolit ile ilişkilendirilmiştir. Farklı bir çalışmada Awni M. Al-Subu ve arkadaşları (183) yavru domuzlar üzerinde kardiyak arrest öncesi ve sonrası rSO₂ ölçümleri gerçekleştirmiş olup, kardiyak arrest sonrasındaki rSO₂ ölçümleri, kardiyak arrest öncesi rSO₂ ölçümlerine göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Balcı ve arkadaşlarının (184) yetişkin hasta popülasyonunda yaptığı bir çalışmada ise; elektif asendan aort onarımı yapılan hastalarda iatrojenik iskemi oluşturulmuş olup, iskemi öncesinde ve sonrasında yapılan rSO₂ ölçümlerinde iskemi sonrasında yapılan rSO₂ ölçümlerinin, iskemi öncesi kaydedilen ölçümlere göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu çalışmalarda

görüldüğü gibi doku oksijenasyonunun bozulduğu durumlarda bölgesel rSO₂ ölçümlerinin tanıda faydalı bir parametre olabileceği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da santral hipoksiye maruz kalan PA olgularında serebral bölgesel rSO₂ ölçülmüş olup TH tedavisinin karar aşamasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Near İnfrared Spektroskopi, yenidoğanlarda birçok organda rSO₂ izleme potansiyeline sahiptir (180). Bununla birlikte bazı çalışmalarda izlem yapılırken çeşitli faktörlerden etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır. Nicole S. Glaser ve arkadaşlarının (185), yaptığı bir çalışmada diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında verilen sıvının öncesinde ve sonrasında ölçülen rSO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Sheila J. Hanson ve arkadaşlarının (186), dehidratasyonu olan hastalarda hidrasyon öncesi ve sonrasında ölçülen rSO₂ değerlerinde anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda rSO₂ ölçümleri yapılırken hastaya verilen sıvı miktarı dikkate alınmadı. Aksine PA tedavisine uygun olarak hastalarımıza kısıtlı mayi verip rSO₂ ölçümlerimizi yaptık. Ölçüm yapılırken hastanın farklı pozisyonlarında rSO₂ değerlerinin değişip değişmediği ile ilgili çalışma yapan Run Li ve arkadaşlarının (187) bir çalışmada prematüre bebeklerin yatar ve sırtüstü pozisyonlarındayken rSO₂ değerleri ölçülmüş ve değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Michael E.Valente ve arkadaşları (188) tarafından akselerasyon ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada; kara ambulansı, helikopter ve sabit kanatlı uçaklarla tesisler arası taşıma sırasında oluşturduğu ivmelenmenin pediatrik ve yenidoğan hastalarda serebral oksijenasyonu ölçümlerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını bulmuşlardır. İvmelenme, hareket ve pozisyonun her ne kadar ölçüm sonuçlarına etki etmediği bu iki çalışmada gösterilmiş olsa da bu konuyla ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmadığından dolayı rSO₂ ölçümlerimiz nötral pozisyonda ve bebekler hareketsizken kaydedilmiştir.

rSO₂ nin bazı hastalık durumlarında değişkenlik gösterip göstermediği araştırıldığında; Junichi Saito ve arkadaşları (189) tarafından yapılan bir çalışmada KKH olan pediatrik yaş grubu preoperatif rSO₂ değeri kötü sonuçları olan hastalarda, sonuçları kötü olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bir başka çalışmada, Petja Fister ve arkadaşlarının (190) preoperatif KKH olan yenidoğanların KKH'si olmayan yenidoğanlara göre daha düşük rSO₂ saptanmıştır. Abramo, Thomas J. Ve arkadaşlarının (191) yaptığı farklı bir çalışmada ise arızalı şanlı pediatrik yaş grubu hastalarında preoperatif ve postoperatif sağ-sol rSO₂ ölçümleri arasında ciddi bir fark saptanmıştır. Po-Yang Tsou ve arkadaşlarının (192) pediatrik yaş grubunda yaptığı bir çalışmada ise ekstrakorporeal membran oksijenasyonu alan hastalarda rSO₂ ölçülmüş ve

başlangıca göre %20'den fazla düşüş saptanmış olup kötü prognozla ilişkilendirilmiş. Çalışmamızda ölçüm sonuçlarımızı etkileyebileceğinden dolayı; KKH olan hastalar, şanlı hastalar, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu alan ve ciddi dolaşım bozukluğu olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Transfüzyonun rSO₂ ölçümlerini etkileyip etkilemediği Selma Aktas ve arkadaşları (193) tarafından yapılan bir çalışmada araştırılmış ve transfüzyon sonrası rSO₂ ölçümlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Benzer bir çalışmada Baserga, Mariana ve arkadaşları (194) nekrotizan enterokolit hastalarını transfüze etmiş ve sonrasında rSO₂'nin anlamlı bir şekilde arttığını saptamıştır. Çalışmamızda transfüzyon ihtiyacı olan hastalar ölçüm sonuçlarımız etkileyebileceğinden dolayı çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Terapötik hipotermi, PA için nöroprotektif bir tedavidir (99-101). TH tedavisinin planlanması için, tedavi kriterlerinden pH veya BD'nin hipotermi tedavisi için uygun aralıkta olması gerekir. pH ve BD, PA sonrası hayatta kalma ve taburculuk için iyi bir göstergedir (195). Abdul Mannan ve arkadaşlarının (195) yenidoğanda arteriyel kan pH'ı ve BD'nin PA'yı takiben sağkalımı çok iyi öngördüğünü saptamıştır. Benzer şekilde Sabina Martí Gamboa ve arkadaşları (196) pH ve BD'nin yenidoğanlarda neonatal morbiditeyi öngörmeye etkili olduğunu saptamıştır. pH ve BD arasında nasıl korelasyon olduğu ile ilgili çalışmalarda yapılmıştır. LivKnutzen ve arkadaşlarının (197) yaptığı bir çalışmada BD ve pH arasında anlamlı bir şekilde negatif korelasyon olduğu, bu da daha büyük baz açığının daha düşük pH ile ilişkisini ortaya koyduğu saptamıştır. Benzer şekilde Rahi Victory ve arkadaşları (198) pH ve BD arasında anlamlı bir şekilde ters ilişki olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda da BD ve pH arasında anlamlı bir şekilde negatif korelasyon olduğunu saptadık. Ayrıca ölçümlerimiz sonucunda rSO₂Sağ ile pH arasında da anlamlı bir şekilde negatif korelasyon olduğunu ortaya koyduk.

Bu çalışmada sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu bulunmadığından literatürde sağlıklı term yenidoğan bebeklerden alınmış serebral rSO₂ ölçümleri ile PA'li olguların rSO₂ ölçümlerini One Sample Testi vasıtasıyla karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda ortalama serebral rSO₂ ölçümlerimizin hem Sean M. Bailey ve ark.'nın (180) hem de Tomohiko Nishino ve ark.'nın (181) sağlıklı term bebekelerde elde ettiği ortalama serebral rSO₂ değerlerine göre anlamlı derece daha düşük olduğunu saptadık. Çalışmamızda ayrıca rSO₂Sağ ile pH arasındaki negatif yönde bir korelasyon ilişkisi tespit ettik. Hem bu korelasyon ilişkisi hem de sağlıklı kontrol gruplarıyla yapılan ortalama serebral rSO₂ ölçüml sonuçlarına göre anlamlı derece düşük bulunması bize PA tanılı olgularda TH tedavisi uygulama kararı verirken rSO₂'nin yeni bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda kontrol grubu olmaması en büyük

kısıtlılıktır. Nitekim sağlıklı term yenidoğanlardan oluşan ve PA tanılı olguların karşılaştırıldığı ileri klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda sadece pH ile rSO₂Sađ arasındaki anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuş ve rSO₂Sol ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde rSO₂Sađ ve rSO₂Sol'un BD ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durumun çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık olan yetersiz olgu sayısından kaynaklanabileceğini dűřünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmaya dahil edilen (n=36) perinatal asfiski tanıtılı olguların %50'sinin erkek, %50'sinin kız cinsiyette olduğu saptandı. Olguların ortalama gebelik haftaları; $38,25 \pm 1,62$ hafta iken ortalama doğum ağırlıkları 3256 ± 475 gram idi.
- 2- Olguların hipotermi öncesi alınan kan gazı örneğinde ortalama pH $6,94 \pm 0,09$ (min-max, 6,80-7,12) , ortalama baz defisiti $17,56 \pm 3,94$ (min-max, 10-25,10) olarak saptandı.
- 3- Hipotermi öncesi NIRS cihazı ile ölçülen ortalama rSO_2Sol $71,94 \pm 9,53$ (min-max, 54-95) iken ortalama $rSO_2Sağ$ $71,13 \pm 10,14$ (min-max, 51-92) ve ortalama rSO_2 ise $71,54 \pm 9,17$ olduğu görüldü.
- 4- Pearson korelasyon analizinde sadece $rSO_2Sağ$ ile rSO_2Sol , pH ile BD, $rSO_2Sağ$ ile pH parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p < 0,05$).
- 5- pH ile $rSO_2Sağ$ ölçümleri arasındaki pozitif korelasyon ilişkisi; hipotermi tedavisi uygulanacak PA olgularında karar aşamasında rSO_2 'nin yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.
- 6- Sağlıklı kontrol grubu yenidoğan bebeklerle hipotermi öncesi PA olgularının karşılaştırılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bruckmann, Eduard Keith, and Sithembiso Velaphi. "Intrapartum asphyxia and hypoxic ischaemic encephalopathy in a public hospital: Incidence and predictors of poor outcome." *South African Medical Journal* 105.4 (2015): 298-303.
2. Wosenu, Lisanu, et al. "Determinants of birth asphyxia among live birth newborns in University of Gondar referral hospital, northwest Ethiopia: A case-control study." *PloS one* 2018; 13(9): 2037-63.
3. Calvert, John W., and John H. Zhang. "Pathophysiology of an hypoxic–ischemic insult during the perinatal period." *Neurological research* 2005; 27(3): 246-60.
4. Wagner, Carol L., et al. "The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia?." *Pediatric neurology* 1999; 21(1): 429-43.
5. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M ve ark; Steering Group and TOBY Cooling Registerparticipants. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(4):260-4.
6. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM ve ark. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663-70.
7. Kumar, Ashok, et al. "Oxidative stress in perinatal asphyxia." *Pediatric neurology* 2008; 38(3): 181-5.
8. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P; Groupe d'Etudes en Epidémiologie Périnatale. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 May;90(3):257-61.
9. Thornberg, E., et al. "Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population." *Acta paediatrica* 1995; 84(8): 927-32.
10. Lee, Anne CC, et al. "Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990." *Pediatric research* 2013; 74(1): 50-72.
11. Chau, Vann, Kenneth John Poskitt, and Steven Paul Miller. "Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy." *Pediatric neurology* 2009: 40.3 181-8.

12. Lacan, Laure, et al. "Quantitative approach to early neonatal EEG visual analysis in hypoxic-ischemic encephalopathy severity: Bridging the gap between eyes and machine." *Neurophysiologie Clinique* 2021; 51(2): 121-31.
13. Kazanasmaz, Halil, and Huseyin Gumus. "C-Reactive Protein and Blood Gas Analysis in Cases of Neonatal Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia." *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2020;50(3): 364-70.
14. Ferriero, Donna M. "Neonatal brain injury." *New England Journal of Medicine* 2004; 351(19): 1985-95.
15. Zaghoul, Nahla, et al. "Overexpression of extracellular superoxide dismutase has a protective role against hyperoxia-induced brain injury in neonatal mice." *The FEBS journal* 2012; 279(5): 871-81.
16. Lemmers, Petra MA, Mona C. Toet, and Frank van Bel. "Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants." *Pediatrics* 2008; 121(1): 142-7.
17. Lemmers, Petra MA, et al. "Patent ductus arteriosus and brain volume." *Pediatrics* 2016; 137(4):
18. Kalogeris, Theodore, et al. "Cell biology of ischemia/reperfusion injury." *International review of cell and molecular biology* 2012; 298: 229-317.
19. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):896-901.
20. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Apr 6: 30963-9.
21. Lawn, Joy E., et al. "4 million neonatal deaths: when? Where? Why?." *The lancet* 2005; 365(9462): 891-900.
22. Long, Melissa, and Debra H. Brandon. "Induced hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy." *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* 2007; 36(3): 293-8.
23. Martin RJ, Fanaroff AA ve Walsh MC. Hypoxic–Ischemic Encephalopathy chapter 54. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. USA: Elsevier, 2019; 989-1014.

24. Gomella TL, Cunningham MD ve Eyal FG. Neonatology. Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs Seventh Edition. USA: McGraw-Hill Education, Section VI. Diseases and Disorders: Perinatal Asphyxia, 2013; 119: 805-14.
25. LaRosa, Domenic A., et al. "Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia." *Frontiers in pediatrics* 2017; 5: 16-7.
26. Jennifer, Bryce, et al. "WHO estimates of the causes of death in children Original Text." *The Lancet* 2005);365: 1147-52.
27. Murray, Deirdre M., et al. "The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months." *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010; 52(2): 55-9.
28. Mwaniki, Michael K., et al. "Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review." *The Lancet* 2012; 379(9814): 445-52.
29. Denihan, Niamh M., Geraldine B. Boylan, and Deirdre M. Murray. "Metabolomic profiling in perinatal asphyxia: a promising new field." *BioMed research international* 2015;
30. Kurinczuk, Jennifer J., Melanie White-Koning, and Nadia Badawi. "Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy." *Early human development* 2010; 86(6): 329-38.
31. Oorschot DE, Sizemore RJ, Amer AR. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: history, current status, and future research. *Int J Mol Sci.* 2020;21
32. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati ÇalışmaGrubu. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidansve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:123-9.
33. Viaroli, Francesca, et al. "Reducing brain injury of preterm infants in the delivery room." *Frontiers in pediatrics* 2018; 6: 290-1.
34. Enweronu-Laryea, Christabel C., et al. "Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low birth weight in Ghana." *PloS one* 2018;13(10): 204410.
35. Kapaya, Habiba, et al. "Can obstetric risk factors predict fetal acidemia at birth? a retrospective case-control study." *Journal of pregnancy* 2018;
36. Li H, Gudmundsson S, Olofsson P. Clinical significance of uterine artery blood flowvelocity waveforms during provoked uterine contractions in high-risk pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Sep;24(4):429-34.

37. MacLennan, A. "Cerebral Palsy Task Force. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement." *BMJ* 1999; 319: 1054-9.
38. Rainaldi, Matthew A., and Jeffrey M. Perlman. "Pathophysiology of birth asphyxia." *Clinics in perinatology* 2016; 43.3: 409-22.
39. Hooper, S. B., and R. Harding. "Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1995; 22(4): 235-41.
40. Rudolph, Abraham M. "Fetal and neonatal pulmonary circulation." *Annual Review of Physiology* 1979; 41(1): 383-95.
41. Gao, Yuansheng, and J. Usha Raj. "Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn." *Physiological reviews* 2010; 90(4): 1291-335.
42. Hooper, Stuart B., and Richard Harding. "Role of aeration in the physiological adaptation of the lung to air-breathing at birth." *Current Respiratory Medicine Reviews* 2005; 1(2): 185-95.
43. Hooper, Stuart B., et al. "Establishing functional residual capacity in the non-breathing infant." *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders, 2013; 18: 6-7.
44. Te Pas, Arjan B., et al. "From liquid to air: breathing after birth." *The Journal of pediatrics* 2008; 152(5): 607-11.
45. Sipos, E., et al. "A translational model of moderate perinatal asphyxia reveals lasting behavioral deficits in the absence of focal neuronal loss." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2017; 37: 470-1.
46. Wayessa, Zelalem, Tefera Belachew, and Jophin Joseph. "Birth asphyxia and associated factors among newborns delivered in Jimma zone public hospitals, Southwest Ethiopia: A cross-sectional study." *Journal of Midwifery and Reproductive Health* 2018; 6(2): 1289-95.
47. Mir IN, Johnson-Welch SF, Nelson DB, Brown LS, Rosenfeld CR, Chalak LF. Placental pathology is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse developmental outcomes following hypothermia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Dec;213(6):1-7.
48. Popescu, Mihaela Roxana, et al. "Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system." *Frontiers in pediatrics* 2020; 8: 68-9.
49. Wood, Charles E., and Maureen Keller-Wood. "Current paradigms and new perspectives on fetal hypoxia: implications for fetal brain development in late gestation." *American*

Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2019; 317(1): 1-13.

50. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003 Mar;177(3):377-84.
51. Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res.* 1967Aug;21(2):163-84.
52. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H⁺ ionconcentration changes. *J Clin Invest.* 1966 Mar;45(3):399-411.
53. Koehler, RAYMOND C., M. DOUGLAS Jones Jr, and RICHARD J. Traystman. "Cerebral circulatory response to carbon monoxide and hypoxic hypoxia in the lamb." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1982; 243(1): 27-32.
54. Ashwal, Stephen, P. Steven Dale, and Lawrence D. Longo. "Regional cerebral blood flow: Studies in the fetal lamb during hypoxia, hypercapnia, addosis, and hypotension." *Pediatric research* 1984; 18(12): 1309-16.
55. Dawes G, Jacobson H, Mott JC, Shelley HJ, Stafford A. The treatment of asphyxiated, mature foetal lambs and rhesus monkeys with intravenous glucose and sodium carbonate. *J Physiol.* 1963; 169:167-84.
56. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol.* 2016 Sep;43(3):409-22.
57. Cowett RM. Principles of perinatal-neonatal metabolism. New York: Springer Science &Business Media; 2012;
58. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am.*1999 Dec;26(4):695-709.
59. Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1030-4.
60. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol.* 1991 Dec;78(6):1103-7.
61. King TA, Jackson GL, Josey AS, Vedro DA, Hawkins H, Burton KM ve ark. The effect ofprofound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *JPediatr.* 1998 Apr;132(4):624-9.
62. Perlman JM, Risser R. Severe fetal acidemia: neonatal neurologic features and short-termoutcome. *Pediatr Neurol.* 1993 Jul-Aug;9(4):277-82.

63. Fee SC, Malee K, Deddish R, Minogue JP, Socol ML. Severe acidosis and subsequent neurologic status. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Mar;162(3):802-6.
64. Northington F.J., Chavez-Valdez R., Martin L.J.: Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol* 2011; 69: 743-58.
65. Vannucci R.C., Towfighi J., Vannucci S.J.: Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 1090-97.
66. Vannucci R.C.: Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol* 2000; 17: 113-20.
67. Sakahira H., Enari M., Nagata S.: Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature* 1998; 391: 96-9.
68. Zhu C., Wang X., Xu F., et. al.: The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia. *Cell Death Differ* 2005; 12: 162-76.
69. Dixon B.J., Reis C., Ho W.M., et. al.: Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 22368-401.
70. Sie L.T., van der Knaap M.S., Oosting J., et. al.: MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics* 2000; 31: 128-36.
71. Perlman J.M.: Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: is there a link?. *Clin Perinatol* 2006; 33: 335-53.
72. Rutherford M., Counsell S., Allsop J., et. al.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: a comparison with site of lesion and time from birth. *Pediatrics* 2004; 114: 1004-14.
73. Barkovich A., Miller S., Bartha A., et. al.: MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 533-47.
74. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 152-3.
75. Lista G, Pogliani L, Fontana P, et al. Cardiovascular and respiratory status in mechanically ventilated asphyxiated term infants: comparison between hypothermic and control group. *Acta Biomed* 2004; 75:107-8.
76. Van Bel F, Walther FJ. Myocardial dysfunction and cerebral blood flow velocity following birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:756-7.
77. Polglase GR, Ong T, Hillman NH. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clin Perinatol* 2016; 43:469-70.

- 78.** Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, Gürakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:407-8.
- 79.** Christensen RD, Baer VL, Yaish HM. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. *Transfusion* 2015; 55:187-8.
- 80.** Suzuki S, Morishita S. Hypercoagulability and DIC in high-risk infants. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:463-4.
- 81.** Clark SL, Hamilton EF, Garite TJ, Timmins A, Warrick PA, Smith S. The limits of electronic fetal heart rate monitoring in the prevention of neonatal metabolic acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):163.1–6.
- 82.** Nelson KB, Sartwelle TP, Rouse DJ. Electronic fetal monitoring, cerebral palsy, and caesarean section: assumptions versus evidence. *BMJ.* 2016;355: 6405-6.
- 83.** Haider, Azra, and Zulfiqar A. Bhutta. "Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications." *Current problems in pediatric and adolescent health care* 2006; 36(5): 178-88.
- 84.** Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 Oct;33(10):696-705.
- 85.** Shalak LF, Lupton AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003 Feb;111(2):351-7.
- 86.** Shankaran S, Lupton AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF ve ark; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005 Oct 13;353(15):1574-84.
- 87.** Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Moltano CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997 Jul;86(7):757-61.
- 88.** Horn AR, Swingler GH, Myer L, Linley LL, Raban MS, Joolay Y, Harrison MC, Chandrasekaran M, Rhoda NR, Robertson NJ. Early clinical signs in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy predict an abnormal amplitude-integrated electroencephalogram at age 6 hours. *BMC Pediatr.* 2013 Apr 10;13:52-3.
- 89.** Montaldo P, Caredda E, Pugliese U, et al. Continuous glucose monitoring profile during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with unfavorable outcome. *Pediatr Res* 2020; 88:218-9.

90. Basu SK, Kaiser JR, Guffey D, et al. Hypoglycaemia and hyperglycaemia are associated with unfavourable outcome in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101:149-50.
91. Pressler R, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures & the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Proposal from the ILAE task force on neonatal seizures. *Epilepsia*. In press. Google Scholar baskı yılı
92. WHO. Guidelines on Neonatal Seizures. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011;
93. Miller, S.P.; Weiss, J.; Barnwell, A.; Ferriero, D.M.; Latal-Hajnal, B.; Ferrer-Rogers, A.; Newton, N.; Partridge, J.C.; Glidden, D.V.; Vigneron, D.B.; et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58: 542-8.
94. Glass, H.C.; Glidden, D.; Jeremy, R.J.; Barkovich, A.J.; Ferriero, D.M.; Miller, S.P. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J. Pediatr.* 2009; 155: 318-23.
95. Evans, D.J.; Levene, M.I.; Tsakmakis, M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1240-1.
96. Shetty, J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy—Risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2015; 57 (Suppl 3): 40-3.
97. Chiang MC, Lien R, Chu SM, Yang PH, Lin JJ, Hsu JF, Fu RH, Lin KL. Serum Lactate, Brain Magnetic Resonance Imaging and Outcome of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Neonatol.* 2016 Feb;57(1):35-40.
98. Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. In: *StatPearls*. Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL); PMID: 2020; 28613533.
99. World Health Organization. *Thermal Protection of the Newborn: A Practical Guide*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1997;
100. World Health Organization. *Pregnancy, Childbirth, Postpartum, and Newborn Care: A Guide for Essential Practice*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2003;
101. World Health Organization. *Essential Newborn Care-Report of a Technical Working Group*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2000;
102. Oliveira V., Singhvi D.P., Montaldo P., Lally P.J., Mendoza J., Manerkar S., Shankaran S., Thayyil S. Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: A national survey of practice in the UK. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018;103: 388-90.

103. Kawamura S., Suzuki A., Hadeishi H., Yasui N., Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir.* 2000;142:1117–22.
104. Clifton G.L., Miller E.R., Choi S.C., Levin H.S., McCauley S., Smith K.R., Jr., Muizelaar J.P., Wagner F.C., Jr., Marion D.W., Luerssen T.G. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:556–63.
105. Hong M.F., Dorian P. Update on advanced life support and resuscitation techniques. *Curr. Opin. Cardiol.* 2005;20:1–6.
106. Safar P.J., Kochanek P.M. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. In *Mass Medical Soc. N. Engl. J. Med.* 2002;346:612–3.
107. Smith T.L., Bleck T.P. Hypothermia and neurologic outcome in patients following cardiac arrest: Should we be hot to cool off our patients? *Crit. Care.* 2002;6:377-8.
108. Vaagenes P., Ginsberg M., Ebmeyer U., Ernster L., Fischer M., Gisvold S.-E., Gurvitch A., Hossmann K.A., Nemoto E.M., Radovsky A. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: Pathophysiologic mechanisms. *Crit. Care Med.* 1996;24:57–68.
109. Williams G.D., Dardzinski B.J., Buckalew A.R., Smith M.B. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: A ³¹P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats. *Pediatr. Res.* 1997;42:700–8.
110. Al-Senani F.M., Graffagnino C., Grotta J.C., Saiki R., Wood D., Chung W., Palmer G., Collins K.A. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard™ System and Icy™ catheter following cardiac arrest. *Resuscitation.* 2004;62:143–50.
111. Sterz F., Zeiner A., Kırkciyan I., Janata K., Müllner M., Domanovits H., Safar P. Mild resuscitative hypothermia and outcome after cardiopulmonary resuscitation. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1996;8:88–96.
112. Bernard S.A., Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: A review. *Crit. Care Med.* 2003;31:2041–51.
113. Rosomoff H.L., Holaday D.A. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol. Leg. Content.* 1954;179:85–8.
114. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, et al. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997;99:248–56.

115. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:363-4.
116. Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, Kumar P, Polin RA, Tan RC, Wang KS. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):1146-50.
117. Wang CH, Chen NC, Tsai MS, Yu PH, Wang AY, Chang WT, Huang CH, Chen WJ. Therapeutic Hypothermia and the Risk of Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov; 94(47):2152.
118. Mosalli R. Whole body cooling for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neonatol*. 2012 Apr;1(2):101-6.
119. Walsh BH, Neil J, Morey J, et al. The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr* 2017; 187:26-7.
120. Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, et al. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol* 2018; 38:80-1.
121. Montaldo P, Lally PJ, Oliveira V, et al. Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104: 515-6.
122. Rao R, Trivedi S, Distler A, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol* 2019; 36:1337-8.
123. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr; 20(2):87-96.
124. Sakr, Mohamed, and Palanikumar Balasundaram. "Neonatal Therapeutic Hypothermia." *StatPearls [Internet]* 2021;
125. Gyurkovits Z, Maróti Á, Rénes L, et al. Adrenal haemorrhage in term neonates: a retrospective study from the period 2001-2013. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 2062-3.
126. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :3311-2.

127. Diederens CMJ, van Bel F, Groenendaal F. Complications During Therapeutic Hypothermia After Perinatal Asphyxia: A Comparison with Trial Data. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2018;
128. Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20:97-8.
129. H.C. Glass, D. Glidden, R.J. Jeremy, A.J. Barkovich, D.M. Ferriero, S.P. Miller Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury *J Pediatr*, 2009; 155: 318-23.
130. E.C. Wirrell, E.A. Armstrong, L.D. Osman, J.Y. Yager Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage *Pediatr Res*, 2001; 50: 445-54.
131. P. Calabresi, L.M. Cupini, D. Centonze, F. Pisani, G. Bernardi Antiepileptic drugs as a possible neuroprotective strategy in brain ischemia *Ann Neurol*, 2003; 53: 693-702.
132. S. Taverna, G. Sancini, M. Mantegazza, S. Franceschetti, G. Avanzini Inhibition of transient and persistent Na⁺ current fractions by the new anticonvulsant topiramate *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 288: 960-8.
133. C. Zona, M.T. Ciotti, M. Avoli Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells *Neurosci Lett*, 1997; 231: 123-6.
134. A.I. Herrero, N. Del Olmo, J.R. González-Escalada, J.M. Solis Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing gaba(a)-mediated responses and activation of a potassium conductance *Neuropharmacology*, 2002; 42; 210-20.
135. White H.S., Brown S.D., Woodhead J.H., Skeen G.A., HH W: Topiramate enhances gaba-mediated chloride flux and gaba-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. 2000; 28:167-79.
136. Y. Liu, J. Barks, G. Xu, F. Silverstein Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats *Stroke*, 2004; 35: 1460-5.
137. M.R. Noh, S.K. Kim, W. Sun, S.K. Park, H.C. Choi, J.H. Lim, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats, vol. 2006; 201: 2-3.
138. P.L. Follett, W. Deng, W. Dai, D.M. Talos, L.J. Massillon, P.A. Rosenberg, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate *J Neurosci*, 2004; 24; 4412-20.

139. A.M. Mazarati, R. Baldwin, H. Klitgaard, A. Matagne Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus *Epilepsy Res*, 2004; 58: 167-74.
140. J.S. Kim, A. Kondratyev, Y. Tomita Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain *Epilepsia*, 2007; 48: 19-26.
141. Dinse A, Fohr KJ, Georgieff M, et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *Br J Anaesth*. 2005;94:479–85.
142. M. Coburn, O. Kunitz, J.H. Baumert, K. Hecker, S. Haaf, A. Zühlsdorff, et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia *Br J Anaesth*, 2005; 94: 198-202.
143. B. Preckel, W. Schlack, T. Heibel, R. Rütten Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function *Br J Anaesth*, 2002; 2-3.
144. G. Greisen Intravenous ¹³³Xe clearance in preterm neonates with respiratory distress. Internal validation of ¹³³Xe clearance as a measure of global cerebral blood flow *Scand J Clin Lab Invest*, 1988; 48: 673-8.
145. T. Goto, H. Saito, M. Shinkai, Y. Nakata, F. Ichinose, S. Morita Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane *Anesthesiology*, 1997; 6-7.
146. J.L.M.D. Martin, M. Hossain, J. Xu, R.D. Sanders, N.P. Franks, M. Maze Asynchronous administration of xenon and hypothermia significantly reduces brain infarction in the neonatal rat *Br J Anaesth*, 2007; 98; 236-40.
147. O. Cakir, K. Erdem, A. Oruc, N. Kilinc, N. Eren Neuroprotective effect of n-acetylcysteine and hypothermia on the spinal cord ischemia-reperfusion injury *Cardiovasc Surg*, 2003; 11: 375-9.
148. Greco, P., Nencini, G., Piva, I. et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg* 2020; 120: 277-88.
149. Kelen, Dorottya, and Nicola J. Robertson. "Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy." *Early human development* 2010; 86(6): 369-77.
150. Dominguez-Rodriguez A. Melatonin in cardiovascular disease. *Exp Opin Invest Drugs*. 2012; 21:1593–6.

151. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mashad AR. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015 Mar;35(3):186-91.
152. Subirós N, Del Barco DG, Coro-Antich RM Erythropoietin: still on the neuroprotection road. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5:161–73.
153. Genc S, Koroglu TF, Genc K Erythropoietin as a novel neuroprotectant. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 22:105–19.
154. Leaw B, Nair S, Lim R, Thornton C, Mallard C, Hagberg H Mitochondria, bioenergetics and excitotoxicity: new therapeutic targets in perinatal brain injury. *Front Cell Neurosci* 2017; 11:199–200.
155. Horng LY, Hsu PL, Chen LW, Tseng WZ, Hsu KT, Wu CL, Wu RT Activating mitochondrial function and haemoglobin expression with EH-201, an inducer of erythropoietin in neuronal cells, reverses memory impairment. *Br J Pharmacol* 2015; 172:4741–56.
156. Solevåg AL, Schmölzer GM, Cheung PY Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med* 2019; 142:113–22.
157. Spandou E, Papadopoulou Z, Soubasi V, Karkavelas G, Simeonidou C, Pazaiti A, Guiba-Tziampiri O Erythropoietin prevents long-term sensorimotor deficits and brain injury following neonatal hypoxia–ischemia in rats. *Brain Res* 2005; 1045:22–30.
158. Wang L, Zhang Z, Wang Y, Zhang R, Chopp M) Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke* 2004; 35:1732–7.
159. Malla RR, Asimi R, Teli MA, Shaheen F, Bhat MA Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol* 2017; 37:596–601.
160. Avasiloaiei A, Dimitriu C, Moscalu M, Paduraru L, Stamatina M High-dose phenobarbital or erythropoietin for the treatment of perinatal asphyxia in term newborns. *Pediatr Int* 2013; 55:589–93.
161. Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti MU Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123:764–9.
162. Tagin M, Shah PS, Lee KS Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013; 33:663–9.

- 163.** Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of a calciumchannel blocker, nicardipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 1990 Jul;32(7):567-74.
- 164.** Kabataş S, Civelek E, İnci Ç, Yalçınkaya EY, Günel G, Kır G, Albayrak E, Öztürk E, Adaş G, Karaöz E Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cell transplantation in a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy: a pilot study. *Cell Transplant* 2018; 27:1425–33.
- 165.** Gonzales-Portillo GS, Reyes S, Aguirre D, Pabon MM, Borlongan CV Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Neurol* 2014; 5:147-8.
- 166.** van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ Mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxic-ischemic brain injury improves behavioral outcome and induces neuronal and oligodendrocyte regeneration. *Brain Behav Immun* 2010; 24:387–93.
- 167.** Tapia-Bustos A, Lespay-Rebolledo C, Vío V, Pérez-Lobos R, Casanova-Ortiz E, Ezquer F, Herrera-Marschitz M, Morales P Neonatal mesenchymal stem cell treatment improves myelination impaired by global perinatal asphyxia in rats. *Int J Mol Sci.* 2021;
- 168.** Noblett WC, Wilcox LR, Scamman F, Johnson WT, Diaz-Arnold A. : Detection of pulpal circulation in vitro by pulse oximetry. *J Endod.* 1996;22(1): 1-5.
- 169.** Tobin MJ. Concepts in emergency and critical care medicine. Respiratory monitoring. *JAMA*, 1990; 264(2): 244-51.
- 170.** MacDonald PH, Dinda PK, Beck IT, Mercer CD. : The use of oximetry in determining intestinal blood flow. *Surg Gynecol Obst.* 1993; 176: 451-8.
- 171.** Sendak MJ, Harris AP, Donham RT. Accuracy of pulse oximetry during arterial oxyhemoglobin desaturation in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 111-4.
- 172.** Hanning CD, Alexander-Williams JM. Pulse oximetry: A practical review. *BMJ*, 1995; 311: 367-70.
- 173.** Brown DW, Picot PA, Naeini JG, Springett R, Delpy DT, Lee TY. Quantitative near infrared spectroscopy measurement of cerebral hemodynamics in newborn piglets. *Pediatr Res* 2002; 51(5):564–70.
- 174.** Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 near-infrared spectrophotometers. *Anaesthesia* 2002; 57(10):999–1006.
- 175.** Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(2):160–6.

176. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 2000; 93(4):947–53.
177. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198(4323):1264–7.
178. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Dujovny M, Lewis G, Ausman JJ. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med* 1991; 19(1):89–97.
179. Wong F. Cerebral blood flow measurements in the neonatal brain. In: Walker DW, editor. *Prenatal and Postnatal Determinants of Development*. New York, NY: Springer 2016; 69–87.
180. Bailey, Sean M., Karen D. Hendricks-Munoz, and Pradeep Mally. "Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns." *American journal of perinatology* 2014;31(04): 339-44.
181. Nishino, Tomohiko, et al. "Effects of Temperature and Position Change on Neonatal Brain Regional Oxygen Saturation in Tub Bathing: A Prospective Study." *Pain and Therapy* 2021; 1-14.
182. Schat, Trijntje E., et al. "Early cerebral and intestinal oxygenation in the risk assessment of necrotizing enterocolitis in preterm infants." *Early human development* 2019; 131: 75-80.
183. Al-Subu, Awni M., et al. "Two-site regional oxygen saturation and capnography monitoring during resuscitation after cardiac arrest in a swine pediatric ventricular fibrillatory arrest model." *Journal of clinical monitoring and computing* 2020; 34(1): 63-70.
184. Balci, Eda, et al. "Effects of upper limb ischemia-reperfusion on regional oxidative stress during aortic surgery with moderate hypothermia." *Journal of Cardiac Surgery* 2021;36(4): 1361-9.
185. Glaser, Nicole S., et al. "Cerebral hyperemia measured with near infrared spectroscopy during treatment of diabetic ketoacidosis in children." *The Journal of pediatrics* 2013; 163(4): 1111-6.
186. Hanson SJ, Berens RJ, Havens PL, Kim MK, Hoffman GM. Effect of volume resuscitation on regional perfusion in dehydrated pediatric patients as measured by two-site near-infrared spectroscopy. *Pediatr Emerg Care*. 2009 Mar;25(3):150-3.

187. Li, Run, et al. "Effects of different body positions and head elevation angles on regional cerebral oxygen saturation in premature infants of China." *Journal of pediatric nursing* 2020; 55: 1-5.
188. Valente, Michael E., et al. "Cerebral oxygenation and acceleration in pediatric and neonatal interfacility transport." *Air medical journal* 2016; 35(3): 156-60.
189. Saito, Junichi, et al. "Preoperative cerebral and renal oxygen saturation and clinical outcomes in pediatric patients with congenital heart disease." *Journal of clinical monitoring and computing* 2019; 33(6): 1015-22.
190. Fister, Petja, et al. "Decreased tissue oxygenation in newborns with congenital heart defects: a case-control study." *Croatian medical journal* 2018; 59(2): 71-8.
191. Abramo, Thomas J., et al. "Innovative application of cerebral rSO₂ monitoring during shunt tap in pediatric ventricular malfunctioning shunts." *Pediatric emergency care* 2015; 31(7): 479-86.
192. Tsou, Po-Yang, et al. "Association of cerebral oximetry with outcomes after extracorporeal membrane oxygenation." *Neurocritical care* 2020; 1-9.
193. Aktas, Selma, et al. "Effects of blood transfusion on regional tissue oxygenation in preterm newborns are dependent on the degree of anaemia." *Journal of paediatrics and child health* 2019; 55(10): 1209-13.
194. Baserga, Mariana, et al. "Abnormal Splanchnic Regional Saturations in a Preterm Infant That Developed Necrotizing Enterocolitis Following a Red Blood Cell Transfusion." *Advances in Neonatal Care* 2020; 20(5): 401-5.
195. Mannan, Md Abdul, et al. "Neonatal arterial blood gases & immediate outcome following perinatal asphyxia." *Bangladesh Journal of Medical Science* 2019; 18(2): 238-43.
196. Martí Gamboa, Sabina, et al. "pH, base deficit or lactate. Which is better for predicting neonatal morbidity?." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017;30(19): 2367-71.
197. Knutzen, Liv, Elena Svirko, and Lawrence Impey. "The significance of base deficit in acidemic term neonates." *American journal of obstetrics and gynecology* 2015; 213(3): 373-4.
198. Victory, Rahi, et al. "Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term." *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191(6): 2021-8.

