



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE HİPOKSİK
İSKEMİK ENSEFALOPATİ NEDENİ İLE TERAPÖTİK
HİPOTERMİ UYGULANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülay İrem PARLAK ÖZEL

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Emel OKULU**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE HİPOKSİK
İSKEMİK ENSEFALOPATİ NEDENİ İLE TERAPÖTİK
HİPOTERMİ UYGULANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülay İrem PARLAK ÖZEL

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Emel OKULU**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeni İle Terapötik Hipotermi Uygulanan Hastaların Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 13.07.2020 ve 07.02.2022 tarihinde, İ7-424-20 ve İ01-64-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gülay İrem PARLAK ÖZEL

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Gülay İrem Parlak Özel
Ödev başlığı: Tez
Gönderi Başlığı: YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE HİPOKSİK İSKEMİK ...
Dosya adı: TI_K_HI_POTERMI_UYGULANAN_HASTALARIN_DEG_ERLENDI_R...
Dosya boyutu: 545.23K
Sayfa sayısı: 93
Kelime sayısı: 22,971
Karakter sayısı: 146,860
Gönderim Tarihi: 05-Haz-2022 08:34ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1850839691



ORJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**9**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Gülay İrem PARLAK ÖZEL	Sınav tarihi: 15 /06 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel OKULU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeni İle Terapötik Hipotermi Uygulanan Hastaların Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1	☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.	

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Emel OKULU
Neonatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ömer ERDEVE
Neonatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Ufuk ÇAKIR
Neonatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışması sürecim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, emek ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, ilgi ve yardımlarıyla her zaman desteğini hissettiğim, tez asistanı olduğum için daima kendimi şanslı hissedeceğim, değerli hocam Doç. Dr. Emel OKULU'ya,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle gelişimime yön veren, hem hekimlik hem etik değerler adına çok şey öğrendiğim, hekimlik mesleğim süresince örnek alacağım, anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Saadet ARSAN'a,

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübeleriyle daima yanımızda olan saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Begüm ATASAY ve Prof. Dr. Ömer ERDEVE'ye,

Uzmanlık eğitimi süresince daha donanımlı hekimler olmamız için emeği geçen, yetkinlikleriyle meslek hayatıma yol gösterici, değerli katkılar sağlayan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, en zorlu süreçleri birlikte atlattığımız sevgili eşkıdemlerime,

Büyük fedakarlıklarla bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşime,

Varlığı ile hayatıma anlam katan, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiren, en iyi dostum, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Erhan Özel'e

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülay İrem PARLAK ÖZEL

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Perinatal Asfiksi	7
4.2. Neonatal Ensefalopati	7
4.2.1. Epidemiyoloji	7
4.2.2. Etiyoloji	8
4.2.3. Patofizyoloji	8
4.2.3.1. Mitokondriyal disfonksiyon	10
4.2.3.2. Oksidatif stres	11
4.2.3.3. Eksitotoksisite	12
4.2.3.4. İnflamasyon	12
4.2.3.5. Apoptoz	12
4.2.4. Nöropatoloji ve Klinik Yansımaları	13
4.2.4.1. Selektif nöronal nekroz	13
4.2.4.2. Parasagital serebral hasar	13
4.2.4.3. Fokal veya multifokal iskemik serebral hasar	14
4.2.4.4. Periventriküler lökomalazi	14
4.2.5. Klinik Bulgular	14
4.2.5.1. Kardiyovasküler sistem	16
4.2.5.2. Solunum sistemi	16
4.2.5.3. Renal sistem	17
4.2.5.4. Hematolojik sistem	17
4.2.5.5. Gastrointestinal sistem	17
4.2.5.6. Endokrin sistem	17

4.2.5.7. Metabolik değişiklikler	17
4.2.6. Tanı	18
4.2.6.1. APGAR skarlama sistemi	18
4.2.6.2. Nörofizyolojik çalışmalar	19
4.2.6.2.1. Amplitüd Elektroensefalografi (AEEG)	19
4.2.6.2.2. Yakın kızılötesi spektroskopi (Near Infrared Spektroskopi-NIRS)	20
4.2.6.2.3. Uyarılmış potansiyeller	20
4.2.6.3. Nörogörüntüleme	21
4.2.6.3.1. Kraniyal Ultrasonografi (USG)	21
4.2.6.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	21
4.2.6.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	21
4.2.6.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)	22
4.2.6.4. Laboratuvar bulguları	23
4.2.7. Tedavi	24
4.2.7.1. Sistemik destek tedavileri	25
4.2.7.2. Konvülziyon tedavisi	26
4.2.7.3. Terapötik hipotermi	26
4.2.7.4. Diğer tedavi yöntemleri	28
4.2.7.4.1. Eritropoetin (EPO)	28
4.2.7.4.2. Magnezyum Sülfat (MgSO ₄)	29
4.2.7.4.3. Xenon	29
4.2.7.4.4. Melatonin	29
4.2.7.4.5. Kök hücre tedavisi	29
4.2.8. Prognoz	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	31
5.1. Olguların Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	31
5.2. Olguların Değerlendirilmesi	31
5.3. İstatistiksel Analiz	33
6. BULGULAR	34
7. TARTIŞMA	52
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
9. KAYNAKLAR	64
10. EKLER	75
Ek-1: Olgu Rapor Formu	75

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ABH	: Akut böbrek hasarı
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
ADH	: Antidiüretik Hormon
AEEG	: Amplitüd Elektroensefalografi
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAER	: İşitsel Beyinsapı Uyarılmış Potansiyel (Brainstem auditory evoked response)
BE	: Baz eksisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺²	: Kalsiyum
CK-BB	: Kreatin Kinaz İzoenzim-BB
CK-MB	: Kreatinin Kinaz İzoenzim-MB
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DAMP	: Damage associated molecular patterns
EKMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EEG	: Elektroensefalogram
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EPO	: Eritropoetin
GABA	: Gama-Amino-Bütirik-Asit
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein (Glial fibrillary asidic protein)
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
HFOV	: Yüksek frekans osilasyonlu ventilasyon (HFOV)
IL-1beta	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
INF-y	: İnterferon gama

μ	: Mikrometre
MMP-3 ve MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz 3 ve 9
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAA	: N-Asetil Aspartat
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NF-KB	: Nükleer Faktör-KB
NICHD	: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
NIRS	: Yakın Kızılötesi Spektroskopi (Near Infrared Spektroskopi)
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrit Oksit
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
SSEP	: Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyeller (Somatosensorial evoked potential)
TNF- alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel (Visual evoked potential)
YDP	: Yaygın Damariçi Pıhtılaşma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	HİE patofizyolojisine genel bakış	9
Şekil 4.2.	HİE patofizyolojisi	10
Şekil 4.3.	Nöronlarda Ca^{+2} etkisi	11
Şekil 6.1.	Hastaların doğum salonunda canlandırma gereksinimlerine göre dağılımlar	36
Şekil 6.2.	Tüm hasta grubunun APGAR skorları (ortanca)	36
Şekil 6.3.	Hastaların antepartum maternal etiyoloji dağılımları	38
Şekil 6.4.	Hastaların antepartum fetal etiyoloji dağılımları	38
Şekil 6.5.	Hastaların intrapartum etiyoloji dağılımları	39
Şekil 6.6.	Hastaların postpartum etiyoloji dağılımları	39
Şekil 6.7.	Hastaların yatış Thompson skoru dağılımı	40
Şekil 6.8.	Yatış AEEG bulguların hasta gruplarına göre dağılımı	41
Şekil 6.9.	Doğum sonrası solunum desteği türünün evrelere göre dağılımı	42
Şekil 6.10.	Hipotermi başlama saati için ROC eğrisi	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Asfiksi etiolojisinde yer alan faktörler	8
Tablo 4.2.	Modifiye Sarnat Evrelemesi	15
Tablo 4.3.	Thompson Skoruması	16
Tablo 4.4.	HİE için belirtilen tanı kriterleri	18
Tablo 4.5.	APGAR skoruması	19
Tablo 4.6.	AEEG'de görülen bulgular	19
Tablo 4.7.	HİE terapötik hipotermi uygulama kriterleri	27
Tablo 6.1.	Hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 6.2.	Hastaların doğum özellikleri ve doğum salonu canlandırma gereksinimleri	35
Tablo 6.3.	Hastaların etiyolojik bulguları	37
Tablo 6.4.	Hastaların kord ve ilk 1 Saatte alınan kan gazı verileri	40
Tablo 6.5.	Hastaların yatış Thompson, AEEG, hipotermi ve solunum desteği özellikleri	42
Tablo 6.6.	İzlemede klinik nöbet veya anormal AEEG bulguları ile uygulanan tedaviler	43
Tablo 6.7.	İzlem süresince karşılaşılan sorunların dağılımı	44
Tablo 6.8.	Hastaların takip ve taburculukta nörolojik bulguları	45
Tablo 6.9.	Taburculukta EEG bulgularının dağılımı	46
Tablo 6.10.	Hastaların MRG bulguları	46
Tablo 6.11.	Çalışma grubunun işitme testi sonuçları, sağkalım ve hastanede kalış süresi	47
Tablo 6.12.	Ölen ve sağkalan hastaların özellikleri	48
Tablo 6.13.	MRG bulguları anormal ve normal olan hastaların özellikleri	50

1. ÖZET

Amaç: Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), antepartum, intrapartum, postpartum pek çok risk faktörü nedeniyle ortaya çıkan, yenidoğanda başta santral sinir sistemi olmak üzere multisistemik etkilenmeye yol açan, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Terapötik hipotermi nöroprotektif etkisi kanıtlanmış tek yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, terapötik hipotermi uygulanan Evre 2 ve Evre 3 HİE tanılı yenidoğanların değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde retrospektif olarak planlandı. Hastalar modifiye Sarnat evrelemesine göre Evre 2 ve Evre 3 HİE olarak gruplara ayrıldı. Hastaların demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri sonuçları, terapötik hipotermi uygulamaları, yatışta karşılaşılan sorunları, yatışta ve taburculukta nörolojik durumları ve ölüm oranları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 53 hasta dahil edildi. Hastaların gebelik haftası ortalaması $38,9 \pm 1,5$ hafta, doğum ağırlığı ortalaması 3210 ± 547 g ve %73,6'sı erkekti. Modifiye Sarnat evrelemesine göre hastaların %71,7'si Evre 2 HİE, %28,3'ü Evre 3 HİE olarak değerlendirildi. Etiyolojide antepartum maternal faktörler %30, antepartum fetal faktörler %26, intrapartum faktörler %43, postpartum faktörler %24 oranında rol oynamaktaydı, Evre 2 ve 3 HİE grubunda bu faktörlerin dağılımı benzerdi. Hipotermi başlama zamanı ortancası 2 saat (1-12 saat) olup gruplar arasında benzerdi. Evre 3 HİE hastalarının yatışta anormal amplitüd elektroensefalografi (AEEG) sıklığı daha fazla, yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skoru ortancaları ile 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saatte anormal nörolojik muayene oranı daha yüksekti. Yatışta hastaların %81,1'inde en az bir sorunla karşılaşıldı. Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre asidoz, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), trombositopeni, kan şekeri bozukluğu, elektrolit dengesizliği, enfeksiyon gelişme sıklığı daha yüksek saptandı. Her iki grup arasında klinik nöbet sıklığı benzerdi. Sağ kalan hastaların %16,7'sinde taburculukta anormal nörolojik muayene bulguları mevcuttu, bu oran Evre 3 HİE hastalarında daha yüksekti. Hastaların tümüne magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmış olup hastaların %49,1'inde anormal MRG bulgusu saptanmıştı. Bu oran Evre 3 HİE grubunda %100, Evre 2 HİE grubunda %28,9'di. Ölüm oranı %9,4 olup, Evre 3 HİE grubunda %26,7 ile Evre 2 HİE grubuna göre daha yüksekti. Ölen hastaların %80'i Evre 3 HİE grubunda olup, ölen hastaların yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skorları, 72. Saatte anormal nörolojik muayene oranı, yatış sırasında karşılaşılan sorun sıklığı ve anormal MRG bulgu oranı

sağ kalanlara göre daha yüksekti. Çalışma grubunda, anormal MRG bulgusu olan hastalarda yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skorları ile bu saatlerdeki anormal nörolojik muayene oranının daha yüksek olduğu, hipotermi başlama zamanının daha geç olduğu ve yatış sırasında gözlenen sistem sorunlarının anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, Evre 3 HİE tanılı yenidoğanların Evre 2 HİE tanılı yenidoğanlara göre, yatış sırasında ve izlem sürecinde klinik ve görüntüleme bulgularının daha kötü, karşılaşılan sorunlar ile ölüm oranlarının daha fazla olduğu, hastaların yatış ve izlem sırasında gözlenen nörolojik ve sistem sorunlarının ölüm ve anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu, iyi nöroprotektif sonuçları elde etmek için etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi olan hipoterminin en erken zamanda başlanması önemli olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğan, hipotermi, AEEG, MRG

2. ABSTRACT

Aim: Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is one of the leading causes of neonatal morbidity and mortality, which occurs due to antepartum, intrapartum and postpartum risk factors and causes multisystemic effects especially in the central nervous system of the newborn. Therapeutic hypothermia is the only treatment modality with proven neuroprotective effect. The aim of this study is to evaluate the newborns who diagnosed with Stage 2 and Stage 3 HIE and underwent therapeutic hypothermia.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted in Ankara University Faculty of Medicine, Neonatal Intensive Care Unit between January, 2015 and December 2019. The patients were grouped as Stage 2 HIE and Stage 3 HIE according to the modified Sarnat staging. Demographic, etiological and clinical characteristics of the patients, results of laboratory and imaging methods, therapeutic hypothermia applications, problems occurred during hospitalization, neurological status at admission and at discharge, and mortality rates were evaluated.

Results: 53 patients were included in this study. The mean gestational age was $38,9 \pm 1,5$ weeks, the mean birth weight was 3210 ± 547 g, and 73,6% of patients were male. According to the modified Sarnat staging, 71,7% of patients were defined as Stage 2 HIE, and 28,3% as Stage 3 HIE. In all patients, antepartum maternal factors were responsible for 30% of the etiology, antepartum fetal factors for 26%, intrapartum factors for 43%, and postpartum factors for 24%. In the Stage 2 and 3 HIE groups, the distribution of these factors was similar. The median time to onset of hypothermia was 2 hours (1-12 hours) and was similar between groups. Patients with stage 3 HIE had a higher incidence of abnormal amplitude electroencephalography (AEEG) at admission, and a higher rate of abnormal neurologic examination at the 24th, 48th, and 72nd hours of hospitalization, with higher medians of Thompson scores at 24th, 48th, and 72nd hours. During hospitalization, 81,1% of patients had at least one problem. Acidosis, hypotension, disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombocytopenia, blood sugar disorder, electrolyte imbalance, and the incidence of infection were found to be higher in patients with stage 3 HIE compared to patients with stage 2 HIE. At the time of discharge, 16,7% of the surviving patients had abnormal neurological examination findings, and this rate was higher in patients with Stage 3 HIE. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed in all of the patients, and reported with abnormal findings in 49,1% of the patients. While MRI findings were abnormal in all stage 3 HIE patients (100%), this rate was 28,9% in the stage 2 HIE group. The rate of mortality was 9,4% in all patients, and it was higher in the Stage 3 HIE

group (26,7%). The rate of mortality in the Stage 3 HIE group was 80%. The Thompson scores at admission, 24th, 48th and 72nd hours, the rate of abnormal neurologic examination at 72nd hours, frequency of problems encountered during hospitalization, and the rate of abnormal MRI findings were all higher in dead group than in the survivors. It was determined that the Thompson scores at admission, 24th, 48th and 72nd hours, and the rates of abnormal neurological examination at 24th, 48th and 72nd hours were higher, the initiation of hypothermia was later in patients with abnormal MRI findings, and systemic problems observed during hospitalization were associated with abnormal MRI findings.

Conclusion: This study showed that newborns with Stage 3 HIE had worse clinical and imaging findings, higher problems encountered during hospitalization and mortality rates compared to Stage 2 HIE newborns. Neurological and systemic problems occurred during hospitalization and follow-up were found to be associated with death and abnormal MRI findings. Worse. It is important to initiate hypothermia which is the only evidence-based treatment method as early as possible to provide its neuroprotective effects.

Key words: Hypoxic ischemic encephalopathy, newborn, hypothermia, AEEG, MRI, death

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Neonatal ensefalopati, 35. gebelik haftası ve sonrasında doğan bir bebekte yaşamın ilk günlerinde nörolojik fonksiyonun bozulmasıyla karakterize anormal bilinç düzeyi veya nöbetler ile kendini gösteren, sıklıkla solunumu başlatma ve sürdürmede güçlük, tonus ve refleks kaybının eşlik ettiği klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur [1]. Doğum asfiksisi ve hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), neonatal ensefalopati olgularının çoğundan sorumludur. Hipoksi, iskemi ve asidoz sonucunda bozulmuş plasental perfüzyon ve gaz değişimini gösteren doğum asfiksisi tanımı, tarihte HİE'yi tanımlamak için kullanılmıştır [2].

Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayınladığı verilere göre, ülkemizde HİE oranı 19,857 canlı doğumda 93, sıklığı ise binde 2,6 iken yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar içerisinde oran %1,2 olarak bulunmuştur [3].

Umbilikal kord basısına bağlı umbilikal kan akımının bozulması, maternal hipotansiyon veya hipertansiyon nedeni ile veya plasental gaz değişimini engelleyen nedenlerle plasental perfüzyonun bozulması, maternal anemi gibi nedenlerle maternal oksijenizasyonun bozulması ve yenidoğanın solunum işini gerçekleştirememesi gibi antepartum, intrapartum ve postpartum nedenler asfiksiye yol açan faktörlerdir [4]. HİE patofizyolojisinin temelini oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksiste, inflamasyon ve apoptoz oluşturur ve her faktör birbiriyle iç içe geçmiş durumdadır [5].

Yenidoğanlarda HİE, klinik bulgular açısından çeşitlilik göstermektedir. Bradikardi, apne, uyaranlara yanıtsızlık gibi spesifik olmayan bulguların yanısıra anormal bilinç durumu (hiperalert, irritabilite, letarji), spontan hareketlerde azalma, solunumu sürdürmede güçlük, anormal postür, nöbet aktivitesi, primitif reflekslerin azalması veya kaybolması gibi bulgularla da kendini gösterebilir. Doğum salonunda ensefalopatik yenidoğanda düşük APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration) skorları görülebilir [6].

Klinik olarak HİE sınıflandırmasında modifiye Sarnat evrelendirmesi ile Thompson skorlaması kullanılmaktadır. Modifiye Sarnat evrelendirmesi ile HİE Evre 1 (hafif), Evre 2 (orta) ve Evre 3 (ağır) olarak evrelere ayrılmıştır. Thompson skorlamasında hastanın günlük olarak puanlaması yapılır ve bebeğin aldığı puana göre fikir yürütülebilir. Günümüzde modifiye Sarnat evrelemesi ve Thompson skorlama sistemi HİE olgularını tanımlamak ve özellikle terapötik hipotermi uygulamasının uygun olacağı vakaları belirlemek için yaygın kullanılan araçlardır [7, 8].

Hastaların değerlendirilmesinde APGAR skorları, kan gazı parametreleri, amplitüd elektroensefalografi (AEEG), yakın kızılötesi spektroskopi (Near Infrared Spektroskopi-NIRS) ve beyin görüntüleme yöntemleri ile laboratuvar yöntemleri yardımcıdır [9].

Santral sinir sistemi başta olmak üzere, HİE’de kardiyovasküler sistem, solunum sistemi sıklıkla etkilenmektedir. Bunun yanı sıra akut böbrek hasarı (ABH), koagülopati, karaciğer disfonksiyonu, kan şekeri ve elektrolit değişiklikleri yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle yenidoğanlarda multisistemik değerlendirme yapılmalı, uygun destek tedavileri verilmelidir.

HİE’de nöroprotektif özelliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi terapötik hipotermidir. 2014 yılında Amerikan Pediatri Akademisi tarafından (AAP) terapötik hipotermi uygulanacak yenidoğanlar için kriterler belirlenmiştir [10]. Kriterleri karşılamayan bebeklerde, yenidoğanın klinik durumu ve klinisyen kararına göre terapötik hipotermi tedavisi uygulanabilmektedir. HİE’de yenidoğanlara uygulanan canlandırma ve takiben oluşan reperfüzyon sonrası devreye giren serebral oksidatif mekanizmaların geri dönüşümlü olarak düzelebildiği 1-6 saatlik latent faz dönemi, nöroprotektif özellikteki terapötik hipoterminin başlatılması gereken terapötik pencere dönemi olarak kabul edilmektedir [11].

Günümüzde HİE yenidoğan morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenlerinden biridir. Multisistemik etkilenme ile çeşitli organ disfonksiyonlarına yol açar, ve tam iyileşme, nörogelişimsel olumsuz sonuçlar veya bebeğin ölümüne kadar gidebilen geniş bir yelpaze ile sonuçlanabilmektedir [12]. Bu nedenle HİE gelişiminin önlenmesi, canlandırma gereksinimi olan ensefalopatik yenidoğanın uygun şekilde yönetimi, tanı konulduğunda gerekli destek tedavilerinin yapılması ve terapötik hipotermi uygulama kriterlerini karşılaması durumunda zaman kaybetmeden terapötik hipotermi tedavisine başlanması önem taşımaktadır.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde Ocak 2015 ile Aralık 2019 tarihleri arasında, Evre 2 ve Evre 3 HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanan yenidoğanların demografik, etiyolojik ve klinik özelliklerinin, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri verilerinin, hipotermi uygulamalarının, yatışta karşılaşılan sorunlarının, yatış sırasında ve taburculuktaki nörolojik durumlarının ve ölüm oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Perinatal Asfiksi

Perinatal asfiksi, hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü bir süreç olup; anne, fetus ve plasentadan oluşan biyolojik ünitenin fonksiyonlarının veya postpartum pulmoner gaz değişiminin bozukluğuna bağlı olarak fetus veya yenidoğanda hipoksemi, hiperkapni ve asidoz ile birlikte olan klinik depresyon tablosu olarak tanımlanabilir [1].

4.2. Neonatal Ensefalopati

Neonatal ensefalopati, 35. Gebelik haftası ve sonrasında doğan bir bebekte yaşamın ilk günlerinde nörolojik fonksiyonun bozulmasıyla karakterize anormal bilinç düzeyi veya nöbetler ile kendini gösteren, sıklıkla solunumu başlatma ve sürdürmede güçlük, tonus ve refleks kaybının eşlik ettiği klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur [2].

Neonatal ensefalopati akut veya kronik hipoksi, vasküler hastalıklar, santral sinir sistemi malformasyonları, metabolik hastalıklar gibi birçok nedene bağlı oluşabilir [13]. Doğum asfiksisi ve hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), neonatal ensefalopati olgularının çoğundan sorumludur. Hipoksi, iskemi ve asidoz sonucunda bozulmuş plasental perfüzyon ve gaz değişimini gösteren doğum asfiksisi tanımı, tarihte HİE'yi tanımlamak için kullanılmıştır. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından onaylanan kılavuzlar, perinatal asfiksi yerine HİE terimini kullanır ve bu tanının, akut peripartum veya intrapartum olayların kanıtlanmış olduğu vakalarda kullanılması gerektiğini önermektedir [2].

4.2.1. Epidemiyoloji

Neonatal ensefalopati ölüm, epilepsi, serebral palsy, bilişsel, davranışsal ve gelişimsel problemler gibi ciddi sonuçlara neden olabilecek bir durumdur. Neonatal ensefalopati sıklığı 2010 yılına ait bir çalışmada 1000 canlı doğumda 3 olarak bildirilmiştir, HİE için ise bu oran 1000 canlı doğumda 1,5'tir [14]. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayınladığı verilere göre, HİE oranı 19,857 canlı doğumda 93, sık ise binde 2,6 iken yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar içerisinde oran %1,2 olarak bulunmuştur [3].

4.2.2. Etiyoloji

Antepartum, intrapartum, postpartum dönemde ortaya çıkan olaylar sonucu HİE oluşabilir. Asfiksiye neden olabilecek beş farklı mekanizma vardır [4]:

1. Umbilikal kord basısına bağlı olarak gelişen umbilikal kordda kan akımının azalması
2. Anormal uterin kasılma, maternal hipotansiyon, maternal hipertansiyon gibi plasentanın maternal kaynaklı perfüzyonunun bozulması
3. Maternal anemi, kardiyopulmoner hastalık gibi maternal oksijenizasyonun bozulması
4. Anormal yerleşimli plasenta, plasental yetmezlik, plasenta previa nedeniyle plasentanın gaz değişiminin bozulması
5. Yenidoğanın akciğerlerde gerekli solunum işini gerçekleştirememesi, persistan fetal dolaşım

Asfiksiye yol açabilecek faktörler Tablo 4.1’de verilmiştir [8]:

Tablo 4.1. Asfiksi etiyolojisinde yer alan faktörler

Antepartum dönem	İntrapartum dönem	Postpartum dönem
Maternal diyabet Maternal enfeksiyon Hipertansiyon Preeklampsi/eklampsi İleri anne yaşı Kardiyak hastalıklar Anemi İlaç tedavisi	Anormal yerleşimli plasenta Prezentasyon anomalisi Müdahaleli doğum Hızlı doğum Uzamış doğum Erken membran rüptürü Plasenta dekolmanı Plasenta previa	Doğumsal kalp hastalığı Kardiyovasküler kollaps Ağır anemi Solunum sistemi hastalıkları

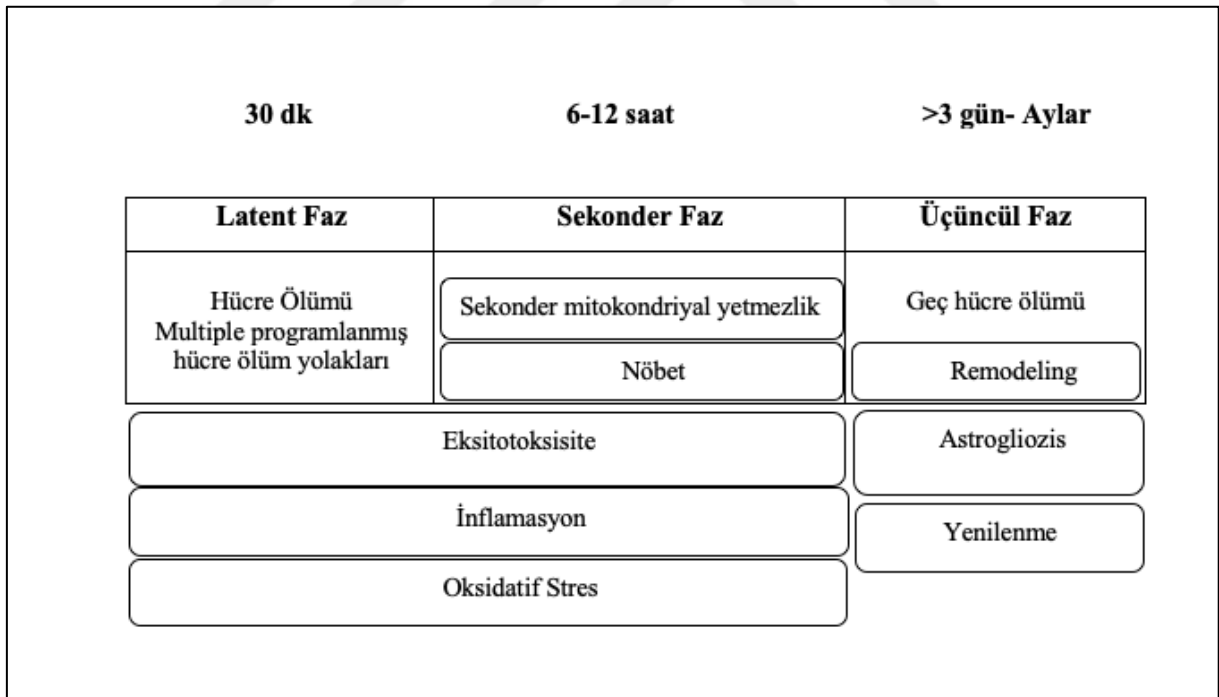
4.2.3. Patofizyoloji

Fetal beyin keton, laktat, glukoz gibi adenosin trifosfat (ATP) sentezleyebilen molekülleri enerji kaynağı olarak kullanır [15]. Fetal beynin ihtiyacı olan bu moleküller yeterli serebral kan akışı ile sağlanır. Bu durum fetal beynin homeostazının sürdürülmesi ve enerji ihtiyacının karşılanmasına yardımcı olur [16]. Erişkinlere kıyasla fetal beyin kullanabileceği enerji kaynakları nedeniyle asfiksiye daha dayanıklıdır [15]. Plasenta dekolmanı, kord prolapsusu, kord dolanması, kronik maternal hipoksi, uterus rüptürü gibi nedenler plasenta perfüzyonunu bozar [16, 17]. Fetüse yeterli serebral kan akımının sağlanamamasıyla hipoksi gelişir [16]. Hipoksi fetal kardiyak debide azalmaya neden olacağından serebral kan akımı da azalır. Serebral kan akımındaki azalma sonucunda beyin sapı, serebellum ve bazal gangliyonların yeterli perfüzyonunu sağlamak için serebral arterler beynin anterior dolaşımdan posterior

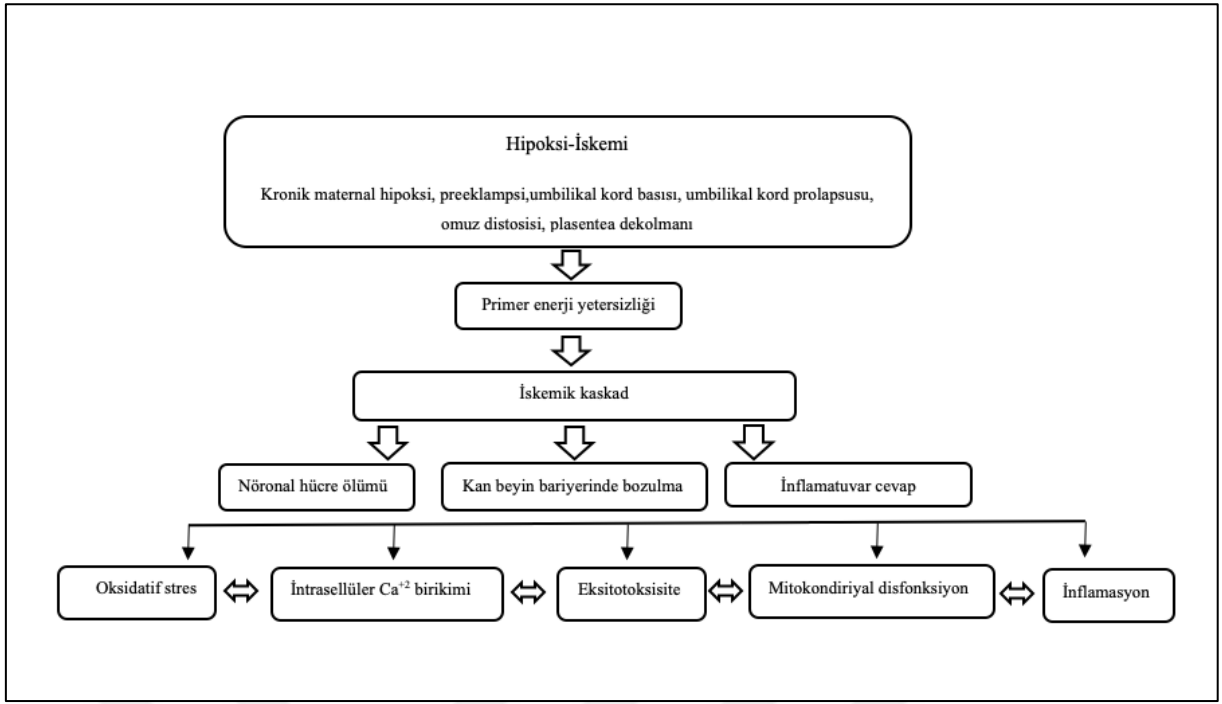
dolaşıma olan kan akımını keser. Ancak akut gelişen kan akımında azalma durumunda talamus ve bazal gangliyonlarda da hasara neden olur [17].

Hipoksik iskeminin patogenezinde hasar süresi ve tedaviye başlama zamanı önemli rol oynar. Akut hasar sonrası ilk periyotta nöronlara zarar veren ve iskemik süreci başlatan eksitator nörotransmitterlerin kontrolsüz salınımı başlar, kan beyin bariyeri hasar görür ve önemli bir inflamatuvar yanıt oluşur. Bunun sonucunda oksidatif mekanizmalarda yetersizlik, eksitotoksinlerin birikimi ve sitotoksik ödem meydana gelir [18]. Hasardan sonra yaklaşık 6 saat süren latent periyotta günlerce sürebilen ikincil enerji yetmezliği gelişir. Bu dönemde nöbetler, sitotoksik ödem, eksitotoksinlerin salınımı, bozulmuş oksidatif enerji metabolizması ve apoptotik kaskadların aktive olduğu görülür [19]. Hipoksik iskemik hasardan sonraki 6-48. saatte fosfat rezervleri tükenir, eksitator nörotransmitterlerin salınmasıyla ikincil enerji yetmezliği derinleşir. Akut iskemi sonrası üçüncü periyotta ise hücre ölümü, hasarlı beynin yeniden şekillenmesi ve astrogliosis meydana gelmektedir (Şekil 4.1.) [20].

HİE patofizyolojisinin temelini oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksisite, inflamasyon ve apoptoz oluşturur ve her faktör birbiriyle iç içe geçmiş durumdadır (Şekil 4.2) [5].



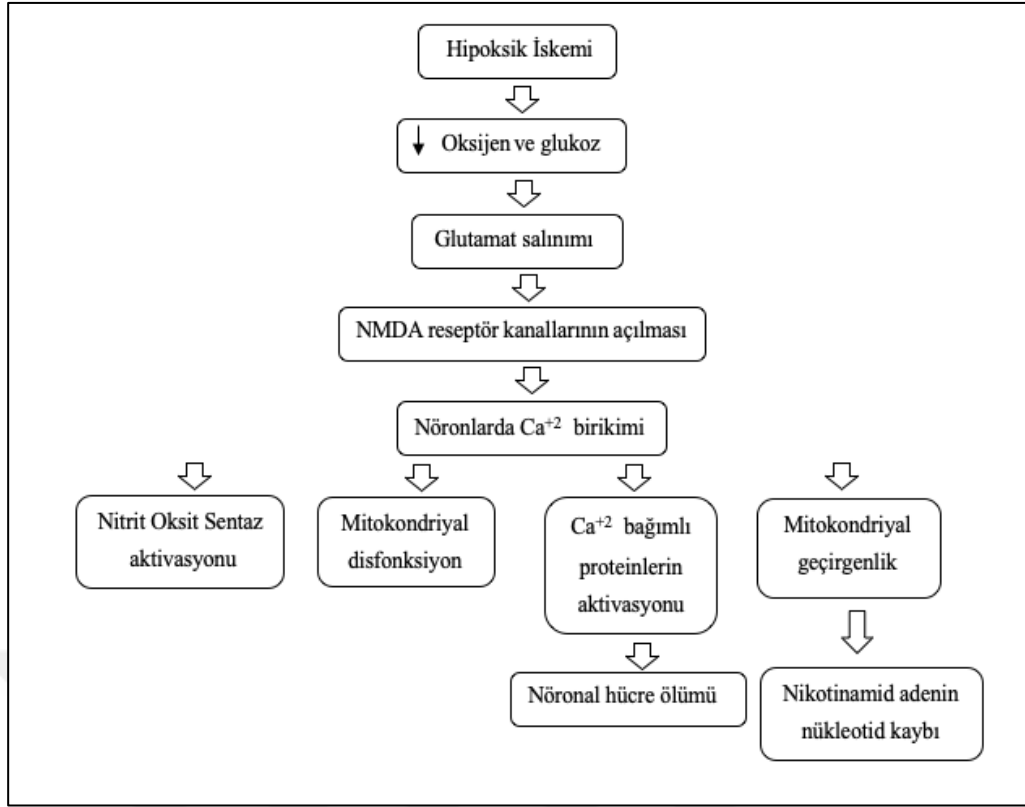
Şekil 4.1. HİE patofizyolojisine genel bakış



Şekil 4.2. HİE patofizyolojisi

4.2.3.1. Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondri hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) düzenlenmesi, ATP üretimi, serbest oksijen radikalleri üretimi, aminoasit, lipid ve nükleotidlerin biyosentezi gibi birçok işleve sahiptir [21]. Ayrıca apoptozun düzenlenmesi yoluyla da ikincil beyin hasarına katkıda bulunur [5]. Mitokondri serbest oksijen radikallerinin üretildiği, en önemli hücre içi Ca^{+2} tamponlama sistemine sahip birçok hücre için zorunlu olan enerjiyi sağlayan organeldir [22]. Mitokondriyal disfonksiyon geliştiğinde enerji yetersizliği ve hücre içi Ca^{+2} birikimi kaçınılmazdır. Hücre içi Ca^{+2} birikimi membran gradientini sağlamak için gerekli olan enerjinin karşılanmamasından kaynaklanır ve voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları ile N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktifleşmesiyle hücre içi Ca^{+2} birikimi kısır bir döngüye girer [23]. Hipoksi durumunda azalan kan akımıyla birlikte oksijen ve glukoz düzeylerinin azalması glutamat salınımının aşırı uyarılmasına, glutamat salınımı da NMDA reseptörlerini uyararak hücre içi Ca^{+2} artışına neden olur [15]. Hücre içi yüksek Ca^{+2} nitrit oksit sentazı (NOS) aktive eder, mitokondri hasarına katkıda bulunur, nöron apoptozuna yol açar ve hipoksik iskemide görülen nörodejenerasyona ve geri dönüşümsüz hücre ölümüne neden olur (Şekil 4.3.) [24, 25].



Şekil 4.3. Nöronlarda Ca^{+2} etkisi

4.2.3.2. Oksidatif stres

Tüm yenidoğanlar hipoksik olan intrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte hiperoksi ile karşılaştıklarında oksidatif strese maruz kalırlar. Hipoksi-hiperoksi, iskemi-reperfüzyon, glutamat, yüksek miktarda demir salınımı gibi serbest oksijen radikal kaynakları oksidatif stresi artırır.

Doymamış yağ asitleri açısından zengin olan yenidoğan beyni doymamış yağ asidi peroksidasyonuna neden olan serbest oksijen radikallerine daha duyarlıdır. Yenidoğanlar beyinlerinde serbest oksijen radikal oluşumunu engelleyen ve azaltan mekanizmalar olmasına rağmen, bu mekanizmalar olgunlaşmamış olduğu ve daha düşük miktarda antioksidan içerdiği için risk altındadır [26, 27].

Serbest demir fenton reaksiyonu ile reaktif oksijen türevlerini daha toksik olan serbest oksijen radikallerine katalize eder ve yenidoğan beynini oksidatif strese maruz bırakır [26]. Serbest radikal oluşumunu sağlayan diğer mekanizma nöronal kaynaklı nitrit oksit (NO) üretimidir. Endotelyal, nöronal ve uyarılabilir NO olmak üzere 3 farklı NO türü NOS enzimi tarafından üretilmektedir. NO'nun fazla miktarlarının nörotoksik olduğu bilinmektedir. NMDA toksisitesinin de çoğunlukla NO aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fazla NO üretimi

deoksiribonükleik asit (DNA) zincir kopmalarına ve kaspaz-3 ü aktive ederek apoptoza da neden olmaktadır [28].

4.2.3.3. Eksitotoksisite

Uzun süreli hipoksik iske mi sonucu gelişen ATP tüketimi ve membran gradiyentinin bozulması ile hücre homeostazı bozulur, nöronlar depolarizasyona uğrar ve sinaptik aralı ğa glutamat salgılanır [29]. Yüksek glutamat düzeyleri NMDA, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) gibi glutamat reseptörlerinde eksitotoksisiteye neden olarak hücre içerisine aşırı Ca^{+2} akışına neden olur. Hücre içi yüksek Ca^{+2} düzeyleri ise organellerin bütünlüğünü bozan lipaz, proteaz, endonükleaz, deoksiribonükleazların aktivasyonuna, serbest oksijen üretimi, sitotoksik ödem, mitokondriyal işlev bozuklu ğuna neden olur. Ayrıca kaspaz-3 ü aktive ederek proapoptotik süreçlerin başlamasına ve hücre ölümüne aracılık eder [15, 28].

4.2.3.4. İnflamasyon

Hipoksik iske miyi takiben aktive olan mikrogliya, astrosit ve endotelial hücreler inflamasyonu başlatır. Mikrogliya hücreleri tarafından toll-like reseptörler eksprese olur ve DAMP'leri (Damage associated molecular patterns) algılar, inflamasyon ile ilişkili nükleer faktör olan Nükleer Faktör-KB (NF-KB) aktive olur. NF-KB aktivasyonu ile inflamatuvar sitokinler olan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa), Interlökin-1 beta (IL-1 beta), Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-10 (IL-10), interferon gama (INF-y) ve matriks metalloproteinaz 3 ve 9 (MMP-3 ve MMP-9) gibi proteazların salınmasıyla hücre ölüm yolları indüklenir [15, 30]. Astrositler aynı zamanda immün hücreleri etkileyen doku hasarının oluşumuna katkı sağlayan kemokinler salgılar. Kemokinler G-proteini ilişkili reseptörler aracılığıyla hareket ederler ve hücre içi inflamatuvar hücre yolaklarını kontrol ederek nöronal hasarda önemli rol oynarlar [5, 15].

4.2.3.5. Apoptoz

Hipoksik iske miyi takiben oksijen, glukoz, ATP yetersizli ği sonucunda anaerobik mekanizmalar devreye girer ve membran iyon pompalarının işlev bozuklu ğunun ardından hücre içine fazla miktarda salınan Ca^{+2} ile birlikte hücre depolarizasyonu, sitotoksik ödem, membran bütünlüğünün bozulması meydana gelir, yaygın inflamasyon ile immün sistemin aktivasyonu gerçekleşir. Birincil hücre hasarı adı verilen bu dönemde nekrotik hücre ölümü gerçekleşir.

Reperfüzyon ile birlikte antioksidan moleküllerin yetersizli ği nedeniyle oluşan serbest oksijen radikalleri ile tekrar bir yüksek enerjili fosfat bağlarının kaybı sonucu ATP yetersizli ği meydana gelir ve böylece ikincil nöronal hasar başlar. ATP tüketimi ve serbest oksijen

radikallerinin artışıyla beyinde Na-K-ATPaz pompası inhibe olur, aşırı miktarda glutamat salınımı NMDA ve AMPA reseptörlerini aktive eder, NOS enzimiyle NO üretilerek mitokondriyal disfonksiyon ve apoptoz ile hücre ölümü gerçekleşir [31].

Apoptoz genler tarafından yürütülen bir süreçtir, APAF1, BCL2, Bax ve kaspaz gen ailesi gibi hem proapoptotik hem de antiapoptotik genlerin kontrolünde meydana gelir. Kaspaz gen ailesinin rol aldığı apoptoz mekanizmasında aktive olan kaspaz-3 ile birlikte kaspaz aktive edici DNAaz aktifleşerek DNA'nın fragmentasyonu ile apoptoz sonlanır [28, 32].

4.2.4. Nöropatoloji ve Klinik Yansımaları

Yenidoğanda HİE'nin nöropatolojik özellikleri gebelik haftası, hasarın lokalizasyonu, hasarın şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir [6]. Gebelik haftası 36 hafta ve üzeri olanlarda subkortikal gri cevher ve serebral korteks etkilenirken, 36 haftadan küçük olanlarda periventriküler beyaz cevherde oluşan etkiler daha belirgindir.

HİE'de görülen nöropatolojik değişiklikler şunlardır:

1. Selektif nöronal nekroz
2. Parasagittal serebral hasar
3. Fokal veya multifokal iskemik serebral hasar
4. Periventriküler lökomalazi

4.2.4.1. Selektif nöronal nekroz

Asfiksi sonrası en sık görülen nöronal hasar selektif nöronal hasar olup term ve prematüre yenidoğanlarda ortak görülen hasar çeşididir. Serebral korteks, serebellar korteks, talamus, bazal gangliyonlar sıklıkla etkilenen bölgelerdir. Etkilenen bölgeye göre, koma, bilinç değişiklikleri, nöbet, koordinasyon bozuklukları, emme-yutma anormallikleri, solunum bozuklukları, görme kaybı gibi klinik bulgular oluşur [6, 33, 34].

4.2.4.2. Parasagittal serebral hasar

Serebral korteksin parasagittal bölgesini ve subkortikal beyaz cevheri etkileyen hasar tipidir. Serebral hemisferlerin posterioru özellikle pariyeto-okspital bölgeler daha çok etkilenir. Term yenidoğanlarda sık karşılaşılan bir patolojidir. Genellikle bilateral ve simetrik olmasına rağmen bir hemisfer daha çok etkilenebilir. Klinik olarak üst ekstremité güçsüzlüğü ve hipotoniye sık rastlanır, prognozu iyi değildir [6, 33, 34].

4.2.4.3. Fokal veya multifokal iskemik serebral hasar

Ensefalomazi, serebral infarkt, hidrosefali, porensfali gibi anomaliler bu gruptadır. Genellikle serebral infarkt şeklinde kendini gösterir ve sıklıkla orta serebral arter etkilenmiştir. Genellikle tek taraflı etkilenme söz konusudur ve fokal nöbetlere yol açabileceği gibi, yenidoğan döneminde asemptomatik olabilir ve geç dönemde nöbet, hemiparezi, gelişme geriliği gibi klinik bulgularla ortaya çıkabilir [6, 34].

4.2.4.4. Periventriküler lökomalazi

Periventriküler lökomalazi prematüre yenidoğanlarda sık görülen lezyonlardandır. Özellikle periventriküler beyaz cevherde yaygın reaktif gliosis ve mikrogliya aktivasyonu ile ilişkili olarak periventriküler fokal nekroz görülür. Özellikle alt ekstremitelerde bilateral, simetrik güçsüzlük şeklinde klinik bulgu verir. Geç dönemde ise spastik dipleji ile ilişkilidir [6, 34, 35].

4.2.5. Klinik Bulgular

Solukluk, siyanoz, bradikardi, apne, uyarılara yanıtsızlık gibi spesifik olmayan bulgular HİE'nin başlangıç belirtileri olabilir. Anormal bilinç durumu (hiperalert, irritabilite, letarji), spontan hareketlerde azalma, solunumu sürdürmede güçlük, anormal postür, nöbet aktivitesi, ön fontanelde bombelik, primitif reflekslerin azalması veya kaybolması gibi bulgularla da kendini gösterebilir. Doğum salonunda ensefalopatik yenidoğan zayıf, cılız ağlama sergiler veya ağlamaz ve düşük APGAR skorlarına sahiptir [6].

Klinik olarak HİE sınıflandırmasında fizik muayenenin yanı sıra, modifiye Sarnat evrelemesi ile Thompson skorlaması önemli yer tutmaktadır. Modifiye Sarnat evrelemesine göre HİE Evre 1 (hafif), Evre 2 (orta) ve Evre 3 (ağır) sınıflandırılır (Tablo 4.2). Thompson skorlaması yaygın kullanılan bir skorlama sistemi olup, günlük olarak puanlama yapılır ve bebeğin aldığı puana göre uzun dönem sonuçları ile ilgili klinik öngörü sağlayabilir. Thompson skorlamasına göre 1-10 puan arası hafif HİE, 11-14 arası orta HİE, 15 ve üzeri ağır HİE olarak tanımlanmakta, en yüksek 22 puan verilmektedir (Tablo 4.3).

1976 yılında Sarnat kardeşler tarafından tanımlanan evreleme sistemi, klinik belirtiler ve elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri ile birlikte yenidoğanların ilk değerlendirilmesinde ve prognoz tahminlerinde kolaylık sağlamayı amaçlamıştır. Diğer bir skorlama sistemi olan Thompson skorlaması 1997 yılında geliştirilmiş ve EEG'nin gerekli olmaması kullanımını kolaylaştırmıştır. Günümüzde modifiye Sarnat evrelemesi ve Thompson skorlama sistemi HİE

olgularını tanımlamak ve özellikle terapötik hipotermi uygulamasının uygun olacağı vakaları belirlemek için yaygın kullanılan araçlardır [7, 8, 36].

Hafif derecede asfiksi, Evre 1 olarak adlandırılır. Bebeklerde genellikle hiperirritabilite, artmış derin tendon refleksleri görülür, nöbet izlenmeyen bu dönemde EEG bulguları normaldir. Kas tonusu normaldir. Genellikle 24 saatten kısa sürelidir.

Orta derecede asfiksi, Evre 2 olarak değerlendirilir. Bebeklerde letarji, fleksiyon postürü, hipotoni, zayıf moro refleksi görülür. Bu evrede nöbetler siktir ve EEG’de düşük voltajlı dalga değişiklikleri görülmektedir. 24 saat ile 14 güne kadar uzayabilen bir dönemdir.

Ağır derecede asfiksi, Evre 3 olarak nitelendirilir. Yenidoğanlarda stupor, koma hali, gevşek kas tonusu vardır. Derin tendon refleksleri ve moro refleksi alınamaz. Işık refleksine yanıt zayıftır veya alınamaz. EEG’de burst supresyon paterni görülmektedir. Bu evre günler veya haftalarca devam edebilir ve prognozu kötüdür. Solunum anormallikleri orta ve ağır HİE’de yaygındır, bu yenidoğanların çoğunda apne ve periyodik solunum yaygındır [37].

HİE yenidoğan döneminde görülen nöbetlerin sık bir nedenidir. Doğumdan sonraki ilk 24 saatte klinik olarak belirgin nöbetler görülebilir. Nöbetler anormal göz hareketleri, oral-bukkal hareketler veya pedal çevirme tarzında ekstremita hareketleri şeklinde görülebilir. Apne veya stabil olmayan vital bulgular da nöbet göstergesi olabilir. Klinik olarak belirgin olmayan nöbetler amplitüd elektroensefalografi (AEEG) izlemi ile saptanabilir [37].

Tablo 4.2. Modifiye Sarnat Evrelemesi

Bulgu	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksleri/klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Alınamaz
Myoklonus	Var	Var	Var
Moro refleksi	Canlı	Zayıf	Alınamaz
Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Anizokorik
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG bulguları	Normal	Düşük voltajdan nöbet aktivitesine kadar değişken	Burst supresyon, izoelektrik aktivite
Süre	24 saatten az	1-14 gün	Birkaç gün-hafta
Sonuç	İyi	Değişken	Ölüm veya ağır sekel

EEG: Elektroensefalografi

Tablo 4.3. Thompson Skorlaması

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

Asfiktik yenidoğanların 2/3'ünde diğer sistemik organların etkilenimi söz konusudur. Beyin, kalp, adrenal bezler gibi hayati öneme sahip organlara kan akımının sağlanması için diğer organlara olan kan akışı azalacağından bu organlarda fonksiyon bozuklukları görülebilir [28, 38].

4.2.5.1. Kardiyovasküler sistem

Hipoksik iskemik hasar sonrası bozulan miyokard kontraktilesi kalp debisinde azalma ve hipotansiyona neden olur, bunun sonucunda serebral kan akışı ve diğer organların perfüzyonu da bozulur. Fonksiyonel triküspit yetmezliği, papiller kas nekrozu, miyokard iskemisi hipoksik iskemi sonrası görülebilen diğer bulgulardır. Şiddetli HİE sonrası hipotansiyon sıktır, volüm desteği ile genellikle düzelmez ve inotropılara cevap verir [28, 38]. Kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi için kardiyak enzimler, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) çalışmaları yapılmalıdır [39].

4.2.5.2. Solunum sistemi

Pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem, persisten fetal dolaşım görülebilir. Asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu ile birlikte olduğunda persistan pulmoner hipertansiyon daha sık görülür. Persistan pulmoner hipertansiyonun serebral perfüzyona olan etkisi yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS-near infrared spectroscopy) ile değerlendirilebilir. Tedavide inhale NO'nun yanı sıra dolaşımın desteklenmesi amacıyla fosfodiesteraz 3 inhibitörü kullanılabilir [28, 38].

4.2.5.3. Renal sistem

Asfiktik yenidoğanların %23-70'ünde böbrek yetersizliği görülür. Beyin ödeme neden olabileceği endişesiyle asfiktik yenidoğanlarda sıvı kısıtlaması yapılabilmekte, bu da böbrek yetmezliği gelişmesini kolaylaştırmaktadır ancak uygun verilen sıvı hacimlerinin beyin ödemi oluşturma etkisinin olmadığı bilinmektedir. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı olan veya renal tübüler hasarı olan yenidoğanlarda sıvı kısıtlaması gerekmektedir. Asfiktik bebeklerde kronik böbrek yetersizliği gelişme ihtimali ve diyaliz ihtiyacı son derece nadirdir [28, 38]. Plazma kreatinin ve elektrolit düzeylerinin kontrolü ile yenidoğanın vücut ağırlığının günlük olarak tartılmasıyla sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmaya çalışılmalıdır [28].

4.2.5.4. Hematolojik sistem

Şiddetli asfiksi sonrası koagülasyon bozuklukları yaygındır. Kemik iliğinin geçici olarak hasar görmesiyle trombositopeni gelişebilir. Düşük faktör VIII düzeyleri, yüksek D-dimer, fibrin yıkım ürünleri varlığında yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) açısından dikkatli olunmalıdır. YDP yönetimi tartışmalıdır, koagülasyon bozuklukları varsa trombosit, K vitamini ve pıhtılaşma ürünleriyle destek tedavisi yapılmalıdır [28, 38].

4.2.5.5. Gastrointestinal sistem

Karaciğer enzim düzeylerinin yüksekliği asfiktik yenidoğanlarda sıklıkla görülür. Nekrotizan enterokolit (NEK) nadir görülmesine rağmen bilinen bir komplikasyondur [28, 38].

4.2.5.6. Endokrin sistem

Asfiksi ile birlikte uygunsuz ADH salınımı, şiddetli HİE'de adrenal bezlere kanama sonucunda adrenal yetmezlik görülebilir [38].

4.2.5.7. Metabolik değişiklikler

Metabolik asidoz, laktat artışı, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hiperamonyemi görülebilecek metabolik bozukluklardır. Hücresel enerji seviyelerini korumak için ve anaerobik glikolizin artması sonucu hipoglisemi ortaya çıkar. Laktat düzeyi, genellikle hipoksiyi takiben doku oksijenizasyonunun bozulmasıyla gerçekleşen anaerobik metabolizma sonucu yükselir. Hiperamonyemi artan protein katabolizması ve bozulmuş karaciğer metabolizmasının bir sonucudur, ancak patogenezi yeterince aydınlatılamamıştır. Hiponatremi ise uygunsuz ADH salınımı sonrası gelişmektedir [8].

4.2.6. Tanı

HİE tanısı detaylı bir öykü ve dikkatli bir fizik muayene ile mümkündür. Plasental gaz alışverişini, feto-maternal kan akımını bozacak, uteroplakental yetmezliğe neden olabilecek olaylar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Yenidoğanın nörolojik muayenesi HİE derecesinin belirlenmesinde önemlidir. Fetüsün kalp hızı trasesi, umbilikal kord kan gazı, APGAR skorlaması tanıya yardımcıdır. Ayrıca nörofizyolojik çalışmalar, biyokimyasal belirteçler ve radyolojik görüntülemelerden de yararlanılabilir.

HİE değerlendirilmesinde modifiye Sarnat evrelemesi ve Thompson skorlaması tanı, tedavi ve prognozu belirlemede yardımcıdır.

Tablo 4.4. HİE için belirtilen tanı kriterleri [9]

A. Aşağıdaki bulguların olması:
1. Apgar skorunun 5. ve 10. Dakikada <5 olması
2. Fetal umbilikal kan gazında asidoz pH <7 ve baz eksisi <-12 mmol/L
3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) veya Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS) 'de HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi
4. Çoklu organ yetmezliği ya da etkilenmesinin olması
B. Akut peripartum, intrapartum olayın eşlik etmesi:
1. Doğumda uterus rüptürü, kord prolapsusu, maternal hipotansiyon, ablasyo plasenta, amniyon sıvı embolisi, maternal kardiyovasküler kollaps, maternal hipoksemi, fetomaternal kanama olması
2. Görüntülemede tipik bulguların olması, derin gri cevherde zedelenmeler, kortikal hasar
C. Şu durumların olmaması; maternal enfeksiyonlar, anormal fetal büyüme, neonatal sepsis, fetomaternal kanama, kronik plasental lezyonlar

4.2.6.1. APGAR skorlama sistemi

APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration) skorlama sistemi Virginia APGAR tarafından 1952'de oluşturulan doğumdan hemen sonra yenidoğanların fiziksel durumunu gösteren puanlama sistemidir. Kalp hızı, solunum, kas tonusu, renk ve refleks değerlendirmeleri içeren 5 parametrenin her birine 0 ile 2 arasında puan verilmesiyle APGAR skoru belirlenir. APGAR skoru doğumdan sonra 1. ve 5. dakikada değerlendirilir, doğum sonrası yenidoğanın genel durumunu belirlemek için kullanılan hızlı bir yöntemdir [40].

Tablo 4.5. APGAR skorlama sistemi

Bulgu	0	1	2
Kalp hızı	Yok	<100/dk	>100/dk
Solunum	Yok	Yüzeyel, düzensiz	Güçlü ağlama, düzenli solunum
Kas tonusu	Hipotoni	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Aktif hareketli
Refleksler	Yok	Yüz buruşturma	Hareketli, ağlama, öksürük
Deri rengi	Siyanoz/Soluk	Ekstremiteler siyanotik, gövde pembe	Tüm vücut pembe

4.2.6.2. Nörofizyolojik çalışmalar

4.2.6.2.1. Amplitüd Elektroensefalografi (AEEG)

AEEG yenidoğanda beyin fonksiyonları hakkında bilgi veren sık kullanılan bir yöntemdir. Ensefalopatik yenidoğanın değerlendirilmesi ve hipotermi tedavisi için uygun olabilecek yenidoğanların belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir [28, 41]. AEEG 1960'lı yıllarda Prior ve Mynard tarafından erişkin kalp hastalarını izlemek için geliştirilmiş olup günümüzde ise en sık kullanım alanı perinatal asfiksi olgularıdır [42]. Subklinik nöbetleri tanımda, kullanılan antiepileptiklerin etkilerinin değerlendirilmesinde, ensefalopatinin ciddiyeti ve prognozunu belirlemede önemli bir yöntemdir [28].

AEEG bipariyetal elektrotlarla tek kanallı EEG kaydı oluşturan bir sistemdir [43]. Elektrotlardan alınan sinyaller önce amplifiye edilir sonra kas aktivitesi, terleme, hareket, elektrik paraziti gibi nedenlerden kaynaklanan artefaktları en aza indirmek için 2 Hz altındaki 15 Hz üzerindeki aktiviteyi baskılayan bir filtreden geçirilir ve sinyal 6 cm/saat hızında görüntülenir [41, 43].

Tablo 4.6. AEEG'de görülen bulgular

Sürekli normal voltaj	Alt amplitüd 7-10 μ V, üst amplitüd 10-25 μ V arasında olan sürekli aktivitedir.
Sürekli olmayan normal voltaj	Alt amplitüd her zaman 5 μ V altında, üst amplitüd 10 μ V üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivitesidir.
Burst supresyon	Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 μ V ve üst amplitüdün >25 μ V amplitüdlü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin aktivitesidir.
Sürekli aşırı düşük voltaj	5 μ V ve altındaki sürekli çok düşük amplitüd aktivitesi
Aktivitenin olmadığı düz çizgi	5 μ V ve altında inaktif zemin

EEG'nin normal olması veya ciddi anormal şekilde değerlendirilmesi de önemli bir prediktif değere sahiptir. Hafif ile orta anormallik görülen yenidoğanlarda daha az güvenilirdir, seri kayıtlar gereklidir.

Şiddetli HİE'de sürekli düşük voltajlı, burst supresyon veya düz çizgi aktivitesi görülür [28]. Yaşamın ilk saatlerinde bu aktivitelerin görülmesi kötü prognoz için bir göstergedir. Bununla birlikte asfiktik yenidoğanlarda görülen burst supresyon paterni %50 oranında 24 saat içinde normal veya normale yakın bir aktiviteye dönebilir [44]. HİE olan yenidoğanda ilk 24 saatte anormal paternin iyileşmesi, uyku-uyanıklık döngüsünün erken geri dönmesi iyi prognostik faktör olarak kabul edilirken, 48 saatten daha uzun süreli anormal AEEG varlığı kötü prognozla ilişkilidir [45, 46].

Serebral kan akımındaki değişiklikler, ilaçlar (sedatifler, opioidler, kafein), asidoz, hipoglisemi, sepsis, menenjit gibi durumların AEEG değişikliklerine neden olabileceği unutulmamalıdır [47].

4.2.6.2.2. Yakın kızılötesi spektroskopi (Near Infrared Spektroskopi-NIRS)

NIRS, doku oksijenizasyonu ve serebral hemodinaminin noninvaziv izlenmesini sağlar. NIRS deoksi ve oksihemoglobin sinyalleri ile bölgesel oksijenizasyonu ölçer ($rSO_2 = \text{oksihemoglobin} / \text{total hemoglobin}$). Frontal lob üzerine yerleştirilen iki sensör ile serebral dokudan veriler alınır ve bölgesel serebral oksijenizasyon devamlı olarak ölçülür [48]. Normal rSO_2 değerleri %60 (50-80) civarındadır. [49]. Esas olarak premetüre yenidoğan, asfiktik term yenidoğan ve açık kalp cerrahisi sırasında kullanılmaktadır.

Hipotermi uygulanan HİE tanılı yenidoğanlarda MRG ile NIRS'la ölçülen serebral kan akımı ölçümleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.

Hipotermi uygulanan yenidoğanlarda 24 saatlik devamlı AEEG monitörizasyonu pozitif prediktif değerlere sahipken, 12 saatlik NIRS ile ölçülen ortalama rSO_2 değerleri ile korelasyon gösterir. Sekonder enerji yetmezliği gelişmesiyle meydana gelen vazodilatasyon sonucu prognozu kötü olan yenidoğanlarda normal olanlara göre daha yüksek serebral oksijenizasyon seviyeleri gözlenir [45].

4.2.6.2.3. Uyarılmış potansiyeller

EEG gibi nörofizyolojik yöntemlerden olan Görsel Uyarılmış Potansiyel (Visual evoked potential-VEP), İşitsel Beyinsapı Uyarılmış Potansiyel (Brainstem auditory evoked response-BAER), Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyeller (Somatosensorial evoked potential-SSEP) HİE tanılı yenidoğanların prognoz ve nörogelişimsel sonuçlarının tahmininde yardımcı

olmaktadır. Yapılan çalışmalarda doğumdan sonraki 6 saat içinde incelenen yenidoğanlarda normal VEP, normal nörolojik sonuç ile ilişkilendirilirken uyarıya yanıt vermeyen 8 yenidoğanın 8'inin de öldüğü saptanmış, uyarılara gecikmeli cevap veren yenidoğanların ise nörolojik durumu orta olarak değerlendirilmiştir [8, 50]. Yapılan başka bir çalışmada SSEP yanıtları normal olan yenidoğanlarda 4 günlük iken normal nörolojik bulgular, anormal yanıt alınanlarda ise anormal nörolojik bulgular saptanmıştır [8, 51].

4.2.6.3. Nörogörüntüleme

4.2.6.3.1. Kraniyal Ultrasonografi (USG)

Kraniyal USG, HİE tanılı yenidoğanlarda sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olarak devam etmektedir. Kritik hastalığı olan, stabil olmayan yenidoğanlarda yatak başı yapılabilir olması kolaylık sağlar [52, 53]. Kraniyal USG ventrikül boyutları, parankimal kanama, çok belirgin serebral malformasyonlar ve kistik değişikliklere duyarlıdır. Ancak serebral kortikal hasar, beyin sapı hasarları, kistik olmayan beyaz cevher anormalliklerine yeterince duyarlı değildir [50, 54].

4.2.6.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yenidoğan beyin omurilik sıvısının yüksek protein içeriği ve beyninin yüksek su içermesi nedeniyle kontrast çözünürlüğü azdır ve HİE değerlendirmesinde en az duyarlı yöntemdir [55]. Ancak HİE değerlendirilmesinde en hassas yöntem olan MRG tetkikine erişimin kısıtlı olduğu durumlarda, doğum travması öyküsü olan, hemotokrit değerleri düşük ve koagülasyon bozukluğu olan yenidoğanlarda akut kanama varlığının tespiti için kısa sürede inceleme yapılması nedeniyle yararlıdır [56]. Bu hastalarda beyin cerrahi girişimi gerekebilir ve ilişkili olabilecek kafatası kırıkları BT ile MRG'ya göre daha iyi görüntülenebilir [57].

4.2.6.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, yüksek çözünürlüklü görüntüleme yapabilme imkanıyla gelişmekte olan yenidoğan beyninin değerlendirilmesinde en değerli yöntemdir. Beyaz cevher, serebellum, derin nükleer gri cevherin değerlendirilmesinde MRG diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstündür [53]. Hipoksik iskemik hasarın belirlenmesi optimal olarak yaşamın 3-5. günleri arasında yapılan MRG ile mümkündür ayrıca nörogenetik, nörovasküler, inflamatuvar hastalıklar gibi diğer ayırıcı tanıları saptaması açısından önemlidir [56, 58, 59].

Perinatal lezyonlar, standart konvansiyonel MRG ile 1-2 hafta arasında belirgin şekilde görüntülenir [60]. Bununla birlikte daha gelişmiş bir yöntem olan diffüzyon ağırlıklı MRG, konvansiyonel MRG'ye göre daha duyarlıdır ve anormallikleri genelde 24-48 saat içinde

gösterir. Özellikle bazal gangliyonlar ve talamus lezyonlarında doku hasarının nicelleştirilen seri görüntülemeler, perinatal hasarın gelişmekte olan yenidoğan beyni üzerindeki etkilerini saptamada çok başarılıdır [8, 60].

Hipoksik iskemik hasarı olan yenidoğanlarda görülebilecek standart MRG değişiklikleri şu şekildedir [8]:

1. Serebral kortikal beyaz-gri cevher diferansiyasyon kaybı
2. Serebral kortikal yüksek sinyal
3. Bazal gangliyon- talamusta yüksek sinyal
4. Parasagittal serebral korteks, subkortikal beyaz cevherde yüksek sinyal
5. Periventriküler beyaz cevherde artmış veya azalmış sinyal
6. İnternal kapsülün arka kısmında sinyal azalması
7. Serebrum vasküler dağılımında azalmış sinyal (difüzyon ağırlıklı MRG’de azalmış difüzyon, artmış sinyal)

MRG’de saptanan anormallikler nörolojik sonuçlarla ilişkilidir. HİE sonrası ilk 7 günde saptanan diffüzyon kısıtlanması kötü nörolojik sonuçlarla koreledir [58]. İnternal kapsül ve bazal gangliyonların arka kısımlarındaki hasarlar motor kusurlarla ilişkilidir [61]. İnternal kapsülün arka bölgesi ile diffüz bazal gangliyon hasarı, gri ve beyaz cevherdeki anormallikler ise işitme, görme bozuklukları, serebral palsy ve ölüm ile ilişkilidir [62].

4.2.6.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), beyin hasarı olan yenidoğanın değerlendirilmesinde önemli bir tanı yöntemidir. MRS beyin metabolitlerinin ölçülmesine dayanan bir yöntemdir ve standart MR’ a göre iskemik olayları daha erken dönemde saptar [63]. Hasarın değerlendirilmesinde, MRS ile ölçülen N-Asetil Aspartat (NAA) ve laktat, en önemli belirteçlerdir. NAA, merkezi sinir sistemi nöronlarında yüksek oranda bulunan asetilenmiş bir aminoasittir, beyin gelişimi arttıkça NAA seviyeleri artış gösterir [58]. NAA düzeyleri bozulan beyin metabolizması ve beyin hasarı ile birlikte azalır. Laktat astrositler tarafından üretilir ve oksidatif fosforilasyonla enerji üretilmesi amacıyla kullanılır. Laktat seviyeleri hipoksik iskemik olay ardından gelişen oksidatif fosforilasyon mekanizmasında bozulmayla birlikte artış gösterir. Beyin hasarını takiben ortaya çıkan yüksek laktat ve azalan NAA düzeyleri kötü nörolojik sonuçlarla ilişkilidir [64, 65].

4.2.6.4. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar testleri HİE tanılı yenidoğanların değerlendirilmesinde yardımcı yöntemlerdir. Hematolojik ve metabolik anormallikler, hepatik, renal, gastrointestinal, kardiyak organ disfonksiyonu bu hastalarda yaygındır [66]. Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hiperamonyemi, hipoksemi, laktat artışı ve asidoz gibi metabolik komplikasyonlar sık görüldüğünden metabolik ve kan gazı çalışmaları yapılmalıdır.

Tam kan sayımı ile enfeksiyon açısından lökositoz veya lökopeni, anemi açısından hemotokrit değerlendirmesi yapılır. Trombosit sayımı ile hipoksinin kemik iliğini baskılaması sonucu veya YDP ile ortaya çıkabilecek trombositopeni değerlendirilir. YDP şüphesi olduğunda koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır, uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı, artmış D-dimer ve azalmış fibrinojen görülebilir.

Asfiksiye sekonder olarak gelişen karaciğer yetmezliğinde karaciğer fonksiyon testleri olan aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ile karaciğer sentez fonksiyonunun gösteren protrombin zamanı ve albümin düzeylerinde anormallikler görülebilir. HİE şiddeti ile karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk arasında anlamlı ilişki mevcuttur [67].

Azalmış idrar çıkışıyla birlikte artan kreatinin düzeyi akut böbrek hasarı açısından anlamlıdır. [8]. Ancak yaşamın ilk günlerinde yenidoğanda kreatinin değerleri maternal kreatinin değerlerini yansıtabilir. Doğumdan sonra ilk haftada serum kreatinin düşüş hızının yenidoğanda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için daha duyarlı bir yöntem olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [68]. Ayrıca N-asetilglukozaminidaz gibi renal tübüler fonksiyon değerlendirilmesinde daha hassas olduğu düşünülen maddelerin yüksekliği ile HİE şiddeti arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır [38].

Kardiyak disfonksiyonları değerlendirmek için EKG, EKO ve kardiyak enzimler (kreatin kinaz-MB, troponin I) kullanılabilir [39]. Yenidoğanda dar göğüs kafesi yapısı ve hareketlilik nedeniyle EKG ile iskemik değişiklikleri değerlendirmek erişkinlere göre zordur. Yaşamın ilk günlerinde görülen spesifik olmayan ST-T değişiklikleri elektrolit dengesizlikleri nedeniyle yanıltıcı olabilir. EKO'da görülen ejeksiyon fraksiyonunda (EF) azalma miyokard disfonksiyonu düşündürür. Ancak sol ventrikül disfonksiyonu doğum sonrası meydana gelen kompanzatuvar mekanizmalarla gizlenebilir ve sol ventrikül disfonksiyonu asfiktik yenidoğanlarda geç bir bulgu olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte asfiktik yenidoğanlarda triküspit yetmezliği görülebilir. Kardiyak enzimlerden kreatinin kinaz-MB iskelet kasında da bulunduğu için asfiktik yenidoğanlarda yüksekliği anlamlı olmayabilir [69, 70]. Troponinler miyokard hasarına daha duyarlı enzimlerdir. İskelet kası yaralanmalarından da etkilenmezler.

Troponinlerin normalde değerleri sıfıra yakındır ve yükselmesi miyokard hasarı için anlamlıdır [71].

Hastada perinatal asfiksi düşündüren öykü olmaması durumunda menenjit, intrakraniyal kanama gibi durumlar klinik olarak HİE'yi taklit edebileceği için lomber ponksiyon yapılmalıdır [37].

Laboratuvar parametrelerinden eksitator aminoasit düzeyleri, beyin spesifik protein düzeyleri de kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda eksitator aminoasitlerden glutamat, aspartat ve glisin yaşamın ilk gününde BOS'ta yüksek bulunduğu, glutamat düzeylerinin yaşamın 3. günde en yüksek düzeye ulaştığı ve 7. günde normalde döndüğü görülmüştür ve HİE şiddeti ve glutamat düzeyi arasında korelasyon mevcuttur [8]. S100 β , nöron spesifik enolaz (NSE), Glial Fibriler Asidik Protein (Glial fibrillary asidic protein-GFAP), Kreatin Kinaz İzoenzim-BB (Creatine kinase BB-CK-BB) gibi beyin spesifik protein belirteç düzeyleri hipoksi ile birlikte değişiklik gösterir ve HİE'de yararlı olabilecek parametreler arasında yer alır [72]. S100 β proteini astrositler ve schwann hücreleri tarafından sentezlenir ve beyin hasarı olduğunda BOS'ta yüksek oranda artar. S100 β küçük boyuttaki beyin hasarını belirleyen önemli bir gösterge olup astrositler tarafından salgılandığı için serumda tespit edilmesi kan beyin bariyeri hasarı veya merkezi sinir sistemi inflamasyonunu gösterir [73]. Ancak intrauterin gelişme geriliği, kronik hipoksi durumlarında da artabileceği unutulmamalıdır [72]. NSE, glikolitik enzim olan enolazın nöroendokrin farklılaşma ile hücre sitoplazması ve beyin dokusu nöronlarında bulunan izozimidir. Karaciğer, düz kas, eritrosit, lenfositlerde de bulunmaktadır ve bu dokularda beyin dokusuna göre çok daha az miktarda bulunur. BOS ve serum örneklerinde bulunan NSE, nöron hasarı derecesini ve HİE prognozunu dolaylı yoldan gösterir [74]. GFAP, astrositlerde bulunan ve beyin hasarı sonrası astrosit ölümüyle kana salınabilen beyne özgü bir astrositik ara filamandır. HİE olan yenidoğanlarda astrosit aktivitesi ve iskemik beyin hasarı tespiti için ideal belirteçlerdendir [75]. CK-BB, nöronların ve gliyal hücrelerinin sitoplazmasında bulunur ve hücre hasarının boyutunu yansıtır. Birçok çalışmada serum ve BOS'ta bulunan CK-BB düzeylerinin HİE ile korele olduğu saptanmıştır [74].

4.2.7. Tedavi

Asfiktik yenidoğanın tıbbi yönetiminde ilk basamak HİE gelişimine zemin hazırlayacak faktörleri içeren yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesi, gerektiğinde optimal canlandırma uygulanması ve yenidoğanın stabilizasyonudur [8]. Amaç, merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının iyileştirilmesinin yanı sıra sistemik fizyolojik ve biyokimyasal dengenin korunması olmalıdır [76]. HİE'nin neden olabileceği uzun dönemdeki sorunların önlenmesi öncelikle yenidoğanın uygun bakımıyla mümkündür. Çoğu HİE olgusu akut peripartum

olaylardan kaynaklı değildir ve akut peripartum olay kaynaklı olsa da etiyolojik nedenin (örneğin plasental perfüzyonda akut bozulmanın) önüne geçilmesi mümkün olmayabilir [77].

Öncelikle yeterli ventilasyon ve oksijenizasyon ile dolaşım sağlanmalıdır. Laboratuvar testleri (kan gazı, metabolik parametreler, koagülasyon çalışmaları, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri) yakın bir şekilde kontrol edilmeli; hipokalsemi, hipoglisemi, hiperglisemi gibi metabolik bozukluklar varsa düzeltilmeli, klinik veya elektrofizyolojik yöntemlerle nöbet aktivitesi izlenmelidir. Endikasyon var ise terapötik hipotermi başlanmalı ve diğer nöroprotektif tedaviler değerlendirilmelidir [37].

4.2.7.1. Sistemik destek tedavileri

Sistemik destek tedavileri asfiktik yenidoğanların temel bakımını oluşturmaktadır. Sistemik desteğin amacı sekonder beyin hasarını önlemek amacıyla beyin için gerekli olan glukoz, oksijen gibi substratların yeterli perfüzyon ile beyne ulaştırılmasıdır [17].

Canlandırma uygulanan hastalarda gerekliyse solunum destek kararı alınmalıdır. HİE'li yenidoğanlarda gerekli solunum desteği verilmesi ve hipoksiden kaçınmak önemlidir. Hipoksemi pulmoner vasküler direnci artırarak pulmoner kan akımının azalmasına yol açar. Şiddetli hipoksi apne ve bradikardiye yol açarak spontan solunumun başlatılmasını da engeller [78]. Ancak hiperoksiden de kaçınılmalıdır. Hiperoksi serebral damarlarda vazokonstriksiyon yaparak kan akımının azalmasına neden olur ve oksidatif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin artışıyla hipoksik iskemik hasarı artırabilir. Ayrıca BOS'ta azalmaya neden olarak nöronal hasara katkıda bulunabilir [79]. Hipokapni serebral perfüzyonu ve hemoglobinden oksijen ayrılmasını azaltır [80]. Hiperkapninin güçlü vazodilatör etkisi ile BOS'ta ve hassas kılcal damarlarda kanama riskinde artış görülür. Canlandırma sonrası hipokapni ve hiperoksi kötü nörogelişimsel sonuç ve ölümle ilişkili bulunmuştur. Tüm bunlar göz önüne alındığında HİE tanılı yenidoğanlarda normokapni (PaCO_2 :40-55 mmHg) ve yeterli oksijenizasyonun (PaO_2 :50-100 mmHg) sağlanması önemlidir [8, 80].

Normal kan basınç değerlerini araştıran bir çalışmada postnatal 1. Günde sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları değerleri ortancası sırasıyla 65 mmHg, 45 mmHg ve 48 mmHg olarak saptanmış ve postnatal 4. Günde bu değerlerin sırasıyla 70 mm Hg, 46 mm Hg ve 54 mm Hg'ya yükseldiği görülmüştür [8]. Serebral hipoperfüzyona neden olması nedeniyle asfiktik yenidoğanlarda hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Kardiyak fonksiyonu iyi hipotansiyonu olan hastalarda volüm tedavisi gerekirse inotrop desteği verilir. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda dobutamin ve epinefrin tercih edilir. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda dobutamin pulmoner vasküler direnci artıracığı için iyi bir seçenek değil iken,

epinefrin kullanımı tercih edilmelidir. Ayrıca fosfodiesteraz 3 inhibitörü, kardiyak disfonksiyonu olan ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner vazodilatasyon yapması ve miyokardiyal kontraktileti artırması nedeniyle iyi bir tercihtir [17, 81].

HİE hastaları için günlük verilecek sıvı miktarı, kliniğe göre 40-70 mL/kg/gün arasında değişmektedir. Beyin ödemi ve sıvı yüklenmesini önlemek amacıyla sıvı kısıtlamasına gidilebilmektedir [82]. Hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik bozukluklar varsa düzeltilmeli, enfeksiyon varlığında gerekli tedaviler verilmelidir [6].

Hipoksik iskemi ile birlikte artan anaerobik glikoliz, hepatik glikojen depolarının tükenmesi beynin ihtiyacı olan glukoz seviyelerini sağlanamamasına neden olur. Hipoglisemi, hipoksik iskemik hasarın sonucu olabildiği gibi nöron hasarının şiddetini de artırabileceğinden kaçınılması gereken bir durumdur [8, 17]. Yapılan çalışmalarda hipoglisemi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [6]. Hiperglisemi ise laktik asidozu artırabilir veya serebral hemorajiyi provoke edebilir. Bu nedenle yenidoğanların glukoz seviyeleri dikkatli izlenmeli verilen sıvı tedavilerinde glukoz konsantrasyonları kan glukoz düzeyi ölçümlerine göre ayarlanmalıdır [8, 17].

4.2.7.2. Konvülziyon tedavisi

Orta ve ağır HİE tanılı yenidoğanların çoğunda nöbet aktivitesi görülür. Hipoksik iskemi süresi ne kadar uzun süreli veya şiddetli ise o kadar fazla nöbet aktivitesi görülmektedir. Nöbet aktivitesi beyinde olumsuz etkilere yol açar, bu nedenle subklinik de olsa nöbet varlığında tedavi başlanmalıdır [28]. Nöbet tedavisi için ilk seçenek gama amino bütirik asit (GABA) reseptörleri aracılığıyla nöroinhibisyon yapan fenobarbitaldir. Fenobarbital ile nöbetler kontrol altında değilse fenitoin, levatiresetam gibi ikinci basamak ilaçlar veya midazolam infüzyonu kullanılabilir [83]. Fenitoinin kardiyak ritm bozukluğu yan etkisine dikkat edilmelidir. Nöbetler dirençli şekilde devam ediyor ise piridoksin, topiramet, valproik asit, lamotrijin diğer tercih edilebilecek ilaçlar arasında yer almaktadır [6].

4.2.7.3. Terapötik hipotermi

Terapötik hipotermi orta ve ağır HİE tanılı yenidoğanların tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tek nöroprotektif tedavi yöntemidir [37]. Terapötik hipoterminin mortaliteyi ve majör nörogelişimsel bozukluğu azalttığı gösterilmiştir [6]. Hipotermi uygulamasının başarısı hipotermi başlama zamanına, hipotermi uygulama süresine ve yeniden ısıtma süresine bağlıdır. Tüm vücut soğutma ve baş soğutma şeklinde iki farklı hipotermi yöntemi vardır. Birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiş olsa da tüm vücut soğutma daha yaygın kullanılan pratik bir yöntemdir. Doğum salonunda canlandırma ihtiyacı bulunan hipotermi uygulanacak olan bebekler radyan ısıtıcı kapatılarak pasif soğutma başlanmalıdır.

Hipotermi uygulamaları ile birlikte vücut sıcaklığında her bir 1 °C azalmayla birlikte serebral metabolizmada %5 azalma sağlanır. Serebral metabolizmada azalma ile birlikte enerji tüketimi azalır. Hücre dışı aspartat, glutamat gibi eksitator aminoasitlerin ve hücre içi Ca^{+2} akışının azalmasıyla birlikte hücre depolarizasyonunda gecikme ile nörotoksosite önlenmiş olur. İnflamatuvar mekanizmaların ve nöronal apoptoza neden olan kaskatların inhibisyonu ile de nöronal hasarın azalması sağlanır. Mitokondriyal disfonksiyon ve hücre hasarıyla birlikte artan reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin endojen antioksidan mekanizmalarla azaltılması sağlanır [6, 8, 9, 84]. Ayrıca hipoterminin, nöronal hasar sonrası oluşan vasküler geçirgenlikte artış sonucunda bozulmuş olan kan beyin bariyerinin düzeltilmesinde matriks metalloproteinaz aktivitesini azaltma yoluyla etkisi vardır.

Canlandırma ve reperfüzyon sonrası serebral oksidatif mekanizmaların geri dönüşümlü olarak düzelebildiği 1-6 saatlik latent faz dönemi, nöroprotektif özellikteki terapötik hipoterminin başlatılması gereken terapötik pencere dönemi olarak kabul edilmektedir [11]. Yapılan çalışmalarda 3-72 saat arasında uygulanan hipotermi ile vücut sıcaklığının 33 °C-34 °C tutulmasının nöronal fonksiyonların korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Daha şiddetli hipoterminin neden olabileceği kardiyak aritmi gibi yan etkiler nedeniyle hipotermi uygulanan yenidoğanların vücut sıcaklıkları belirlenmiş aralıklarda tutulmalıdır [28]. Yetmiş iki saatlik hipotermi uygulaması sonrasında hızlı vücut ısıtmanın kortikal nekroz ve nöbet gelişimi riskinde artış oluşturması nedeniyle vücut sıcaklığı saatte 0,5 °C artacak şekilde ısıtma yapılmalı, ısıtma 4 saatten daha kısa sürede tamamlanmamalıdır [8]. Isıtma sırasında nöbet geçiren bebeklerin hipotermi süresi 96 saate uzatılmalıdır [9].

Hipotermi tedavisine uygun görülecek hastalar için 2014 yılında Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenen kriterler şunlardır (Tablo 4.7) [10]:

Tablo 4.7. HİE terapötik hipotermi uygulama kriterleri

1. Gebelik yaşı ≥ 36 hafta ve ≤ 6 saatten küçük bebekler
2. Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan kan gazında $pH \leq 7.00$ ya da $BE \leq -16$ mmol/L olması
3. 10. dakika APGAR skoru < 5 veya devam eden resusitasyon gereksinimi
4. Klinik değerlendirmede orta ya da ağır ensefalopati bulgularının olması
5. pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklere ek iki bulgu varlığı (APGAR skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun olması)

Terapötik hipotermi tedavisinin başlanmadığı durumlar postnatal 6. saatten daha uzun süre geçmesi, aktif kanama ile birlikte olan koagülopati, kromozomal anomaliler, majör konjenital malformasyonlar ve ciddi intrauterin büyüme geriliği bulunmaktadır [10]. Terapötik

hipoterminin postnatal 6. saatten sonra başlanması, prematüre ve geç prematüre bebeklere hipotermi uygulamalarına yönelik araştırmalar devam etmektedir. Mevcut klinik ve preklinik çalışmalar terapötik hipoterminin gecikmeden uygun süre ile uygulanmasını önermektedir.

Terapötik hipotermi uygulanan hastalarda sinüs bradikardisi, trombositopeni, koagülopati, yağ nekrozu, nekrotizan enterokolit, akut böbrek yetmezliği, elektrolit anormallikleri, pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Hipotermi çalışmalarının metanalizleri hipoterminin tek tutarlı kardiyovasküler komplikasyonun fizyolojik sinüs bradikardisi olduğunu göstermektedir. Hipotermi, intrakardiyak iletimi yavaşlattığı için bradikardi ile ilişkilendirilmiştir [85]. Ancak terapötik hipotermi uygulamaları majör kardiyak aritmi, hipotansiyon, hipotansiyon varlığında inotrop ihtiyacında artış ile ilişkilendirilmemiştir [37]. Preklinik çalışmalar, hipotermi ile birlikte böbrek perfüzyonunda azalma ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olduğunu göstermiştir. Hipotermi trombosit fonksiyon bozukluğu, fibrinolitik aktivitede artış, koagülasyon bozukluğuna neden olabilir. Hipotermi uygulanan yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda trombositopenide anlamlı bir artış görülmüştür, ancak kanama sıklığında belirgin artış görülmemiştir [85].

4.2.7.4. Diğer tedavi yöntemleri

4.2.7.4.1. Eritropoetin (EPO)

Eritropoetin (EPO), hipoksiye yanıt olarak böbrekler tarafından salgılanan bir glikoproteindir ve eritropoezden sorumlu birincil hematopoetik büyüme faktörüdür [86]. EPO hipoksinin indüklediği transkripsiyon faktör-1 (HIF-1) aracılığıyla beyinde astrositler, mikroglia, oligodendrositler tarafından da üretilmektedir. EPO'nun nöronları koruyabilen antioksidan, antioksidotoksik, antiapoptotik ve antiinflamatuvar fonksiyonları vardır. Yenidoğan beyninin yüksek miktarda doymamış yağ asidi düşük miktarda antioksidan moleküller içermesi, yüksek oranda oksijen tüketiminden dolayı oksidatif hasara oldukça duyarlıdır. EPO'nun antioksidan molekülleri artırıp oksidatif hasarı azaltarak antioksidan sistemi uyarıcı etkisinin olması nöroproteksiyona katkıda bulunur. Ayrıca EPO hem nörojenik hem de oligodendrojenik özelliklere sahiptir [87]. EPO'nun yokluğunda programlı hücre ölüm yolunun baskın olması nedeniyle EPO'nun antiapoptotik etkisinin olduğu gösterilmiştir [37]. EPO ayrıca HİE'yi takiben artan inflamasyon ve inflamatuvar molekülleri de azaltarak nöronal hasarın önlenmesine katkıda bulunabilir.

4.2.7.4.2. Magnezyum Sülfat (MgSO₄)

Magnezyum sülfat (MgSO₄) yıllardır erken doğum eylemi varlığında tokolitik amaçla ve preeklampside kullanılan bir maddedir. MgSO₄ aynı zamanda NMDA antagonistidir. HİE'de nöroprotektif etkisi olduğu belirtilmiş, ancak yapılan çalışmalarda veriler net değildir [8]. Tagin ve ark. nın yaptığı çalışmada doğumdan sonra HİE tanılı yenidoğanlara MgSO₄ verilmesinin mortaliteyi, orta ve şiddetli hasarı önlediğine dair yeterli kanıtların olmadığı belirtilmiştir [88].

4.2.7.4.3. Xenon

Bir soygaz olan Xenon kan beyin bariyerini geçebilen hızlı ve güçlü bir anestezi maddesidir. Glutamat reseptörlerinden NMDA antagonisti olması nedeniyle apoptozu azaltır ve nöroprotektif etki gösterir [8]. Xenon, iyon kanallarını etkileme, nörotransmitter salınımını azaltma yoluyla da nöroprotektif etki gösterir. Ayrıca myokardı koruyucu etkisi vardır ve kardiyovasküler etkileri nedeniyle çekici bir ajandır [17].

4.2.7.4.4. Melatonin

Melatonin epifiz bezinden üretilen sirkadiyen ritmi düzenleyen bir hormondur. Melatonin oksijen, hidroksil radikali, hidrojen peroksitin serbest radikal temizleyicisi olarak görev yapmasının yanı sıra inflamatuvar sitokin seviyelerini azaltır, glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, superoksit dismutaz gibi antioksidan işleve sahip enzimleri uyarır [17]. Aly ve ark. nın orta ve ağır HİE tanılı bebeklerde yaptığı çalışmada melatonin ve terapötik hipoterminin oksidatif stresi azalttığı, 6 aylık izlemde nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [8].

4.2.7.4.5. Kök hücre tedavisi

Umbilikal kord kanı kök hücre ve progenitör hücre açısından oldukça zengindir. Kök hücre nakli ile antiinflamatuvar ve antiapoptotik faktörlerin artışı, endojen hücrelerde trofik etki ve korunma sağlanabilir [8]. Hipoksik iskemik hasar sonrası endojen hücre ölümünün ilk gün en yoğun olduğu, 2. günde artarak devam ettiği ve 3. günde pik yaptığı bilinmektedir. Kök hücre nakli sonrası engraftmanın genellikle 3-7 günler arasında en üst düzeye ulaştığı görülmüştür. Ancak kök hücre uygulamalarının zamanlamasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir[89].

4.2.8. Prognoz

HİE bilişsel gecikme, davranışsal problemler, görme sorunları, sağırılık, serebral palsi ve epilepsi gibi çeşitli morbiditelerin nedeni olmakla birlikte tam iyileşme ile ölüme kadar giden

geniş bir yelpaze ile sonuçlanır [12]. HİE prognozu gebelik yaşı, iskemik hasarın süresi ve ciddiyeti ile yakından ilişkilidir. Prognozu belirlemede kullanılan faktörlerden biri olan APGAR skoru 1-5-10. dakikalarda yenidoğanın fiziksel durumunu tanımlamak için kullanılır. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü'nün (NICHD) çalışmasında, düşük APGAR skoruna sahip yenidoğanların ve hipotermi uygulanmayanların kötü gelişimsel sonuçla ilişkili olduğu, hipotermi uygulanan bebeklerde mortalite oranı %28,9 iken hipotermi uygulanmayanlarda %4,4 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada 10. dakikada APGAR skoru 0 olan 24 bebekten 12'si ölmüş, sağ kalan 13 bebeğin 7'sinin orta veya ağır derecede engelli olduğu saptanmıştır [90]. Ensefalopati şiddetini belirleyen modifiye Sarnat evrelemesine göre Evre 1 HİE olarak değerlendirilen bebekler hemen her zaman normal nörolojik gelişim gösterirken, Evre 2 HİE ile takip edilen hastaların EEG ve klinik gözlemlerinin 5 günde normale dönmesi durumunda normal gelişim gösterdikleri saptanmıştır. Evre 3 HİE tanılı bebekler ise yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. NICHD çalışmasında Thompson skoru ilk 6 saatte >16 olan bebeklerin olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür [12]. AEEG'de yaşamın ilk saatlerinde burst supresyon, devamlı düşük voltaj, aktivitenin olmadığı düz çizgi %80-90 oranında kötü sonuçlarla ilişkilidir. Burst supresyon paterni uzun süre devam eden bebeklerde epilepsi gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Şiddetli anormaliler 24 saat içinde düzelebilir ve vakaların %60'ında iyi sonuçlarla ilişkilidir [91]. Uyku-uyanıklık siklusunun 36 saatte ortaya çıkması da iyi prognoz göstergesidir [43]. Beyinde gelişen lezyonun lokalizasyonu ve derecesini gösteren MRG, HİE tanılı yenidoğanlarda nörolojik defisit oluşumu ve prognozu değerlendirmek için en önemli tetkiklerden biridir. Normal MRG bulguları olan bebeklerde genellikle motor ve bilişsel eksiklik görülmemektedir. Bazal gangliyon ve talamus lezyonu olan bebekler kötü motor ve bilişsel sonuçlara sahiptir [92]. İnternal kapsülün arka bölgesinde görülen sinyal artışının da motor kusurlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [60].

5. GEREÇ ve YÖNTEM

1 Ocak 2015- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Evre 2 ve Evre 3 HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından 13.07.2020 tarihinde İ7-424-20 sayılı karar ile onaylanmış olup, tez konusu başlığı değişikliği için 07.02.2022 tarihinde İ01-64-22 sayılı karar ile onay alınmıştır.

5.1. Olguların Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Evre 2 ve Evre 3 HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yatışta terapötik hipotermi kararı aşağıdaki kriterlere göre verilmiştir [10]:

- Gebelik yaşı ≥ 36 hafta ve ≤ 6 saatten küçük bebekler,
- Kord kan gazında ya da doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan kan gazında $pH \leq 7.00$ ya da $BE \leq -16$ mmol/L olması,
- 10. dakika APGAR skoru < 5 ya da devam eden resusitasyon gereksinimi,
- Klinik değerlendirmede orta ya da ağır ensefalopati bulgularının olması
- pH ya da BE değeri uygun olmayan bebeklerde ek iki bulgu varlığı (APGAR skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun olması)

Çalışma tarihleri arasında dosya verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.2. Olguların Değerlendirilmesi

Hastalar doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum yerleri, doğum şekli, anne yaşı, annenin gebelik sayısı, APGAR skorları, doğum salonunda canlandırma gereksinimleri, antepartum-intrapartum-postpartum dönemde HİE nedeni olabilecek etiyolojiler, varsa kord kan gazı ve doğumdan sonraki 1. saatteki kan gazı değerleri, yatış Thompson skorlamaları, modifiye Sarnat evrelemeleri, hipotermi başlama zamanı, hipotermi sırasındaki en düşük ve en yüksek vücut ısısı sıcaklıkları, yatış AEEG bulguları, doğum sonrası solunum desteği, klinik nöbet, yatış sırasında karşılaşılan sorunlar, EEG, MRG sonuçları, işitme testi sonuçları ve ölüm oranları incelenmiştir.

Etiyolojiye yönelik incelemelerde antepartum maternal özelliklerden annede hipertansiyon, diyabet, preeklampsi, eklampsi, ağır anemi, kardiyak sorunlar, tiroid hastalığı, ilaç ve madde bağımlılığı, enfeksiyon, uterus rüptürü, ileri anne yaşı; antepartum fetal özelliklerden prematürite, postmatürite, intrauterin büyüme kısıtlılığı, çoğul gebelik, konjenital anomaliler değerlendirilmiştir. İntrapartum özelliklerden plasenta dekolmanı, plasenta previa, prezentasyon anomalileri, kordon sarkması, kord basısı, erken membran rüptürü değerlendirmeye alınmıştır. Postpartum özelliklerden ise ağır pulmoner hastalık, konjenital kalp hastalığı, enfeksiyon, hava yolu anomalileri, nöromusküler bozukluk ve ilaç etkisi yönünden hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

Doğum salonunda canlandırma gereksinimi ve süresi, pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), entübasyon, göğüs kompresyon ve ilaç uygulamaları açısından değerlendirilmiştir.

Kord kan gazı ve 1. saat kan gazı parametrelerinden pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, baz eksisi, laktat değerleri incelemeye alınmıştır.

Hastalar modifiye Sarnat evrelemesine göre Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 HİE olarak sınıflandırılmış, Evre 2 ve Evre 3 HİE olarak değerlendirilen hastalara terapötik hipotermi uygulanmıştır. Modifiye Sarnat evrelemesi Tablo 4.2’de verilmiştir. Hastaların yatış, postnatal 24. 48. ve 72. Saatte nörolojik muayene bulguları ve Thompson skorlaması kullanılarak klinik durumları puanlanmıştır. Thompson skorlaması Tablo 4.3’te verilmiştir.

AEEG ile hastaların beyin fonksiyonları, nöbet aktivitesi, hipoksik iskemik ensefalopati bulguları yönünden değerlendirilmiştir. AEEG değerlendirme bulguları tablo 4.6’da verilmiştir [41].

Doğum sonrası solunum desteği olan hastalar noninvaziv ve invaziv solunum desteği almaları yönünden incelenmiş, invaziv solunum desteği konvansiyonel ve Yüksek Frekans Ossilasyonlu Ventilasyon (HFOV) olarak sınıflandırılmıştır. Solunum desteği ve oksijen desteği süreleri, ayrıca nitrit oksit kullanımı ve süresi ile varsa Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu (EKMO) kullanımı, süresi, çeşidi açısından değerlendirilmiştir.

Klinik nöbet görülen hastaların ilk nöbet zamanı, nöbet esnasında AEEG bulgusu, tedavide kullanılan antiepileptikler ve antiepileptiklerin kullanma süresi incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen HİE hastaları, izlemde görülen dirençli asidoz, hipotansiyon, inotrop gereksinimi, YDP, trombositopeni, kan şekeri bozukluğu (hipoglisemi/hiperglisemi), elektrolit dengesizliği (hiponatremi/hipernatremi/hipokalsemi/hipopotasemi/hiperpotasemi), NEK ve varsa evresi, intrakranyal kanama (subdural/epidural/intraventriküler/parankimal), intraventriküler kanama varlığında derecesi (Grade 1, Grade 2, Grade 3, periventriküler

hemorajik infarkt), akut böbrek hasarı ve akut böbrek hasarı varlığında periton diyaliz ihtiyacı, akciğer sorunları, karaciğer disfonksiyonu, enfeksiyon, cilt problemleri, inhale NO (iNO) kullanımı ve EKMO desteği açısından değerlendirilmiştir.

Hastaların yatışta veya taburculukta EEG çekim zamanları belirlenmiş; sonuçları normal, orta derecede anormal, ağır derecede anormal, burst supresyon, epileptik aktivite ve ensefalopati olarak derecelendirilmiştir.

HİE hastalarının etkilenim ve prognozunu değerlendirmede önemli bir tetkik olan MRG için uygulanma zamanları, MRG yöntemleri ve elde edilen bulgular incelenmiştir. Yöntem olarak standart MRG, diffüzyon MRG veya MR spektroskopisi kullanılmıştır. MRG’de saptanan bulgular; serebral kortikal beyaz-gri cevher diferansiyasyon kaybı, serebral kortikal yüksek sinyal, bazal ganglion-talamusta yüksek sinyal, parasagittal serebral korteks, subkortikal beyaz cevherde yüksek sinyal, periventriküler beyaz cevherde artmış veya azalmış sinyali internal kapsülün arka kısmında sinyal azalması, serebrum vasküler dağılımında azalmış sinyal şeklinde sınıflandırılmıştır [8].

Hastalar Evre 2 ve Evre 3 HİE olarak iki gruba ayrılarak incelenen tüm veriler iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

5.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ve göstermeyen sayısal değişkenler, sırasıyla ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en düşük-en yüksek) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. İki grup arasındaki sayısal değişkenlerin normallik dağılımına göre karşılaştırılmasında Student's T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Yates düzeltmesi ve Fisher kesin testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Lojistik regresyon analizi ile bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ve olabilirlik seviyeleri değerlendirildi. En iyi kesim noktalarını belirlemek için ROC eğrileri analizi kullanıldı.

6. BULGULAR

Çalışmaya Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde Evre 2 ve Evre 3 HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanan 54 hastanın alınması planlanmış, ancak 1 hastanın dosya verilerine ulaşılamadığı için toplam 53 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 14'ü kız (%26,4) ve 39'u erkek (%73,6) idi. Ortalama gebelik haftası $38,9 \pm 1,5$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 3210 ± 547 g olarak saptandı. Anne yaşı ortalaması $28,2 \pm 5,8$ yıl, ortanca gravida 1 (aralık 1-6), ortanca parite 1 (aralık 1-4) ve ortanca yaşayan çocuk sayısı 1 (aralık 1-4) olarak saptandı. Abortus sıklığı %18,9 ve ortanca abortus sayısı 1 (aralık 1-3) idi. Hastaların %47,2'si hastanemizde doğmuştu, %52,8'i başka merkezde doğup sevk edilmişti. Tüm hastalara YYBÜ'ne transport veya dış merkezden sevk sırasında pasif hipotermi uygulanmıştı.

Hastaların modifiye Sarnat evrelemesine göre %71,7'si (n:38) Evre 2 HİE, %28,3'ü (n:15) Evre 3 HİE idi. Evre 3 HİE'li hastaların ortalama gebelik haftası Evre 2 HİE olanlara göre daha düşük saptandı ($38,1 \pm 1,5$ vs. $39,2 \pm 1,4$, $p=0,017$). Diğer demografik özellikler olan doğum ağırlığı, anne yaşı, gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı, doğum yeri, cinsiyet açısından Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.1.).

Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri

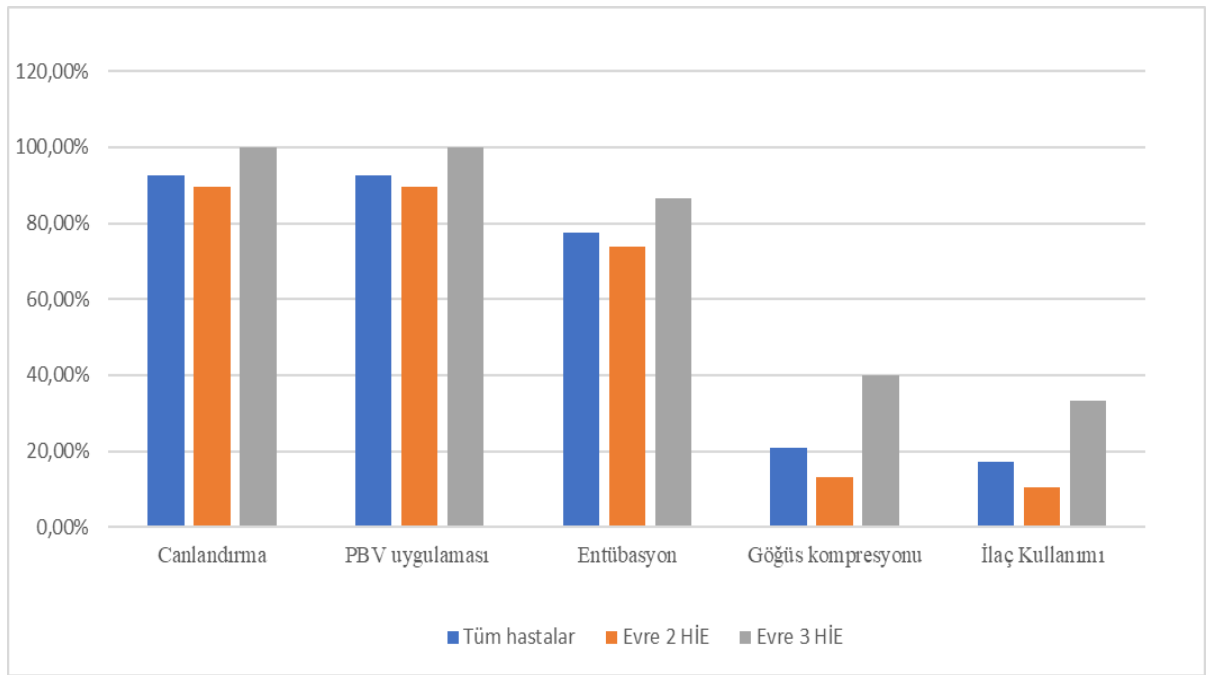
Değişkenler	Tüm hastalar n: 53	Evre 2 HİE n: 38	Evre 3 HİE n: 15	p
Gebelik haftası (hafta)	$38,9 \pm 1,5$	$39,2 \pm 1,4$	$38,1 \pm 1,5$	0,017
Doğum Ağırlığı (gram)	3210 ± 547	3262 ± 505	3079 ± 642	0,252
Anne yaşı (yıl)	$28,2 \pm 5,8$	$28,7 \pm 6,1$	$27,0 \pm 5,0$	0,405
Gravida, n(%)	1 (1-6)	1 (1-5)	2 (1-6)	0,789
Parite, n(%)	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)	0,581
Yaşayan, n(%)	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)	0,581
Abortus, n(%)	10 (18,9)	8 (21,1)	2 (13,3)	0,797
Abortus sayısı	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-1)	0,711
Doğum Yeri, n(%)				
Hastane	25 (47,2)	18 (47,4)	7 (46,7)	0,999
Sevk	28 (52,8)	20 (52,6)	8 (53,3)	
Transportta hipotermi, n(%)				
Uygulanmadı	-	-	-	-
Uygulandı	53 (100,0)	38 (100,0)	15 (100,0)	
Hipotermi tipi, n(%)				
Aktif	-	-	-	-
Pasif	53 (100,0)	38 (100,0)	15 (100,0)	
Cinsiyet, n(%)				
Kız	14 (26,4)	9 (23,7)	5 (33,3)	0,710
Erkek	39 (73,6)	29 (76,3)	10 (66,7)	

Hastaların %47,2'si (n:25) normal vajinal yol (NVY) ile doğdu ve bu hastaların çoğunluğu (%88, n:22) müdahalesiz doğum yöntemi ile doğdu. Hastaların %92,5'ine doğum salonunda canlandırma müdahalesi uygulandı. Canlandırma gereksinimi olan bu hastaların tümüne (%92,5) PBV, %77,4'üne entübasyon, %20,8'ine göğüs kompresyonu ve %17'sinde ilaç uygulaması yapıldı. Canlandırma süresi ortancası 3 dk (aralık 1-25 dk) idi (Tablo 6.2). Tüm hasta grubunda doğum salonunda canlandırma müdahaleleri dağılımı Şekil 6.1'de gösterildi. Doğum şekli ve özellikleri, doğum salonunda canlandırma gereksinimi, müdahale dağılımı ve süresi açısından Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE'li hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 6.2. Hastaların doğum özellikleri ve doğum salonu canlandırma gereksinimleri

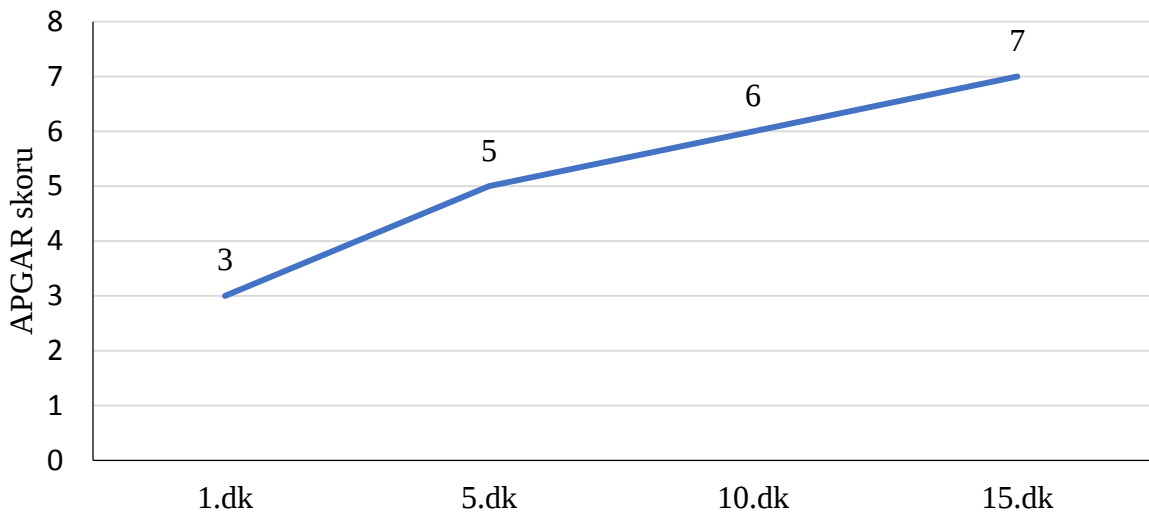
Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
Doğum şekli, n (%)				
NVY	25 (47,2)	18 (47,4)	7 (46,7)	0,999
C/S	28 (52,8)	20 (52,6)	8 (53,3)	
NVY doğum yöntemi, n (%)				
Müdahalesiz	22 (88,0)	16 (88,9)	6 (85,7)	0,644
Forceps	2 (8,0)	1 (5,6)	1 (14,3)	
Vakum	1 (4,0)	1 (5,6)	-	
Doğum salonunda canlandırma gereksinimleri, n (%)				
PBV uygulaması	49 (92,5)	34 (89,5)	15 (100,0)	0,466
Entübasyon	41 (77,4)	28 (73,7)	13 (86,7)	0,514
Göğüs kompresyonu	11 (20,8)	5 (13,2)	6 (40,0)	0,073
İlaç Kullanımı	9 (17,0)	4 (10,5)	5 (33,3)	0,113
Canlandırma süresi, dk	3 (1-25)	3 (1-10)	3 (1-25)	0,326
APGAR skoru				
1. dk	3 (0-5)	3 (0-5)	2 (0-5)	0,155
5. dk	5 (0-9)	5 (2-9)	4 (0-7)	0,008*
10. dk	6 (2-8)	6 (4-8)	6 (2-8)	0,129
15. dk	7 (7-9)	7 (7-7)	7 (7-9)	0,786

CS: sezaryen; INSURE: intubate-surfactant-extubate; LISA: less invasive surfactant administration; MIST: minimally invasive surfactant therapy; NVY: normal vajinal yol, PBV: pozitif basınçlı ventilasyon.



Şekil 6.1. Hastaların doğum salonunda canlandırma gereksinimlerine göre dağılımlar

Tüm hasta grubunun 1. Dk, 5. Dk, 10. Dk ve 15. Dk APGAR skorlarının ortancası sırasıyla 3 (aralık 0-5), 5 (aralık 0-9), 6 (aralık 2-8) ve 7 (aralık 7-9) idi. Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE gruplarını 1. Dk, 10. Dk ve 15. Dk APGAR skorları benzer iken ($p>0,05$), Evre 3 HİE grubunun 5. Dk APGAR skoru ortancası Evre 2 HİE grubuna göre daha düşüktü (4 vs. 5, $p=0,008$) (Tablo 6.2. ve Şekil 6.2).



Şekil 6.2. Tüm hasta grubunun APGAR skorları (ortanca)

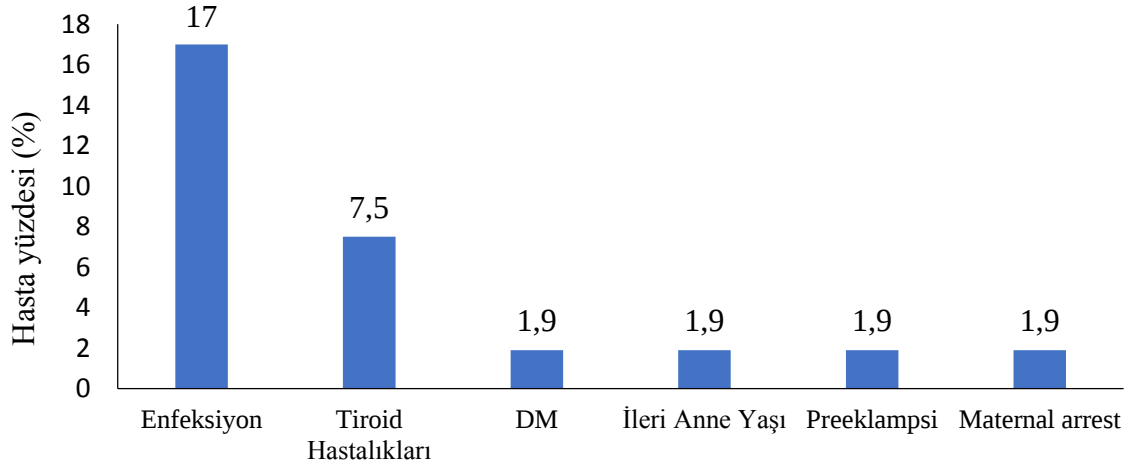
Hastalar HİE etiyojisine yönelik antepartum (maternal ve fetal), intrapartum ve postpartum özelliklerine göre incelendi. Antepartum maternal etiyoji oranı %30 (n:16), antepartum fetal etiyoji oranı %26 (n:14), intrapartum etiyoji oranı %43 (n:23), postpartum etiyoji oranı %24 (n:13) olarak görüldü. Evre 2 ve Evre 3 HİE tanılı hastalarda antepartum (maternal ve fetal), intrapartum ve postpartum etiyojilerin sıklığı açısından fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Hastaların etiyojik bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
Antepartum maternal etiyoji, n (%)				
HT	-	-	-	-
DM	1 (1,9)	1 (2,6)	-	0,999
İleri anne yaşı	1 (1,9)	1 (2,6)	-	0,999
Preeklampsi	1 (1,9)	1 (2,6)	-	0,999
Eklampsi	-	-	-	-
Ağır anemi	-	-	-	-
Kardiak sorunlar	-	-	-	-
Tiroid hastalıkları	4 (7,5)	1 (2,6)	3 (20,0)	0,114
İlaç ve madde bağımlılığı	-	-	-	-
Enfeksiyon	9 (17,0)	8 (21,1)	1 (6,7)	0,395
Uterus rüptürü	-	-	-	-
Maternal Arrest	1 (1,9)	1 (2,6)	-	-
Antepartum fetal etiyoji, n (%)				
Prematürite	5 (9,4)	3 (7,9)	2 (13,3)	0,929
Postmatürite	-	-	-	-
İUBK	3 (5,7)	2 (5,3)	1 (6,7)	0,997
Çoğul gebelik	1 (1,9)	-	1 (6,7)	0,627
Konjenital anomali	-	-	-	-
Diğer				
Deselerasyon	2 (3,8)	2 (5,3)	-	
Fetal Deselerasyon	1 (1,9)	1 (2,6)	-	0,482
İkiz eşi İU ex	1 (1,9)	-	1 (6,7)	
İnapartum etiyoji, n (%)				
Plasenta dekolmanı	3 (5,7)	1 (2,6)	2 (13,3)	0,390
Plasenta previa	-	-	-	-
Prezentasyon anomalisi	1 (1,9)	-	1 (6,7)	0,627
Kordon sarkması- Kord basısı	1 (1,9)	1 (2,6)	-	0,999
Erken membran rüptürü	1 (1,9)	1 (2,6)	-	0,999
Mekonyumlu doğum	17 (32,1)	13 (34,2)	4 (26,7)	0,839
Postpartum etiyoji, n (%)				
Ağır pulmoner hastalık	2 (3,8)	-	2 (13,3)	0,135
Konjenital kalp hastalığı	-	-	-	-
Enfeksiyon	4 (7,5)	1 (2,6)	3 (20,0)	0,114
Hava yolu anomalileri	-	-	-	-
Nöromusküler bozukluk	-	-	-	-
İlaç etkisi	-	-	-	-
MAS	7 (13,2)	5 (13,2)	2 (13,3)	0,999

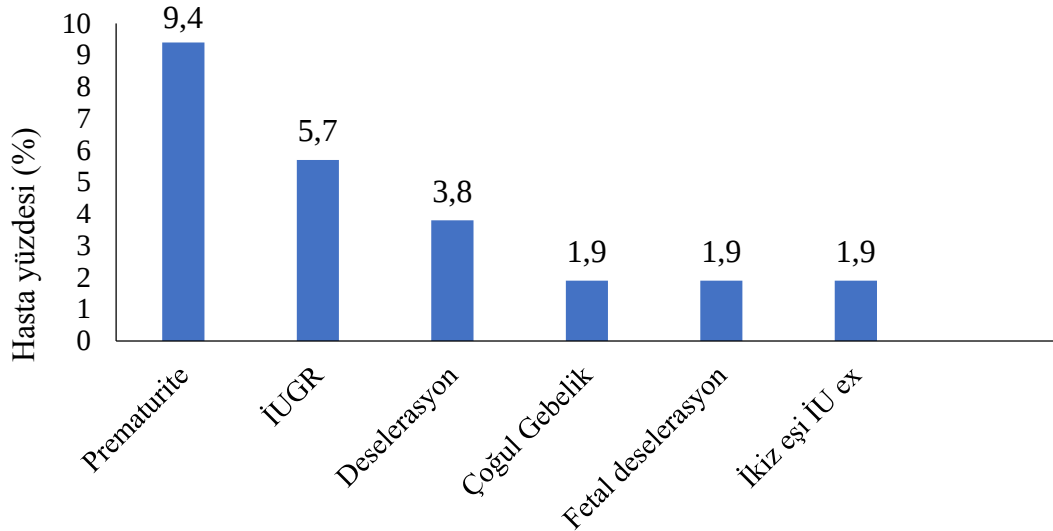
DM: diyabetes mellitus; HT: hipertansiyon, İU: intrauterin; İUBK: intrauterin büyüme kısıtlılığı; MAS: mekonyum aspirasyon sendromu

Antepartum maternal etiyolojiler arasında en sık neden enfeksiyon olup (%17, n:9), ardından tiroid hastalıkları (%7,5, n:4), diyabetes mellitus (DM) (%1,9, n:1), ileri anne yaşı (%1,9, n:1), preeklampsi (%1,9, n:1) ve maternal arrest (%1,9, n:1) gelmekteydi (Şekil 6.3).



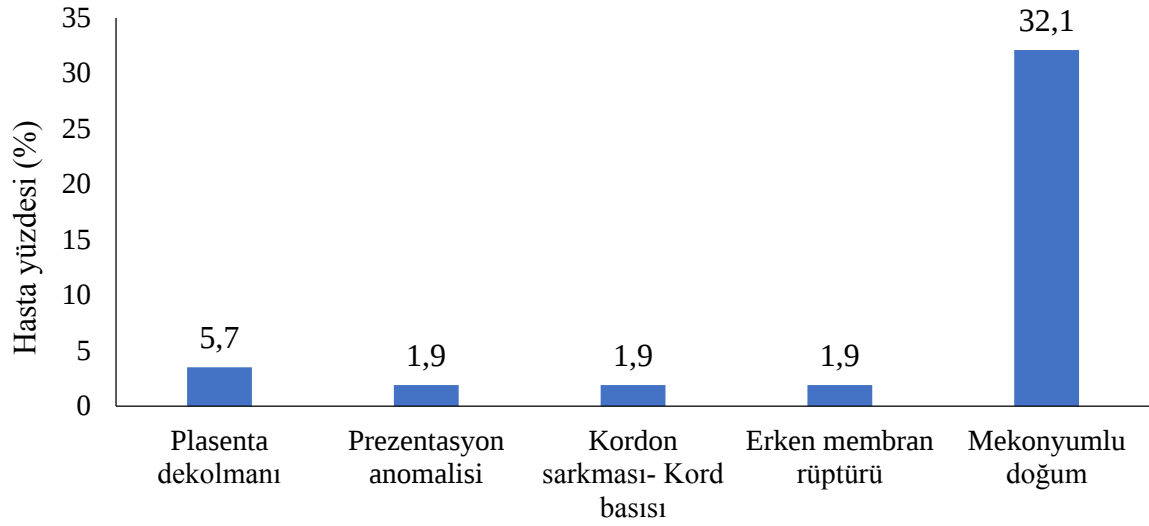
Şekil 6.3. Hastaların antepartum maternal etiyoloji dağılımları

Hastaların 14'ünde (%26) antepartum fetal etiyoloji saptandı. Antepartum fetal etiyolojide sıklık sırasına göre en sık prematürite %9,4 görüldü. Prematüriteyi intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) %5,7 oranında takip etti (Şekil 6.4).



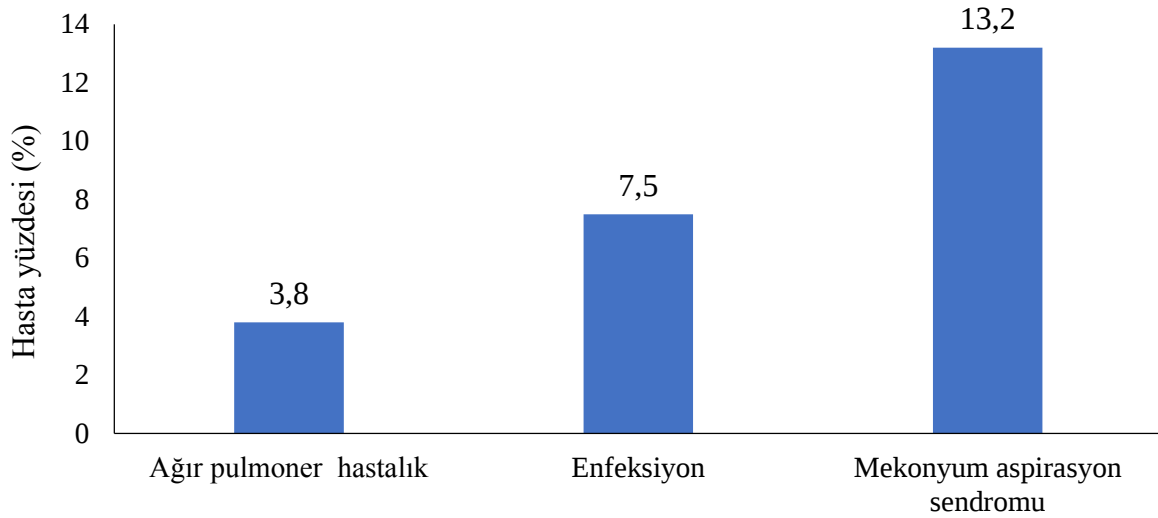
Şekil 6.4. Hastaların antepartum fetal etiyoloji dağılımları

İntrapartum olaylar 23 (%43) hastada görüldü. İntrapartum etiyolojide mekonyumlu doğum sıklığı en yüksekti (%32,1;n:17). Mekonyumlu doğumu %5,7 (n:3) oranında plasenta dekolmanı, %1,9 (n:1) oranında prezentasyon anomali, erken membran rüptürü ve kord basısı izlemekteydi (Şekil 6.5).



Şekil 6.5. Hastaların intrapartum etiyoloji dağılımları

Hastaların 13'ünde (%24) postpartum etiyoloji görüldü. Postpartum etiyolojide MAS sıklığı en yüksekti (%13,2, n:7). Enfeksiyon %7,5 (n:4) oranında, ağır pulmoner hastalık %3,8 oranında (n:2) görüldü (Şekil 6.6).



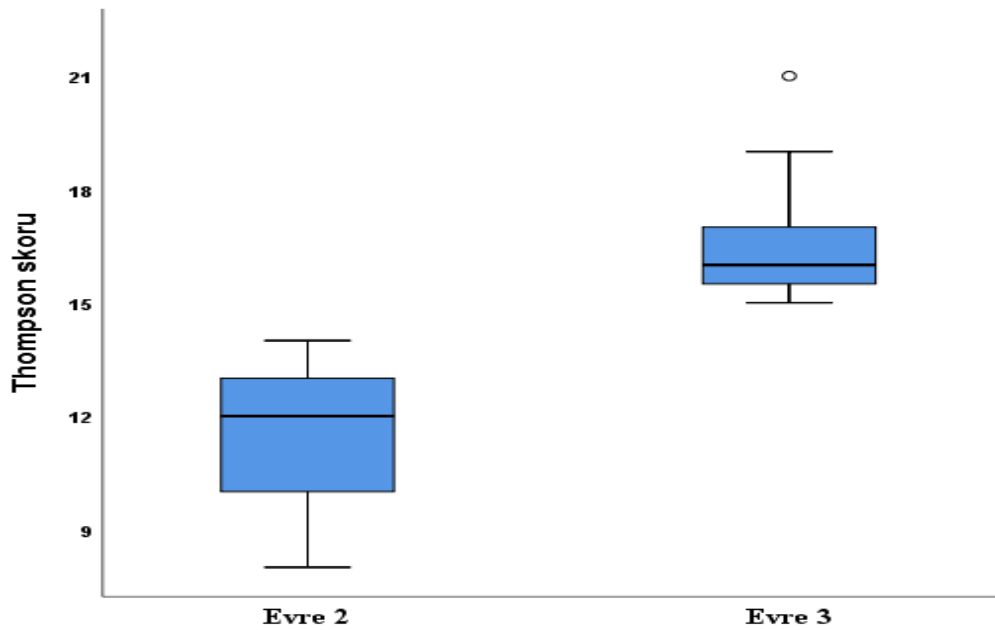
Şekil 6.6. Hastaların postpartum etiyoloji dağılımları

Hastaların %84,9'unda (n:45) kord kan gazı alınmıştı. Tüm hasta grubunun kord kan gazı parametrelerinden pH değeri ortalaması $6,9 \pm 0,1$, baz eksisi ortalaması $-19,2 \pm 4,5$ idi. Birinci saatte kan gazı değerlendirmesi tüm hastalarda mevcut olup, pH değeri ortalaması $7,1 \pm 0,1$, baz eksisi ortalaması $-16,0 \pm 4,7$ idi. Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE gruplarının kord kan gazı ve ilk bir saatte bakılan kan gazı parametreleri olan pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3 , BE ve laktat değerleri benzerdi. (Tablo 6.4).

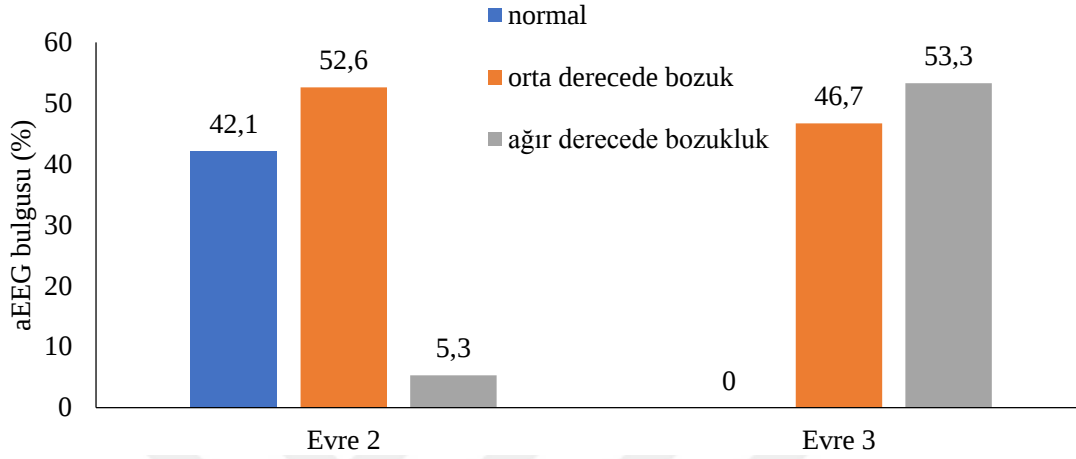
Tablo 6.4. Hastaların kord ve ilk 1 Saatte alınan kan gazı verileri

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
Kord kan gazı				
Yok, n (%)	8 (15,1)	4 (10,5)	4 (26,7)	0,292
Var, n (%)	45 (84,9)	34 (89,5)	11 (73,3)	
pH	6,9±0,1	6,9±0,1	6,9±0,1	0,361
pCO ₂	70 (20-140)	70 (20-140)	64 (30-83)	0,419
pO ₂	30,7 (6,5-141)	26 (6,5-141)	34,3 (16,4-100)	0,177
HCO ₃	12 (5,7-22,1)	12,1 (5,7-22,1)	11,8 (3,8-15,6)	0,463
BE	-19,2±4,5	-19,1±4,9	-19,3±3,1	0,943
Laktat	13 (3,2-21)	12,9 (4,3-21)	13,2 (3,2-18)	0,735
İlk bir saatte kan gazı				
Yok, n (%)	-	-	-	-
Var, n (%)	53 (100,0)	38 (100,0)	15 (100,0)	
pH	7,1±0,1	7,1±0,2	7,1±0,1	0,316
pCO ₂	43,6 (12,1-132)	43,6 (12,1-110)	42,4 (14,4-132)	0,966
pO ₂	49,5 (31,4-144)	54,8 (31,9-144)	45,3 (31,4-106)	0,380
HCO ₃	14,0 (3,2-20,1)	14,0 (7,1-20,1)	13,0 (3,2-16,2)	0,283
BE	-16,0±4,7	-15,3±3,9	-17,9±5,8	0,062
Laktat	11,5 (2,4-25)	10,9 (2,4-25)	14,9 (2,4-20)	0,422

Thompson skorları incelendiğinde, tüm hasta grubunun yatış Thompson skoru ortancası 13 (aralık 8-21) idi. Evre 3 HİE hastalarının yatış Thompson skoru ortancası Evre 2 HİE hastalarına göre daha yüksekti [16 (aralık 15-21) vs. 12 (8-14), $p<0,001$] (Şekil 6.7).

**Şekil 6.7.** Hastaların yatış Thompson skoru dağılımı

Tüm hastalar yatışta AEEG ile değerlendirilmişti ve %50,9’unda (n:27) orta derece bozukluk ve %18,9’unda (n:10) ağır derecede bozukluk saptandı. Evre 3 HİE hastalarının hiçbirinde yatışta normal AEEG bulguları görülmedi. Evre 3 HİE grubunda ağır derece bozukluk olan hasta oranı Evre 2 HİE grubuna daha yüksekti (%53,3 vs %5,3; $p<0,001$) (Şekil 6.8).



Şekil 6.8. Yatış AEEG bulguların hasta gruplarına göre dağılımı

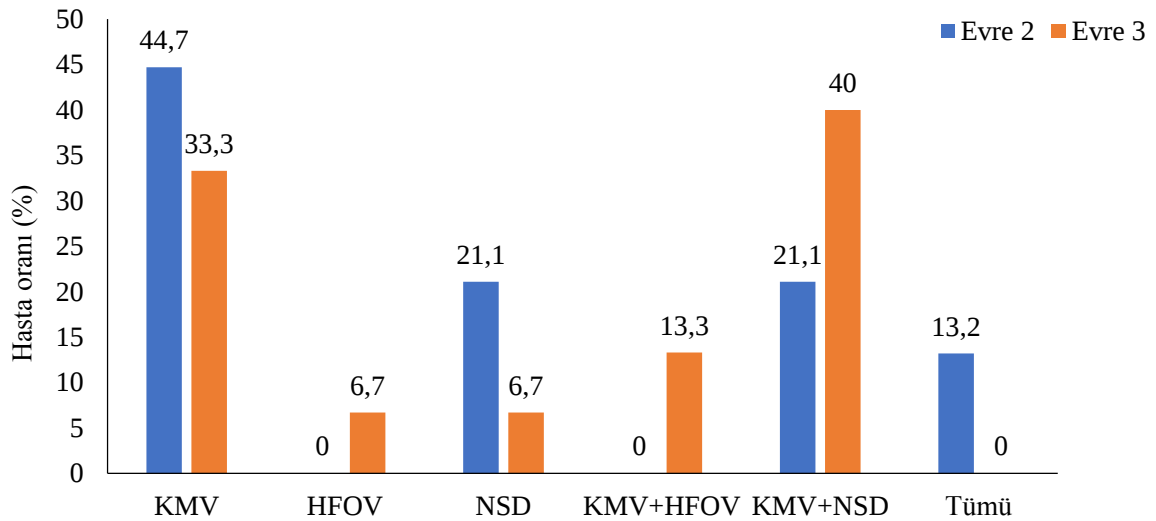
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara hipotermi uygulandı, hipotermi başlama saati ortancası 2 saat (aralık 1-12 saat), hipotermi sırasında en düşük vücut ısısı ortalaması $33,0\pm0,4$ derece, en yüksek vücut ısısı ortalaması $33,9\pm0,2$ derece ve ortalama hipotermi süresi $70,2\pm6,4$ saat olarak saptandı. Üç hastanın hipotermi süresi 48 saat idi. Hiçbir hastada hipotermi sonlandırma gerekmedi (Tablo 6.5).

Tüm hastalar doğum sonrası solunum desteği aldı. Solunum desteği türü en sık konvansiyonel mekanik ventilasyon (KMV) (%41,5) idi ve bunu noninvaziv solunum desteği (NSD) %26,4 oranında izliyordu. Evre 2 HİE hastalarında Evre 3 HİE hastalarına göre KMV ve NSD desteği oranı daha yüksek iken, Evre 3 HİE grubunda KMV ile yüksek frekans ossilasyonlu ventilasyon (HFOV) desteği alan hasta sayısı daha yüksekti ($p=0,028$). Evre 3 HİE grubunda solunum destek ve oksijen destek süresi ortancası Evre 2 HİE grubuna göre daha fazla idi (sırasıyla 240 vs. 24 dk, $p<0,001$ ve 360 vs. 48 dk, $p<0,001$) (Tablo 6.5 ve Şekil 6.9).

Tablo 6.5. Hastaların yatış Thompson, AEEG, hipotermi ve solunum desteği özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
Yatış Thompson skoru	13 (8-21)	12 (8-14)	16 (15-21)	<0,001
Yatışta AEEG, n (%)				
Yok	-	-	-	-
Var	53 (100,0)	38 (100,0)	15 (100,0)	-
Yatış AEEG bulguları, n (%)				
Normal	16 (30,2)	16 (42,1)	-	
Orta derecede bozuk	27 (50,9)	20 (52,6)	7 (46,7)	<0,001
Ağır derecede bozukluk	10 (18,9)	2 (5,3)	8 (53,3)	
Hipotermi başlama saati	2 (1-12)	2 (1-12)	2 (1-6)	0,284
Hipotermi sırasında vücut ısı				
En düşük vücut ısı, °C	33,0±0,4	33,0±0,4	32,9±0,4	0,273
En yüksek vücut ısı, °C	33,9±0,2	33,9±0,2	33,8±0,2	0,368
Hipotermi süresi, saat	70,2±6,4	70,1±6,6	70,4±6,2	0,880
Doğum sonrası solunum desteği				
Yok	-	-	-	-
Var	53 (100,0)	38 (100,0)	15 (100,0)	-
Solunum desteği türü, n (%)				
Sadece KMV	22 (41,5)	17 (44,7)	5 (33,3)	
Sadece HFOV	1 (1,9)	-	1 (6,7)	
Sadece NSD	9 (17,0)	8 (21,1)	1 (6,7)	0,028
KMV+HFOV	2 (3,8)	-	2 (13,3)	
KMV+NSD	14 (26,4)	8 (21,1)	6 (40,0)	
NSD+KMV+HFOV	5 (9,4)	5 (13,2)	-	
Solunum desteği süresi, saat	48 (1-3432)	24 (1-768)	240 (5-3432)	<0,001
Oksijen desteği süresi, saat	109 (1-3432)	48 (1-1192)	360 (24-3432)	<0,001

AEEG: amplitüd elektroensefalografi; HFOV: yüksek frekans ossilasyonlu ventilasyon; KMV: konvansiyonel mekanik ventilasyon; NSD: noninvaziv solunum desteği

**Şekil 6.9.** Doğum sonrası solunum desteği türünün evrelere göre dağılımı

Evre 3 HİE hastalarının Evre 2 HİE hastalarına göre yatış sonrası klinik nöbet sıklığı daha yüksek gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı (%73,3 vs %44,7; $p=0,074$). İlk nöbetin görülme zamanı, anormal AEEG bulguları varlığı ve nöbet durumunda verilen tedaviler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Klinik nöbet veya anormal AEEG bulguları varlığı tedavi verilmiş, tedavi olarak ilk sırada fenobarbital (%60,4), ikinci sırada fenitoin (%26,4) tercih edilmişti (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. İzlemde klinik nöbet veya anormal AEEG bulguları ile uygulanan tedaviler

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
Klinik nöbet, n (%)				
Yok	25 (47,2)	21 (55,3)	4 (26,7)	0,074
Var	28 (52,8)	17 (44,7)	11 (73,3)	
İlk nöbet zamanı, n (%)				
Postnatal 1. Gün	26 (89,7)	15 (88,2)	11 (91,7)	0,999
Postnatal 2. Gün	3 (10,3)	2 (11,8)	1 (8,3)	
Anormal AEEG bulgusu, n (%)				
Yok	18 (34,0)	16 (42,1)	2 (13,3)	0,095
Var	35 (66,0)	22 (57,9)	13 (86,7)	
Kullanılan tedavi, n(%)				
Fenobarbital	32(60,4)	20(52,6)	12(80,0)	0,118
Fenitoin	14 (26,4)	5 (13,2)	9 (60,0)	0,002*
Midazolam	4 (7,5)	1 (2,6)	3 (20,0)	0,114
Levatiresetam	8 (15,1)	4 (10,5)	4 (26,7)	0,292
Pridoksin	1 (1,9)	-	1 (6,7)	0,627
Topiramet	1 (1,9)	-	1 (6,7)	0,627
Tedavi kullanım süresi, gün	105 (4-730)	105 (12- 730)	135 (4-540)	0,635

AEEG: amplitüd elektroensefalografi

Yatışta herhangi bir sorunla karşılaşılan hasta oranı %81,1 olarak saptandı. Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre yatışta daha fazla oranda sorun ile karşılaşıldı (%100 vs. %73,7, $p=0,046$).

Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre direngen asidoz (%60 vs. %13,2, $p=0,002$), hipotansiyon (%93,3 vs. %47,4, $p=0,002$), yaygın damar içi pıhtılaşma (%73,3 vs. %15,8, $p<0,001$), trombositopeni (%80 vs. %23,7, $p<0,001$), kan şekeri bozukluğu (%60 vs. %13,2, $p=0,001$), elektrolit dengesizliği (%53,3 vs. %18,4, $p=0,028$), enfeksiyon gelişme (%73,3 vs. %34,2, $p=0,015$) sıklığı daha yüksek; nekrotizan enterokolit, intrakraniyal kanama, akut böbrek hasarı (ABH), akciğer sorunları, karaciğer disfonksiyonu, cilt sorunu sıklıkları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 6.7).

ABH gelişen hastaların 8'ine (%72,7) periton diyalizi uygulandı. Akciğer sorunlarından en sık pulmoner hipertansiyon görüldü (%58,3 n:7). Pulmoner hipertansiyon saptanan tüm hastalara iNO uygulandı. Çalışma grubunda 1 hastaya EKMO tedavisi uygulandı. Evre 3 HİE

grubunda yer alan bu hasta mekonyum aspirasyon sendromu nedeniyle EKMO'ya alınmış, hipotermi tedavisi altında iken EKMO'ya alınmıştı (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. İzlem süresince karşılaşılan sorunların dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
Yatış sırasında karşılaşılan sorunlar, n (%)				
Yok	10 (18,9)	10 (26,3)	-	0,046*
Var	43 (81,1)	28 (73,7)	15 (100,0)	
Direngen asidoz, n (%)	14 (26,4)	5 (13,2)	9 (60,0)	0,002*
NaHCO ₃ desteği	12 (85,7)	4 (80,0)	8 (88,9)	0,999
Hipotansiyon, n (%)	32 (60,4)	18 (47,4)	14 (93,3)	0,002*
İnotrop desteği	29 (90,6)	15 (83,3)	14 (100,0)	0,321
Yaygın damar içi pıhtılaşma, n (%)	17 (32,1)	6 (15,8)	11 (73,3)	<0,001*
Trombositopeni, n (%)	21 (39,6)	9 (23,7)	12 (80,0)	<0,001*
Kan şekeri bozukluğu, n (%)	14 (26,4)	5 (13,2)	9 (60,0)	0,001*
Hipoglisemi	5 (33,3)	4 (66,7)	1 (11,1)	
Hiperglisemi	10 (66,7)	2 (33,3)	8 (88,9)	0,094
Elektrolit dengesizliği, n (%)	15 (28,3)	7 (18,4)	8 (53,3)	0,028*
Hiponatremi	9 (17,0)	6 (15,8)	3 (20,0)	0,999
Hipokalsemi	8 (15,1)	4 (10,5)	4 (26,7)	0,229
Hipopotasemi	2 (3,8)	1 (2,6)	1 (6,7)	0,999
Nekrotizan enterokolit, n (%)	2 (3,8)	1 (2,6)	1 (6,7)	0,999
Evre 1	1 (50,0)	1 (100,0)	-	
Evre 2	1 (50,0)	-	1 (100,0)	0,999
İntrakraniyal kanama, n (%)	10 (18,9)	5 (13,2)	5 (33,3)	0,193
Subdural	4 (40,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	
Epidural	-	-	-	
İntraventriküler	3 (30,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	0,999
Parankimal	3 (30,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	
İntraventriküler kanama evresi, n (%)				
Grade 1	1 (1,9)	1 (2,6)	-	
Grade 2	1 (1,9)	-	1 (6,7)	0,317
Grade 3	1 (1,9)	-	1 (6,7)	
PVHİ	1 (1,9)	1 (2,6)	-	
Akut böbrek hasarı, n (%)	11 (20,8)	5 (13,2)	6 (40,0)	0,073
Periton diyalizi	8 (72,7)	3 (60,0)	5 (83,3)	0,853
Akciğer sorunları, n (%)	12 (22,6)	8 (21,1)	4 (26,7)	0,940
Pulmoner hipertansiyon	7 (58,3)	4 (50,0)	3 (75,0)	
Hava kaçağı	3 (25,0)	2 (25,0)	1 (25,0)	0,753
Pulmoner kanama	2 (16,7)	2 (25,0)	-	
Karaciğer disfonksiyonu, n (%)	11 (20,8)	6 (15,8)	5 (33,3)	0,297
Enfeksiyon, n (%)	24 (45,3)	13 (34,2)	11 (73,3)	0,015*
Kültür üremesi				
Yok	42 (79,2)	32 (84,2)	10 (66,7)	0,297
Var	11 (20,8)	6 (15,8)	5 (33,3)	
Cilt sorunu, n (%)	1 (1,9)	-	1 (6,7)	0,627
Soğuk yanığı	-	-	-	
Nekroz	1 (100,0)	-	1 (100,0)	0,999
Subkutan yağ nekrozu	-	-	-	
iNO desteği, n (%)	7 (13,2)	4 (10,5)	3 (20,0)	0,640
iNO desteği süresi, saat	120 (48-264)	96 (48-160)	144 (120-264)	0,229
EKMO, n (%)	1 (1,9)	-	1 (6,7)	0,627
EKMO süresi (gün)	7	-	7	-

EKMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu; iNO: inhale nitrik oksit.

Tüm çalışma grubunda 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saatte anormal nörolojik muayene bulgusu olan hasta oranı sırasıyla %73,6, %58,5'e ve %43,4; bu saatlerdeki Thompson skoru

ortancası sırasıyla 10 (aralık 3-20), 6 (aralık 1-20) ve 3 (0-20) idi. Evre 3 HİE grubunda Evre 2 HİE grubuna göre 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saatte anormal nörolojik muayene bulgusu olan hasta sayısı daha fazla ve Thompson skoru ortancası daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Sağ kalan hastaların (n:48) taburculukta %16,7'si (n:8) anormal nörolojik muayeneye sahipti, bu oran Evre 3 HİE grubunda daha yüksekti (%45,5 vs. %8,1; $p=0,01$) (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Hastaların takip ve taburculukta nörolojik bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
24. saatte nörolojik muayene, n (%)				
Normal	14 (26,4)	14 (36,8)	-	0,017*
Anormal	39 (73,6)	24 (63,2)	15 (100,0)	
24. saatte Thompson skoru	10 (3-20)	8 (3-14)	15 (11-20)	<0,001*
48. saatte nörolojik muayene, n (%)				
Normal	22 (41,5)	22 (57,9)	-	<0,001*
Anormal	31 (58,5)	16 (42,1)	15 (100,0)	
48. saatte Thompson skoru	6 (1-20)	5 (1-12)	13 (8-20)	<0,001*
72. saatte nörolojik muayene, n (%)				
Normal	30 (56,6)	30 (78,9)	-	<0,001*
Anormal	23 (43,4)	8 (21,1)	15 (100,0)	
72. saatte Thompson skoru	3 (0-20)	1 (0-15)	12 (4-20)	<0,001*
Taburculukta nörolojik muayene, n (%)				
Normal	40/48 (83,3)	34/37(91,9)	6/11 (54,5)	0,01*
Anormal	8/48 (16,7)	3/37 (8,1)	5/11 (45,5)	

Taburculukta hastaların %81,1'ine (n:43) konvansiyel EEG çekilmiş, %67,4'ünde (n:29) normal olarak raporlanmıştı. Evre 2 HİE grubunda taburculukta normal EEG sonucu olan hasta sayısı daha yüksekti (%78,8 vs. %30,0, $p=0,001$). EEG bulgularından burst supresyon, epileptik aktivite ve ensefalopati bulguları Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre daha yüksek saptandı (sırasıyla %40 vs. %0, %20,0 vs. %15,2, %10,0 vs. %6,1, $p=0,001$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Taburculukta EEG bulgularının dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
Taburculukta EEG, n (%)				
Var	43 (81,1)	33 (86,8)	10 (66,7)	0,193
Yok	10 (18,9)	5 (13,2)	5 (33,3)	
EEG çekilme zamanı, gün	9 (4-152)	11 (5-152)	7 (4-40)	0,087
EEG sonucu, n (%)				
Normal	29 (67,4)	26 (78,8)	3 (30,0)	
Orta derecede anormal	-	-	-	
Ağır derecede anormal	-	-	-	
Burst supresyon	4 (9,3)	-	4 (40,0)	0,001*
Epileptik aktivite	7 (16,3)	5 (15,2)	2 (20,0)	
Ensefalopati	3 (7,0)	2 (6,1)	1 (10,0)	

Hastaların tümünün MRG'si ortanca 9 (aralık 1-77 gün) günde yapılmıştı. Hastaların %71,2'sine diffüzyon MRG, %26,9'una klasik MRG ve %1,9'una MR spektroskopisi çekilmiş, toplam %49,1'inde (n:26) anormal bulgu rapor edilmişti. Evre 3 HİE hastalarının tümünde MRG sonucu anormal iken, Evre 2 HİE hastalarının %28,9'unda anormal bulgu saptanmıştı ($p<0,001$). Anormal MRG sonuçlarının dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Hastaların MRG bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
MRG zamanı, gün	9 (1-77)	9 (1-77)	9 (3-38)	0,517
MRG çekildi ise çeşidi, n (%)				
Klasik	14(26,4)	10 (26,3)	4 (26,7)	
Diffüzyon	38(71,7)	28 (73,6)	10 (66,7)	0,423
Spektroskopisi	1 (1,9)	-	1 (6,7)	
MRG sonucu				
Normal	27(50,9)	27 (71,1)	-	
Anormal	26(49,1)	11 (28,9)	15 (100,0)	<0,001*
MRG sonucu, n (%)				
Serebral kortikal gri-beyaz diferansiyasyon kaybı	2 (7,7)	-	2 (13,3)	0,606
Serebral kortikal yüksek sinyal	5 (19,2)	2 (18,2)	3 (20,0)	0,999
Bazal gangliya /talamusta yüksek sinyal	2 (7,7)	-	2 (13,3)	0,606
Parasagittal serebral korteks, subkortikal beyaz cevherde yüksek sinyal	7 (26,9)	3 (27,3)	4 (26,7)	0,999
Periventriküler beyaz cevher azalmış veya artmış sinyal	8 (30,8)	5 (45,5)	3 (20,0)	0,337
İnternal kapsül posterior kısmında azalmış sinyal	-	-	-	0,337
Serebrumda vasküler dağılım, azalmış sinyal	2 (7,7)	1 (9,1)	1 (6,7)	0,999
Hasarlanmış alanda azalmış diffüzyon	11(42,3)	4 (36,4)	7 (46,7)	0,902

Hasta grubunun %92,5'ine taburculukta işitme testi yapılmıştı. Evre 3 HİE grubunda 3 hasta YYBÜ yatışı sırasında kaybedildiği için işitme testi yapılamadı. İşitme testi sonuçları gruplar arasında benzerdi ($p=0,505$) (Tablo 6.11).

Tüm hasta grubunda 5 hasta (%9,4) kaybedildi. Mortalite oranı Evre 3 HİE grubunda Evre 2 HİE grubuna göre daha yüksek idi (%26,7 vs. %2,6, $p=0,005$). Evre 3 HİE hastalarının Evre 2 HİE hastalarına göre YYBÜ yatış süresi ortancası daha yüksek saptandı [22 gün (aralık 4-143 gün) vs. 9 gün (aralık 5-38 gün); $p<0,001$] (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Çalışma grubunun işitme testi sonuçları, sağkalım ve hastanede kalış süresi

Değişkenler	Tüm hastalar n:53	Evre 2 HİE n:38	Evre 3 HİE n:15	p
İşitme testi, n (%)				
Hayır	3 (5,7)	-	3 (20,0)	0,004*
Evet	49 (92,5)	38 (100,0)	11 (73,3)	
Bilinmiyor	1 (1,9)	-	1 (6,7)	
Yapıldı ise sağ, n (%)				
Geçmedi	1 (2,0)	-	1 (9,1)	0,505
Geçti	48 (98,0)	38 (100,0)	10 (90,9)	
Yapıldı ise sol, n (%)				
Geçmedi	1 (2,0)	-	1 (9,1)	0,505
Geçti	48 (98,0)	38 (100,0)	10 (90,9)	
Sonuç, n (%)				
Sağ kalan	48 (90,6)	37 (97,4)	11 (73,3)	0,005*
Ölen	5 (9,4)	1 (2,6)	4 (26,7)	
Hastanede kalış süresi, gün	11 (4-143)	9 (5-38)	22 (4-143)	<0,001*

Tüm çalışma grubu içinde ölen (n:5) ve sağkalan (n:48) hastalar klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine göre karşılaştırıldı. Ölen ve sağ kalan hastaların ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlıklarının (sırasıyla $p=0,165$ ve $p=0,998$); kord kan gazı ve ilk bir saatteki kan gazı parametrelerinin ($p>0,05$), yatışta AEEG bulgularının ($p=0,118$) ve hipotermi başlama zamanlarının ($p=0,608$) benzer olduğu, ölen hastaların çoğunluğunun (%80) Evre 3 HİE tanılı idi. Ölen hastaların yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skoru ortancalarının sağ kalan hastalara daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$ $p=0,001$ ve $p=0,001$). Ölen ve sağ kalan hastalarda 24. saatte ve 48. Saatte anormal nörolojik muayene bulgusu varlığı oranı benzer olup, ölen hastalarda 72. Saatte anormal nörolojik muayene sıklığı daha fazla idi (sırasıyla $p=0,309$, $p=0,0608$ ve $p=0,012$). Sağ kalan hastaların sadece 8'inde (%16,7) taburculukta anormal nörolojik muayene bulgusu mevcuttu (Tablo 6.12)

Ölen hastaların tümünde (%100), sağ kalan hastaların %79,2'sinde yataışta en az bir sorunla karşılaşılmıştı (p=0,57). Yataış sırasında karşılaşılan sorunlardan asidoz (OR: 1,363 %95 CI 0,975-1,906, p=0,015), YDP (OR: 1,27 %95 CI 0,97-1,664, p=0,034), kan şekeri bozukluğu (OR: 1,55 %95 CI 1,053-2,299, p=0,001), elektrolit dengesizliği (OR: 1,32 %95 CI 0,973-1,809, p=0,021) ve akciğer sorunu (OR: 1,36 %95 CI 0,902-2,053, p=0,043) varlığının ölüm riskini artırdığı saptanmıştır.

Ölmeden önce konvansiyonel EEG çekilebilen 2 hastanın 2'sinde de anormal EEG bulgusu, sağ kalıp EEG çekilebilen 41 hastanın ise %29,3'ünde anormal bulgu saptanmıştı (p=0,101). Tüm hastalara MRG yapılmış olup, ölen hastaların tümünde (%100), sağ kalan hastaların %43,8 (n:21)'inde anormal bulgu saptanmıştı (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Ölen ve sağkalan hastaların özellikleri

Değişkenler	Ölen hastalar n:5	Sağ kalan hastalar n:48	p
Gebelik haftası (hafta)	37,7±1,7	39 ±1,5	0,165
Doğum ağırlığı (gram)	3211±947	3210±505	0,998
APGAR skoru			
1. dk	2 (0-4)	3 (0-5)	0,197
5. dk	4 (3-6)	5 (0-9)	0,134
10. dk	5,5 (4-7)	6 (2-8)	0,379
15. dk	7 (7-7)	7 (7-9)	0,705
HİE evresi			
Evre 2 HİE	1 (20)	37 (77,1)	0,019*
Evre 3 HİE	4 (80)	11 (22,9)	
Yatış Thompson skoru	17 (14-21)	12 (8-19)	0,004*
Yatış AEEG bulguları, n (%)			
Normal	0(0)	16 (33,3)	
Orta derecede bozukluk	3 (60)	24 (50)	0,216
Ağır derecede bozukluk	2 (40)	8 (16,7)	
Hipotermi başlama zamanı, (saat)	3,4±1,3	2,8±2,5	0,608
	4 (1-4)	2 (1-12)	
24. saatte Thompson skoru	16 (13-20)	9,5 (3-16)	0,002*
24. saatte anormal nörolojik muayene n (%)	5 (100)	34 (70,8)	0,309
48. saatte Thompson skoru	16 (11-20)	5 (1-16)	0,001*
48. saatte anormal nörolojik muayene n (%)	5 (100)	26 (54,2)	0,068
72. saatte Thompson skoru	16 (8-20)	2,5 (0-16)	0,001*
72. saatte anormal nörolojik muayene n (%)	5 (100)	18 (37,5)	0,012*
Yatışta karşılaşılan sorun, n(%)	5 (100)	38 (79,2)	0,57
Anormal EEG bulgusu, n(%)	2/2 (100)	12/41 (29,3)	0,101
Anormal MRG bulgusu, n(%)	5 (100)	21 (43,8)	0,023*

AEEG: amplitüd elektroensefalografi; EEG: elektroensefalografi; MRG: magnetic rezonans görüntüleme

Tüm çalışma grubu içinde MRG bulguları anormal (n:26) ve normal (n:27) olan hastalar karşılaştırıldı. MRG anormal olan hastaların ortalama gebelik haftası normal MRG bulguları olan hastalara göre daha düşük ($p=0,04$), doğum ağırlıkları, kord kan gazı ve ilk bir saatteki kan gazı parametreleri benzer idi ($p>0,05$).

Anormal MRG bulguları olan hastalarda yatışta anormal AEEG bulguları oranı daha fazla olup, yatışta anormal AEEG varlığında anormal MRG bulgusu saptanma riskinin 2,49 kat arttığı saptandı (OR: 2,49, %95 CI 1,548-4,006, $p<0,001$).

Normal MRG bulguları olan hastaların tümü Evre 2 HİE tanılı olup, anormal MRG bulgusu olan hastaların %57,7'si Evre 3 HİE idi ($p<0,001$), bir başka deyişle Evre 3 HİE hastalarının tümü anormal MRG bulgularına sahipti. Anormal MRG bulgusu olan hastalarda normal MRG bulgusu olan hastalara göre yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skorları daha yüksek, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat anormal nörolojik muayene oranı daha fazla idi ($p<0,001$) (Tablo 6.13).

Anormal MRG bulgusu olan hastalarda normal MRG bulgusu olanlara göre daha fazla oranda yatışta en az bir sorunla karşılaşmıştı (%96,2 vs. %66,7, $p=0,006$). Yatış sırasında sorun olarak karşılaşılan asidoz (OR: 4,42 %95 CI 1,198-16,318, $p=0,002$), hipotansiyon (OR: 2,52 %95 CI 1,437-4,440, $p=0,001$), YDP (OR: 5,82 %95 CI 1,555-21,841, $p<0,001$), trombositopeni (OR: 3,726 %95 CI 1,50-9,256, $p<0,001$), kan şekeri bozukluğu (OR: 2,82 %95 CI 1,003-7,955, $p=0,012$), elektrolit dengesizliği (OR: 10,13 %95 CI 1,506-68,212, $p<0,001$), ABH (OR: 6,7 %95 CI 1,019-44,165, $p=0,002$), akciğer sorunu (OR: 5,9 %95 CI 0,912-38,855, $p=0,005$) ve enfeksiyon (OR: 2,85 %95 CI 1,375-5,938, $p=0,001$) varlığının anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anormal MRG bulgusu olan hastaların %52,4'ünde aynı zamanda anormal EEG bulgusu da eşlik etmekteydi ve bu oran normal MRG bulgusu olan hastalara göre daha fazla idi (%52,4 vs. %13,6, $p=0,007$) (Tablo 6.13).

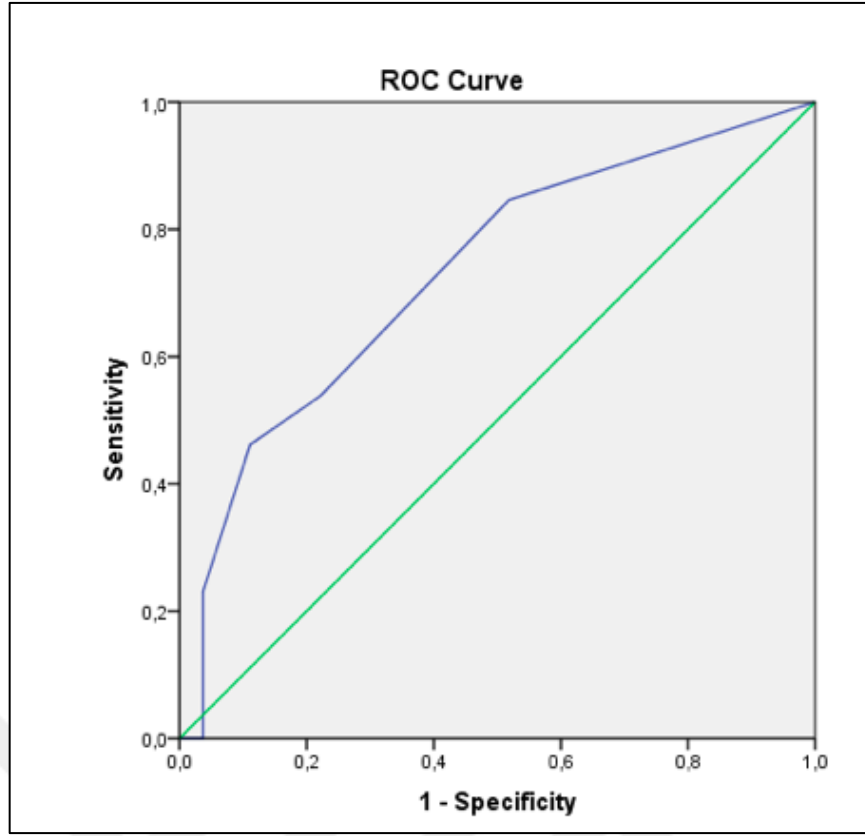
Tablo 6.13. MRG bulguları anormal ve normal olan hastaların özellikleri

Değişkenler	Anormal MRG n: 26	Normal MRG n: 27	p
Gebelik haftası (hafta)	38,3±1,6	39,5±1,2	0,04*
Doğum ağırlığı (gram)	3107±584	3310±500	0,18
APGAR skoru			
1.dk	3 (0-5)	3 (0-5)	0,723
5.dk	5 (0-8)	6 (1-9)	0,072
10.dk	6 (2-8)	6 (3-8)	0,602
15.dk	7 (7-7)	7 (7-9)	0,317
HİE evresi			
Evre 2 HİE	11 (42,3)	27 (100)	<0,001*
Evre 3 HİE	15 (57,7)	0 (0)	
Yatış Thompson skoru	15 (9-21)	12 (8-14)	<0,001*
Yatış AEEG bulguları, n (%)			
Normal	2 (7,7)	14 (51,9)	
Orta derecede bozukluk	15 (57,7)	12 (44,4)	<0,001*
Ağır derecede bozukluk	9(34,6)	1 (3,7)	
Hipotermi başlama zamanı, (saat)	3,6±2,5	2,1±2,2	0,003*
	2 (1-12)	3 (1-11)	
24. saatte Thompson skoru	13,5 (4-20)	6 (3-14)	<0,001*
24. saatte anormal nörolojik muayene n(%)	24 (92,3)	15 (55,6)	0,002*
48. saatte Thompson skoru	12 (2-20)	3 (1-11)	<0,001*
48. saatte anormal nörolojik muayene n(%)	20 (76,9)	11 (40,7)	0,008*
72. saatte Thompson skoru	9,5 (0-20)	0 (0-9)	<0,001*
72. saatte anormal nörolojik muayene n(%)	20 (76,9)	3 (11,1)	<0,001*
Taburculukta anormal nörolojik muayene n (%)	9 (37,5)	0 (0)	<0,001*
Yatışta karşılaşılan sorun, n(%)	25 (96,2)	18 (66,7)	0,006*
Anormal EEG bulgusu, n(%)	11/21 (52,4)	3/22 (13,6)	0,007*

AEEG: amplitüd elektroensefalografi; EEG: elektroensefalografi.

Anormal MRG olan hastalarda hipotermi daha geç başlanmıştı [ortanca 2 saat (1-12), ortalama 3,6±2,5 saat vs. ortanca 3 saat (1-11), ortalama 2,1±2,2, p=0,003) (Tablo 6.13).

Anormal MRG bulgusu için cut-off hipotermi başlama zamanı %85 duyarlılık ve %48 özgüllük ile 1,5 saat olarak saptandı (OR: 3,611 %95 CI 1,379-9,455, p=0,011). Anormal MRG bulgusu riski için hipotermi başlama zamanı cut-off değeri 2,5 saat olarak alındığında ise duyarlılık %54 ve özgüllük %78 olarak hesaplandı (OR: 1,685 %95 CI 1,062-2,674, p=0,018) (Şekil 6.10).



Şekil 6.10. Hipotermi başlama saati için ROC eğrisi

7. TARTIŞMA

Antepartum, intrapartum, postpartum faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan; hipoksi, asidoz, iskemi gelişimi ile plasenta perfüzyonu ve gaz değişiminin bozulması sonucunda özellikle santral sinir sistemi başta olmak üzere birçok sistemi etkileyen HİE, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Kurinczuk ve ark.nın 2010 yılında yaptığı çalışmada HİE insidansı 1000 canlı doğumda 1,5 olarak bildirilmiştir [14]. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayınladığı verilere göre, HİE oranı 19857 canlı doğumda 93, sıklık ise binde 2,6 iken yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar içerisinde oran %1.2 olarak görülmüştür [3]. HİE'nin önlenmesi, erken tanınması ve uygun yönetimi yenidoğan morbidite ve mortalitesinin azaltılmasında etkili olabilir. Bu çalışma, kliniğimizde Evre 2 ve Evre 3 HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanmış olan yenidoğanların klinik özellikleri, izlem sırasında gelişen sorunları, kısa dönem sonuçları ve olumsuz sonuçlara neden olabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 53 hasta gebelik haftasına göre incelendiğinde gebelik haftaları 35,6 ile 40,6 hafta arasında değişmekte olup ortalaması $38,9 \pm 1,5$ haftaydı. Hastaların 5'i (%9) prematüre (<37 hafta), 48'i (%91) term olarak doğmuştu, postterm (>42 hafta) doğan bebek yoktu. Hastalarımızın %52,8'inin sezaryen, %47,2'sinin NVY ile doğduğu görüldü. Peebles ve ark.nın 2009 ve 2016 yılları arasında ≥ 36 hafta doğan 25,494 yenidoğanı kapsayan tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasında 37 hasta HİE olarak değerlendirilmiş, 25,445 hasta kontrol grubuna dahil edilmiştir. HİE olarak değerlendirilen 37 hastadan 9'unun gebelik haftasının ≥ 41 hafta olduğu, %56,8'nin (n:21) sezaryen, %35,1'inin NVY ile doğduğu, sezaryen oranının anlamlı yüksek olduğu, NVY ile doğum sırasında %5,4 (n:2) oranında vakum ve %2,7 (n:1) oranında forseps kullanıldığı, doğum şekli açısından hastaların benzer olduğu bildirilmiştir [93]. Çalışmamızda Evre 3 HİE hastalarının ortalama gebelik haftası Evre 2 HİE hastalarına göre daha düşük bulunmuş ($p=0,017$), sezaryen ve NVY ile doğum oranları yakın olup, acil sezaryen gereksinimi veya elektif sezaryen ile doğum planlanması nedeniyle postterm bebek doğmamış olabilir.

Hastalarımızın cinsiyet dağılımı incelendiğinde 14'ü (%26,4) kız, 39'u (%73,6) erkekti. Peebles ve ark.nın yaptığı çalışmada HİE'li hastaların 20'si kız, 17'si erkek olduğu, doğum ağırlıkları ortalamasının 3483 ± 693 g olduğu, HİE olan ve HİE olmayan hastalar arasında cinsiyet ve doğum ağırlığı açısından fark olmadığı bildirilmiştir [93]. Çalışmamızda hastaların

doğum ağırlığı ortalaması $3210,4 \pm 547,1$ g olup, Evre 3 HİE ve Evre 2 HİE hastalarının doğum ağırlıkları benzerdi.

Modifiye Sarnat evrelemesine göre HİE ağırlığı Evre 1 (hafif), Evre 2 (orta) ve Evre 3 (ağır) olarak ayrılmaktadır. Çalışmamıza sadece terapötik hipotermi uygulanan Evre 2 ve Evre 3 HİE hastaları dahil edilmiştir. Hastaların yatış Thompson skorları ortalaması $12,9 \pm 2,9$ bulundu. Evre 2 HİE hastalarının yatış Thompson skoru ortalaması $11,5 \pm 1,8$, Evre 3 HİE hastalarının yatış Thompson skoru ortalaması $16,5 \pm 1,6$ olup Evre 3 HİE hastalarının yatış Thompson skoru ortalaması daha yüksekti. Evre 3 HİE hastalarının yatış Thompson skorlarının daha yüksek saptanması, skollama sisteminde yer alan nörolojik bulgulara göre bu hastaların daha ağır ve solunum destek ihtiyacının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Ayrapetyan ve ark.nın HİE tanılı 293 yenidoğanı incelediği çalışmada, hastalar APGAR skorlarına göre gruplandırılarak APGAR skoru 0, 1-4 ve ≥ 5 olan hastalar karşılaştırılmıştır. APGAR skoru 0 olan hastaların %58,8'i, APGAR skoru 1-4 arasında olanların %28,4'ü, APGAR skoru ≥ 5 olan hastaların %8,4'ü modifiye Sarnat evrelemesine göre Evre 3 HİE olarak tanımlanmıştır [94]. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların 1. Dk, 5. Dk, 10. Dk ve 15. Dk APGAR skoru ortancaları sırasıyla 3 (0-5), 5 (0-9), 6 (2-8) ve 7 (7-9) idi. Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE hastalarının 1. Dk, 10. Dk ve 15. Dk APGAR skor ortancaları benzer, Evre 3 HİE hastalarının 5. Dk APGAR skoru ortancası Evre 2 HİE hastalarına göre daha düşüktü ($p=0,008$). Sonuçlarının Ayrapetyan ve ark.nın çalışması ile benzerdi. APGAR skorunun yenidoğanın yaşamın ilk dakikalarındaki iyilik halini yansıtan bir ölçüt olması nedeniyle, klinik olarak daha olumsuz sonuçlarla seyreden Evre 3 HİE hastalarının APGAR skorlarının Evre 2 HİE hastalarına göre daha düşük bulunması beklenen bir durumdur.

Massaro ve ark.nın çok merkezli bir kohort çalışmasında Çocuk Hastanesi Yenidoğan Veri tabanı (Children's Hospital Neonatal Database-CHND) kullanılarak 945 HİE tanılı yenidoğan değerlendirilmiştir. Hastaların %15'i Evre 1 HİE olarak değerlendirilmiş ve terapötik hipotermi uygulanmamış; %85'i Evre 2 ve Evre 3 HİE olarak değerlendirilmiş ve terapötik hipotermi tedavisi uygulanmıştı. Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE tanılı bebeklerde canlandırma uygulama oranları endotrakeal entübasyon, göğüs kompresyonu ve ilaç kullanımı oranları sırasıyla %66,1 vs. %83,6, %32,3 vs. %61,1 ve %15,6 vs. %45,4 olarak saptanmış, Evre 3 HİE hastalarının Evre 2 HİE hastalarına göre doğum salonunda canlandırma gereksiniminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [95]. Çalışmamızda Evre 3 HİE hastalarının tümüne (%100), Evre 2 HİE hastalarının %89,5'ine doğum salonunda canlandırma uygulanmış, Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE hastalarında entübasyon, göğüs kompresyonu ve ilaç kullanımı

oranları sırasıyla %73,7 vs. %86,7, %13,2 vs. %40 ve %10,5 vs. %33,3 olup, gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Peebles ve ark.nın çalışmasında antenatal sorunlardan annenin primigravid olması, antidepresan ilaç kullanımı, annenin alkol alımı ve eroin, kokain, amfetamin maddelerinin kullanımı, tiroid hastalıkları; intrapartum sorunlardan plasenta dekolmanı, uterus rüptürü, orta-ağır derecede mekonyum boyalı amniyotik sıvı ve sezaryen ile doğum HİE gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır [93]. Parker ve ark.nın 2008-2015 yılları arasında 44,572 bebeği değerlendirdiği retrospektif kohort çalışmasında, HİE kriterlerini karşılayan 45 hastanın etiyolojisinde %64 oranında plasenta dekolmanı ve uterus rüptürü, %40 oranında ise koriyoamniyonit olduğu; annenin >35 yaşında olması, gebelikte idrar yolu enfeksiyonu, preeklampsi/eklampsi varlığı, gebelik haftasının ≥ 41 hafta olması, doğum ağırlığının <2500 gr olması ve İUBK olmasının yenidoğanlarda HİE riskini artırdığı bildirilmiştir [96]. Çalışmamızda olgularda antepartum maternal etiyoloji oranı %30 (n:16), antepartum fetal etiyoloji oranı %26 (n:14), intrapartum etiyoloji oranı %43 (n:23), postpartum etiyoloji oranı %24 (n:13) olarak görüldü. Antepartum maternal risk faktörleri arasında en sık annede enfeksiyon varlığı (%17) ve takiben tiroid hastalıkları (%7,5) saptandı. Çalışmamızda alkol veya madde kullanan anne yoktu. Çalışmamızda antepartum fetal etiyolojiler arasında en sık %9,4 oranında prematürite, takiben %5,7 oranında İUBK saptandı. Modisett ve ark.nın 279 hastayı içeren çalışmasında hipotermi tedavisi uygulanmış 188 hastanın %24'ünde plasenta dekolmanı saptanmış, %36'sında mekonyum boyalı amniyon sıvısı olduğu görülmüş ve bunlar risk faktörü olarak tanımlanmıştır [97]. Çalışmamızda intrapartum etiyolojide mekonyumlu doğum sıklığı en yüksekti (%32,1;n:17), takiben plasenta dekolmanı %5,7 (n:3) saptandı. Sonuçlarımız Modisett ve ark. nın çalışması ile Parker ve ark. nın çalışması ile benzerdi.

Muniraman ve ark. yaptığı 361 HİE tanılı yenidoğanı içeren çalışmada, evre 1 HİE olan 101 yenidoğanın kord kan gazı pH ortalaması 7 ve baz eksisi ortalaması -12, Evre 2 HİE olarak değerlendirilen 165 hastanın kord kan gazı pH ortalaması 6,98 ve baz eksisi ortalaması -13,8, Evre 3 HİE olarak değerlendirilen 95 hastanın ise kord kan gazı pH ortalaması 6,9 ve baz eksisi ortalaması -18,8 olarak saptanmış ve HİE evresi ile kord kan gazı parametrelerinin ilişkili olduğu görülmüştür [67]. Çalışmamızda tüm hasta grubunun kord kan gazı parametrelerinden pH ortalaması $6,9 \pm 0,1$ iken, baz eksisi ortalaması $-19,2 \pm 4,5$, Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE hastalarında pH ve baz eksisi ortalamaları sırasıyla $6,9 \pm 0,1$ ile $6,9 \pm 0,1$ ve $-19,1 \pm 4,9$ ile $-19,3 \pm 3,1$ olarak saptandı. Çalışmamızda Evre 2 ve Evre 3 HİE hastalarının hem kord kan gazı, hem ilk 1 saate bakılan kan gazı parametreleri benzerdi. Ayrıca ölen ve sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında kord ve ilk 1 saatte kan gazı parametreleri açısından fark olmadığı

saptanmıştır. Çalışmamıza Evre 1 HİE olarak değerlendirilen hastaların dahil edilmemiş olması, hastalık evresi ile kan gazı ilişkisini gösterememiş olabilir.

Thorsen ve ark.nın terapötik hipotermi uygulanan 142 HİE tanılı yenidoğanı kapsayan çalışmasında, ortalama Thompson skorunun 9 olduğu, olguların %23,0'unda ölüm, %21,1'inde şiddetli epilepsi geliştiği, taburcu olmadan önce Thompson skoru ≥ 12 olan hastalarda şiddetli epilepsi gelişimi ve ölüm oranının daha fazla görülmüştür [36]. Çalışmamızda Evre 3 HİE hasta grubunda Evre 2 HİE grubuna göre 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saatte anormal nörolojik muayene bulgusu olan hasta sayısı daha fazla; yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saatte Thompson skoru ortancaları daha yüksekti. Weeke ve ark.nın yaptığı çalışmada terapötik hipotermi uygulanan 122 HİE tanılı hastanın Thompson skorları ve nörolojik bulguları ile ölüm oranları incelenmiş, 16 hasta Evre 1 HİE, 70 hasta Evre 2 HİE, 36 hasta Evre 3 HİE olarak sınıflandırılmıştır. Thompson skoru >7 olan 102 hastanın 83'ünde anormal AEEG bulguları saptanmış ve 39'u kaybedilmişti [98]. Çalışmamızda ölen hastaların (n:5) sağ kalan hastalara (n:48) göre yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skoru ortancalarının daha yüksek olduğu, ancak yatışta anormal AEEG bulguları açısından fark olmadığı saptandı. Sonuçlarımız, Thorsen ve ark.nın çalışması ile Weeke ve ark.nın çalışmasının sonuçları ile uyumluydu.

Hellström ve ark. yaptığı ve 47 HİE tanılı yenidoğanın alındığı çalışmada, 26 bebeğin ilk 6 saatte AEEG arka plan paterni sürekli ve normal voltaj olarak değerlendirilmiş ve bu bebeklerin sağkalım oranı %100 iken sadece 1 hastanın psikomotor gecikmeye sahip olduğu; anormal AEEG bulguları olan 21 hastanın ise 9'unun kaybedildiği, 9'unda nörogelişimsel sorun geliştiği ve 3 hastanın sağlıklı gelişim gösterdiği bildirilmiştir [43]. Rooij ve ak. yaptığı 160 yenidoğanı içeren çalışmada, normal veya hafif anormal AEEG bulguları olan hastaların sayısının 70 (%44) olduğu, bu hastalardan 64'ünde normal nörogelişimsel sonuçlar, 6 hastada ise orta veya ağır engellilik geliştiği; anormal AEEG bulguları olan 90 hastanın sadece 11'inin normal gelişim gösterdiği saptanmıştır [44]. Çalışmamızda Evre 3 HİE hastalarının tümünde (%100) yatışta orta veya ağır derecede bozuk anormal AEEG bulguları saptanmış iken Evre 2 HİE hastalarının %30,2'sinde (n:16) yatışta normal AEEG bulguları mevcuttu. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında yatışta AEEG bulguları açısından fark saptanmamıştı, ancak ölen hastaların tümünde yatışta orta veya ağır derecede bozuk anormal AEEG bulguları vardı.

Çalışmamıza alınan hastaların izleminde klinik nöbet sıklığı %52.8 (n:28) idi. Evre 3 HİE'li hastalarda evre 2 HİE'li hastalara göre klinik nöbet sıklığı yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı (%73,3 vs %44,7; $p=0,074$). Klinik nöbet izlenen hastaların 35'inde (%66) anormal AEEG bulguları görülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen Evre 2 HİE hastalarının %73,7'sinde (n:28), Evre 3 HİE hastalarının %100'ünde yatış sırasında en az bir sorun ile karşılaşmıştır. Karşılaşılan sorunlar arasında en sık %60,4 oranıyla hipotansiyon, ardından sırasıyla enfeksiyon (%45,3), trombositopeni (%39,6), YDP (%32,1), kanama (%28,3), elektrolit dengesizliği (%28,3), kan şekeri bozukluğu (%26,4), direngen asidoz (%26,4), akciğer sorunları (%22,6), ABH (%20,8), intrakraniyal kanama (%18,9) gözlenmiştir.

Jacobs ve ark.nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada Evre 2 ve Evre 3 HİE tanılı 221 hastanın 110'una hipotermi uygulanmış, 111 hastaya hipotermi uygulanmamıştır. Hipotermi uygulanan hastalarda inotrop desteği ihtiyacı olan hipotansif hasta sayısı 51 (%46,4), hipotermi uygulanmayan hastalarda inotrop desteği olan hipotansif hasta sayısı 52 (%47,3) olup fark saptanmamıştır [99]. Çalışmamızda 32 hastada (%60) hipotansiyon görülürken 29'una (%90,6) inotrop desteği verilmiş, Evre 3 HİE grubunda hipotansiyon sıklığı Evre 2 HİE grubuna göre daha yüksek, inotrop kullanımı iki grupta benzerdi. Ancak yatış sırasında asidoz (OR:4,42) ve hipotansiyon (OR: 2,52) gelişiminin anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Eicher ve ark.nın 65 HİE hastasını dahil ettiği randomize kontrollü çalışmada, hipotermi grubunda yer alan 32 hastanın 25'i Evre 3 HİE, 5'i Evre 2 HİE ve 1'i Evre 1 HİE olarak değerlendirilmiş, 1 hasta ise normal muayene bulguları nedeniyle dışlanmış; hipotermi uygulanmayan 33 HİE hastasının 25'i Evre 3 HİE, 5'i Evre 2 HİE, 1'i Evre 1 HİE olarak değerlendirilmiş, 2 hasta ise Sarnat skorlaması yapılmadığı için dışlanmıştır. Toplam 62 hastanın %59'unda (n:37) YDP görülmüş, %51'inde (n:32) trombositopeni saptanmış, %8'inde (n:5) ABH gelişmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiş, hastalar HİE evrelerine göre karşılaştırılmamıştır [100]. Çalışmamızda, Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre trombositopeni (%80 vs. %23,7) ve YDP (%73,3 vs. %15,8) oranının daha yüksek ($p<0,001$), ayrıca izlem sırasında YDP gelişiminin ölüm riski ve anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (OR: 1,27 ve OR: 5,82). Evre 3 HİE tanılı veya kaybedilen hastalarında organ disfonksiyonu ve komplikasyonların daha yüksek oranda olması beklenen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Basu ve ark.nın yaptığı 50 HİE tanılı hasta ve 50 kontrol olgusunu içeren çalışmada, elektrolit dengesizlikleri incelenmiş, HİE grubunda hiponatremi, hiperkalemi ve hipokalsemi oranı daha fazla bulunmuştur [101]. Çalışmamızda yatış sırasında gelişen elektrolit dengesizlikleri incelendiğinde, en sık hiponatremi (%17, n:9) görülmüş, bunu hipokalsemi (%15,1, n:8) takip etmiştir. Bunun dışında kan şekeri bozukluğu %26,4 oranında (n:14) görülmüş olup hiperglisemi sıklığı daha fazla idi (%66,7). Evre 3 HİE grubunda elektrolit dengesizliği ve kan şekeri bozukluklarının Evre 2 HİE hastalarına göre daha sık olduğu, ayrıca

izlem sırasında gelişen kan şekeri bozukluğu (OR: 1,55 ve OR: 2,82) ve elektrolit dengesizliklerinin (OR: 1,32 ve OR: 10,13) ölüm ve anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bashir ve ark.nın Kanada'nın Güney Alberta eyaletinde yaptığı çalışmada 157 HİE tanılı yenidoğanda intrakraniyal kanama sıklığı ve özellikleri incelenmiştir. Hastaların 138'ine MRG yapılmış, sıklık sırasına göre subdural kanama (%34), intraparaknimal kanama (%15,9), intraventriküler kanama (%8,7) ve subaraknoid kanama (%7,2) görülmüş, MRG bulgularına bakılmaksızın HİE şiddeti ile kanama sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada koagülopati ve trombositopeni ile intrakraniyal kanama arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [102]. Çalışmamızda Evre 2 HİE'li hastaların %13,2'sinde (n:5), Evre 3 HİE hastalarının %33,3'ünde (n:5) intrakraniyal kanama mevcuttu, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. İntrakraniyal kanama görülen hastalar incelendiğinde %40 (n:4) oranında subdural kanama, %30 (n:3) oranında intraventriküler kanama ve %30 (n:3) oranında intraparaknimal kanama saptandı. İntrakraniyal kanaması olan hastaların %60'ında trombositopeni mevcuttu. Bu sonuçlar Bashir ve ark.nın çalışması ile uyumlu idi.

Grossmann ve ark.nın 2007-2009 yılları arasında hipotermi tedavisi uygulanan 66 HİE hastasını değerlendirdiği çalışmada, hastaların %45'inde ABH geliştiği, HİE evresi ile ABH gelişme oranının korele olduğu bildirilmiş, bir hastaya renal replasman tedavisi uygulanmıştır [103]. Çalışmamıza dahil olan tüm hastalarda ABH oranı %20,8 (n:11) olup hastaların 8'ine (%72,7) periton diyalizi uygulandı. Evre 2 HİE hastalarında ABH oranı %13,2 iken Evre 3 HİE hastalarında %40 olarak görülmüş olup anlamlı fark saptanmadı.

Modisett ve ark.nın hipotermi tedavisi alan orta ve ağır HİE tanılı 188 hastayı içeren çalışmasında, ABH oranı %7, akut hepatik hasar oranı %22, ABH ve akut hepatik hasarının birlikte görüldüğü hasta oranı %16 olarak bildirilmiştir [97]. Çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu görülme oranı %20,8 (n=11) bulunmuştur. ABH olan hastaların 5'inde karaciğer disfonksiyonu görülmüş olup bu oran tüm hastalarımızın %9,4'ünü oluşturmaktadır. İzlemde ABH gelişen hastalarda anormal MRG bulgularının daha sık görüldüğü saptanmıştır (OR: 6,7).

Lakshminrusimha ve ark. orta ve ağır HİE tanılı 303 hastayı, persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN) görülen (n:67, %22) ve görülmeyenler (n:236, %78) olarak sınıflandırmıştır. PPHN gelişen hastalarda MAS oranı %39, PPHN gelişmeyen hastalarda %7 olarak bulunmuştur [104]. Çalışmamızda 7 hastada (%13) PPHN saptanmış olup, 4 hasta Evre 2 HİE, 3 hasta ise Evre 3 HİE grubunda yer almıştır. PPHN olan hastalarda %28 oranında, PPHN olmayan hastalarda %15 oranında etiyolojide MAS saptanmıştır. PPHN saptanan hastaların tamamına iNO uygulanmıştır. MAS ve PPHN nedeniyle çalışma grubundan 1

hastaya veno-arteriyel EKMO uygulanmıştı. EKMO uygulama süresi 7 gündü ve bu hasta 29 günlükken kaybedildi. Agarwall ve ark. nın yaptığı 20 hastanın dahil edildiği PPHN nedeni ile EKMO uygulanan hastaların incelendiği çalışmada, 12 hasta Evre 2 HİE, 5 hasta Evre 3 HİE olarak değerlendirilmiş, 3 hastanın HİE evresi dokümente edilmemişti. Hastaların %70'inde (n:14) EKMO öncesi trombositopeni, %30'unda (n:6) intrakraniyal kanama görülmüş, %80'i sağ olarak taburcu edilmiştir [105]. Bizim hastamızda da trombositopeni mevcuttu ancak intrakraniyal kanama gelişmemişti. Çalışmamızda hastalarda akciğer sorununun varlığının ölüm ve anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (OR: 1,36 ve OR: 5,9)

Çalışmamıza dahil olan hastalarda enfeksiyon görülme oranı %45.3 (n:24) idi. Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına enfeksiyon oranı daha yüksekti (%73,3 vs. %34,2). Hastaların %79,2'sinde klinik enfeksiyon görülürken %20,8'inde kültür üremesi saptandı. Rao ve ark. nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 2010-2016 yılları arasında terapötik hipotermi uygulanan 1534 HİE hastası yaşamın ilk 7 gününde enfeksiyon durumlarına göre incelendiğinde, 36 (%2,3) hastada kültür pozitifliği ile kanıtlanmış enfeksiyon ve 255 (%16) hastada şüpheli enfeksiyon saptanmıştır. Kültür pozitifliği saptanan hastalar Evre 3 HİE grubunda daha fazla iken, şüpheli enfeksiyon Evre 2 HİE hastalarında daha yüksek oranda bulunmuştur [106]. Bizim çalışmamızda ise HİE evrelerine göre kültür pozitifliği açısından fark saptanmamıştır. Ancak izlemde enfeksiyon gelişimi olan hastalarda anormal MRG bulguları daha sık görülmüştü (OR: 2,85).

Çalışmamızda taburculukta veya sonrasında EEG ile değerlendirilen hastaların oranı %81,1 olup, EEG sonucu normal olanların oranı Evre 2 HİE hastalarında daha yüksek iken (%78,8 vs. %30,0); burst supresyon (%0 vs. %40,0), epileptik aktivite (%15,2 vs. %20,0), ve ensefalopati (%6,1 vs. %10,0) gibi anormal EEG bulguları Evre 3 HİE hastalarında daha yüksek saptandı (p=0,001). Evre 3 HİE hastalarında daha yüksek oranda anormal EEG sonuçlarının elde edilmesi beklenen bir sonuçtu.

Ayrapetyan ve ark.nın 293 HİE hastasını değerlendirdiği çalışmada, APGAR skoru 0, 1-4 ve ≥ 5 olan hastalar MRG bulguları ve ölüm oranlarına göre karşılaştırılmış, APGAR skoru 0 olan hastalarda anormal MRG oranı (%67), APGAR skoru ≥ 5 olan hastalara göre (%32) daha yüksek bulunmuştur. Ölüm oranları karşılaştırıldığında ise APGAR skoru 0 olan hastaların %5,9'u, APGAR skoru 1-4 arasında olanların %9,2'si ve APGAR skoru ≥ 5 olanların %4,8'i kaybedilmiştir [94]. Çalışmamızda Evre 3 HİE hastalarının 5. Dk APGAR skoru ortancası Evre 2 HİE hastalarına göre dah düşük, diğer skorlar iki grup arasında benzerdi. Ayrıca ölen ve sağ kalan hastaların APGAR skorları da benzer bulundu.

Ambalavanan ve ark.nın çalışmasında, yenidoğan ölümlerinin %23'ü, 1 ay-5 yaş arası ölümlerin ise %8'i asfiksi ile ilişkilendirilmiş, gelişmiş ülkelerde bile orta ve ağır HİE olan yenidoğanların orta ve ağır derecede nörogelişimsel anormallik veya ölüm oranlarının %53-61 oranında olduğu bildirilmiştir [107]. Neonatal Ensefalopati için Tüm Vücut Hipotermi Çalışması (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial-TOBY)'nda 325 HİE tanılı yenidoğanın 163'üne hipotermi uygulanmış, bunlardan 42 hasta kaybedilmiş, 32 hastada ciddi nörogelişimsel sorun gelişmiş; hipotermi uygulanmayan 162 HİE hastasının 44'ünün kaybedildiği, 42'sinde ciddi nörogelişimsel sorun geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada hipotermi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında ölüm oranları benzerlik göstermesine rağmen uzun dönemde nörogelişimsel olarak hipotermi uygulanan grupta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir [108]. Shankaran ve ark.nın 239 hastayı içeren çalışmasında, hipotermi tedavisi için uygun olan 102 hasta ve kontrol grubu olarak 106 yenidoğan karşılaştırılmıştır. Hipotermi grubundaki 102 hastanın 45'inde (%44), kontrol grubundaki 106 hastanın 64'ünde (%62) orta veya ağır derecede engellilik veya ölüm saptanmıştır. Hipotermi grubunda 24 hasta (%24), kontrol grubunda 38 hasta (%37) kaybedilmiştir [109]. Çalışmamız hastaların kısa dönem sonuçlarını içermekte olup, Evre 3 HİE hastalarında ölüm oranı %26,7, Evre 2 HİE hastalarında ise %2,6 ($p=0,005$) olarak saptandı. Sağ kalan hastalardan taburculukta anormal nörolojik muayene bulgusuna sahip olma oranı, Evre 3 HİE hasta grubunda daha yüksek saptandı.

Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, hipoksik iskemik maruziyetten sonraki ilk 6 saat içinde hipotermi başlamanın nöroproteksiyon sağladığını göstermiştir [110-112]. Guillot ve ark. yaptıkları gözlemsel çalışmada, terapötik hipotermi'nin 3 saatten önce başlatılmasının MRG'de beyin hasarı veya 18. Ayda daha iyi nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir [113]. Bunun aksine, Thoresen ve ark.nın daha önce yaptığı çalışmada, 3 saatten önce hipotermi başlatılmasının 18-20 ayda daha iyi motor gelişim ile sonuçlandığını göstermiştir [114]. Çalışmamızda hipotermi başlama zamanı ortancası 2 saat (1-12 saat) olarak bulunmuş, Evre 2 ve Evre 3 HİE hasta gruplarında benzer olduğu saptanmıştır. Hipotermi başlama zamanının ölüm ile ilişkili olmadığı, ancak anormal MRG bulguları olan hastalarda hipotermi başlama zamanının daha geç olduğu saptanmıştır ($p=0,003$). Yüksek duyarlılık (%85), ancak düşük özgünlük (%48) ile cut-off hipotermi zamanı 1,5 saat olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında hastaların demografik, klinik, laboratuvar, takip ve görüntüleme verileri ile pek çok özellik açısından değerlendirilmiş olması yer almaktadır. Çalışmamızda hipotermi tedavisi uygulanan Evre 2 ve 3 HİE hastaları karşılaştırılmış, Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre yatış sırasında görülen sorun ve ölüm oranının daha yüksek olduğu bulunmuş ve daha önce yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde

edilmiştir. Çalışmamız, hastaların klinik özellikleri açısından Evre 2 ve Evre 3 HİE hastaları arasında önemli farklılıklar ortaya koymuştur. Bunun dışında ölen hastaların yatış ve izlem sırasında nörolojik ve diğer sistem sorunlarını daha fazla yaşadığı, ayrıca yatış sırasında gözlenen nörolojik ve sistem sorunlarının anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hastalığın şiddetine göre özelleşmiş yaklaşım stratejilerinin uygulanması önem taşımaktadır. Kliniğimizde izlenen hafif yani Evre 1 HİE olarak değerlendirilen ve hipotermi tedavisi uygulanmamış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir, bu nedenle orta ve ağır HİE ile hafif HİE hastaları arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Hastaların taburculuk sırasında nörolojik durumları değerlendirilmiş olsa da bu çalışma uzun dönem nörogelişimsel sonuçları içermemektedir. Ancak sağ kalan tüm hastaların multidisipliner uzun dönem takipleri devam etmektedir.

Günümüzde gebelik takiplerinin iyileştirilmesi, riskli gebeliklerin perinatoloji merkezlerinde izleminin artması, sertifikalı yenidoğan canlandırma eğitim programlarının yaygınlaştırılmasına rağmen, HİE yenidoğanlarda halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. HİE hastalarına doğum salonundan itibaren uygun ve yeterli destek tedavilerinin uygulanması ve endikasyonu olan olgulara en iyi nöroprotektif sonuçları elde etmek için etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi olan hipoterminin en erken zamanda başlanması önemlidir. Yeni nöroprotektif tedaviler gündeme gelmekte ve geliştirilmektedir. Hipotermi zamanlaması, yeni biyobelirteçlerin, nörogörüntüleme yöntemlerinin ve tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2015 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Evre 2 ve Evre 3 HİE tanısı ile terapötik hipotermi uygulanan 53 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmamız sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastaların ortalama gebelik haftası $38,9 \pm 1,5$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 3210 ± 547 g olarak saptandı.
2. Hastaların 14'ü kız (%26,4) ve 39'u erkekti (%73,6).
3. Hastaların %47,2'si NVY ile, %52,8'i sezaryen ile doğmuştu.
4. Hastaların %47,2'si aynı hastanede doğmuş, %52,8'i dış merkezde doğup sevk edilmişti. Sevk edilen hastalara transport sırasında pasif hipotermi uygulanmıştı.
5. Hastaların modifiye Sarnat evrelemesine göre %71,7'si (n:38) Evre 2 HİE, %28,3'ü (n:15) Evre 3 HİE olarak değerlendirildi.
6. Evre 3 HİE hastalarının tümü, Evre 2 HİE hastalarının %89,5'inde doğum salonunda canlandırma gereksinimi olmuştu.
7. Evre 2 ve Evre 3 HİE hastalarında 1. dk, 10. dk ve 15. dk APGAR skorları benzer iken, Evre 3 HİE grubunun 5. dk APGAR skoru ortancası Evre 2 HİE grubuna göre daha düşüktü.
8. HİE etiyojisinde %30 oranında antepartum maternal faktörler, %26 oranında antepartum fetal faktörler, %43 oranında intrapartum faktörler ve %24 oranında postpartum faktörler yer almaktaydı. Evre 2 ve Evre 3 HİE hastalarında bu faktörlerin dağılımı benzerdi.
9. Kord kan gazı bakılan hastalarda (n:45) ortalama pH değeri $6,9 \pm 0,1$, ortalama baz eksisi $19,2 \pm 4,5$ idi. Tüm hastaların ilk 1 saatte kan gazı değerlendirmesi mevcut olup, ortalama pH değeri $7,1 \pm 0,1$, ortalama baz eksisi $-16,0 \pm 4,7$ idi Evre 2 HİE ve Evre 3 HİE gruplarının kord kan gazı ve ilk bir saatte bakılan tüm kan gazı parametreleri benzerdi.
10. Evre 3 HİE hastalarının yatışta ilk Thompson skoru ortancası Evre 2 HİE hastalarına göre daha yüksek ($p < 0,001$); yatışta anormal AEEG bulgusu görülme sıklığı daha fazla idi (%100 vs. %57,9, $p < 0,001$).
11. Çalışmaya dahil edilen hastalara aktif hipotermi başlama saati ortancası 2 saat (1-12 saat) idi. Hiçbir hastada hipotermi sonlandırma gerekmedi.

12. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar solunum desteği almıştı. Evre 3 HİE hastalarında solunum ve oksijen destek süreleri daha uzundu ($p<0,001$).
13. Evre 3 ve Evre 2 HİE hastalarında yatış sırasında klinik nöbet sıklığı benzerdi ($p=0,074$). En sık kullanılan tedavi %60,4 oranında fenobarbital idi.
14. Hastaların %81,1'inde yatışta en az bir sorunla karşılaşılmıştı, Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre daha fazla sıklıkta sorun ile karşılaşılmıştı ($p=0,046$).
15. Evre 3 HİE hastalarında Evre 2 HİE hastalarına göre asidoz, hipotansiyon, YDP, trombositopeni, kan şekeri bozukluğu, elektrolit dengesizliği, enfeksiyon gelişme sıklığı daha yüksek saptandı ($p<0,05$).
16. Akciğer sorunları açısından her iki grup benzerdi. En sık görülen akciğer sorunu olan pulmoner hipertansiyon saptanmış hastaların tümüne iNO uygulandı. Evre 3 HİE grubunda yer alan 1 hasta, terapötik hipotermi tedavisi uygulanırken MAS ve PPHN nedeniyle EKMO'ya alınmıştı.
17. Evre 3 HİE hastalarının Evre 2 HİE grubuna göre 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saatte anormal nörolojik muayene bulgusu olan hasta sayısı daha fazla ve Thompson skoru ortancası daha yüksekti ($p<0,05$). Sağ kalan hastaların ($n:48$) taburculukta %16,7'si ($n:8$) anormal nörolojik muayeneye sahipti, bu oran Evre 3 HİE grubunda daha yüksekti.
18. Çalışma grubunun %81,1'ine taburculukta veya izlemde konvansiyel EEG çekilmiş, %67,4'ü normal olarak raporlanmıştı. Evre 3 HİE hastalarında anormal EEG bulgusu saptanma oranı daha yüksekti (%70 vs. %21,3, $p=0,001$).
19. Hastaların tümüne (%100) ortanca 9 günde (aralık 1-77 gün) MRG yapıldı. Evre 3 HİE hastalarının tümünde MRG sonucu anormal iken, Evre 2 HİE hastalarının %28,9'unda anormal bulgu saptandı.
20. Çalışma grubunda ölen hasta sayısı 5 (%9,4) olup, mortalite oranı Evre 3 HİE grubunda daha yüksekti (%26,7 vs. %2,6, $p=0,005$).
21. Ölen hastaların yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skorları ile 72. Saatte anormal nörolojik muayene sıklığı sağ kalan hastalara göre daha yüksekti ($p<0,05$).
22. Yatış sırasında karşılaşılan sorunlardan asidoz, YDP, kan şekeri bozukluğu, elektrolit dengesizliği ve akciğer sorunu varlığının ölüm riskini artırdığı saptandı.
23. Anormal MRG bulgusu olan hastaların yatış, 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saat Thompson skorları ile 24. Saat, 48. Saat ve 72. Saatte anormal nörolojik muayene sıklığı normal MRG bulgusu olan hastalara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

24. Yatış sırasında karşılaşılan sorunlardan metabolik asidoz, hipotansiyon, YDP, trombositopeni, kan şekeri bozukluğu, elektrolit dengesizliği, ABH, akciğer sorunu ve enfeksiyon varlığının anormal MRG bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.
25. Anormal MRG bulgusu olan hastaların hipotermi başlama zamanı normal MRG bulgusu olan hastalara göre daha geç idi. Anormal MRG bulgusu riski açısından cut-off hipotermi başlama zamanı 1,5 saat olarak saptandı. Anormal MRG bulgusu riski için hipotermi başlama zamanı cut-off değeri 2,5 saat olarak alındığında ise duyarlılık %54 ve özgüllük %78 olarak hesaplandı. Hipotermi başlama zamanı >1,5 saat olmasının anormal MRG bulgusu riskini 3,61 kat artırdığı, >2,5 saat olmasının ise 1,68 kat artırdığı bulundu.
26. Antepartum, intrapartum veya postpartum faktörlerin etkisi ile ortaya çıkabilen HİE'nin önlenmesi düzenli gebelik takibi, riskli gebeliklerin perinatoloji merkezlerinde izlemi, uygun obstetrik bakım ve uygun doğum salonu canlandırma müdahaleleri ile mümkün olabilir.
27. Doğum salonundan itibaren uygun ve yeterli destek tedavilerinin uygulanması, etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi olan hipoterminin en kısa zamanda başlanması ve yatış sırasında nörolojik ve sistemik sorunların yakın takibi ve yönetimi önemlidir.
28. Hipotermi zamanlaması, yeni biyobelirteçlerin, nörogörüntüleme yöntemlerinin ve tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Can, G., Neonatal Asfiksi, Pediatri I Neyzi O, Ertuğrul T. 2. baskı ed. 1993: Nobel Tıp Kitapevi.
2. Executive summary: Neonatal Encephalopathy, Neurologic Outcome, Second edition Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Obstet Gynecol, 2014. 123(4): p. 896-901.
3. Ensefalopati, T.N.D.H.İ. and Ç. Grubu, Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2008. 51(3): p. 123-29.
4. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 2013: McGraw-Hill Education Medical New York.
5. Edwards AB, Anderton RS, Knuckey NW and Meloni BP, Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and neuroprotective peptide therapies: a case for cationic arginine-rich peptides (CARPs). Brain sciences, 2018. 8(8): p. 147.
6. Merhar S.L. and Thomas C.W. Nelson Textbook of Pediatrics. Nervous System Disorders. 21 ed. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. 2020: 913-925.
7. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero, DM and Wusthoff, C.J, The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward. 2020, Nature Publishing Group.
8. Volpe, J.J and Inder, T.E., Volpe's Neurology of the Newborn, Sixth Edition. 6 ed. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Clinical Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. 2018: elsevier. 510-563.
9. Akisu, M, Kumral, A. and Canpolat, F.E. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan ensefalopati rehberi. Türk Pediatri Arşivi, 2018. 53(1): p. 32-44.
10. Papile, Lu-Ann, Baley, J.E, Benitz, W, Cummings, J, Carlo, W.A, Eichenwald, E et. al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. Pediatrics, 2014. 133(6): p. 1146-1150.
11. Lemyre, B. and V. Chau, Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Paediatrics & child health, 2018. 23(4): p. 285-291.

12. Sabir, H. and Cowan FM. Prediction of outcome methods assessing short-and long-term outcome after therapeutic hypothermia. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. Elsevier.
13. Sandoval Karamian AG, Mercimek-Andrews SK. Mohammad, EJ. Molloy, Chang T, Chau V, et al. Neonatal encephalopathy: Etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2021. Elsevier.
14. Kurinczuk JJ, White-Koning M and Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early human development*, 2010. 86(6): p. 329-338.
15. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*, 2020. 120(2): p. 277-288.
16. Harteman J C, Nikkels Peter GJ, Benders Manon JNL, Kwee A, Groenendaal F and Linda S de. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *The Journal of pediatrics*, 2013. 163(4): p. 968-975. e2.
17. Douglas-Escobar M. and Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA pediatrics*, 2015. 169(4): p. 397-403.
18. Montaldo, P, Pauliah SS, Lally PJ, Olson L and Thayyil S. Cooling in a low-resource environment: lost in translation. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. Elsevier.
19. Bennet L, Roelfsema V, Pathipati P, Quaedackers JS and Gunn AJ. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near- infrared spectroscopy in preterm fetal sheep. *The Journal of physiology*, 2006. 572(1): p. 141-154.
20. Yildiz EP, Ekici B and Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics*, 2017. 17(5): p. 449-459.
21. Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C and Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2012. 25(sup1): p. 35-38.

22. McDonald JW and Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Research Reviews*, 1990. 15(1): p. 41-70.
23. Novelli A, Reilly JA, Lysko PG and Henneberry RC. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain research*, 1988. 451(1-2): p. 205-212.
24. Gilland E, Puka-Sundvall M, Hillered L and Hagberg H. Mitochondrial function and energy metabolism after hypoxia—ischemia in the immature rat brain: involvement of NMDA-receptors. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1998. 18(3): p. 297-304.
25. Thornton C, Rousset C, Kichev A, Miyakuni Y, Vontell R, Baburamani AA et al., Molecular mechanisms of neonatal brain injury. *Neurology research international*, 2012. 2012.
26. Perrone S, Tataranno L M, Stazzoni G, Ramenghi L and Buonocore G. Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015. 28(sup1): p. 2291-2295.
27. Ikonomidou C. and Kaindl AM, Neuronal death and oxidative stress in the developing brain. *Antioxidants & redox signaling*, 2011. 14(8): p. 1535-1550.
28. Linda S de Vries 1, F.G., Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Eleventh Edition ed. Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. 2019: Elsevier. 989-1014.
29. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A and Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatric research*, 2001. 49(6): p. 735-741.
30. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, Neira-Peña T, Gutiérrez-Hernández MA, Allende-Castro C et. al Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA Journal*, 2011. 2(2): p. 211-230.
31. Netto C.A, Sanches E, Odorcyk FK, Duran- Carabali LE and Weis S N. Sex- dependent consequences of neonatal brain hypoxia- ischemia in the rat. *Journal of Neuroscience Research*, 2017. 95(1-2): p. 409-421.
32. Coşkun G ve Özgür H. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2011. 20(3): p. 145-158.
33. Volpe, J.J., Volpe's Neurology of the Newborn, Sixth Edition. 6 ed. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Pathophysiology. 2018. 500-509.

34. Rivkin MJ and Volpe JJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. in *Seminars in neurology*. 1993. 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.
35. Back SA and Volpe JJ. *Volpe's Neurology of the Newborn*, Sixth Edition. 6 ed. *Encephalopathy of Prematurity: Pathophysiology*. 2018. 405-424.
36. Thorsen P, Jansen-van der Weide MC, Groenendaal F, Onland W, van Straaten Henrika LM, Zonnenberg I et al. The Thompson encephalopathy score and short-term outcomes in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *Pediatric neurology*, 2016. 60: p. 49-53.
37. McAdams RM and Traudt CM. *Avery's Diseases of the Newborn*, Tenth Edition. tenth ed. *Brain Injury in the Term Infant*. 2018: elsevier.897-909.
38. Shah P, Riphagen S, Beyene J and Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2004. 89(2): p. F152-F155.
39. Massaro A N, Govindan RB, Al-Shargabi T, Andescavage NN, Metzler M, Chang T et al. Heart rate variability in encephalopathic newborns during and after therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*, 2014. 34(11): p. 836-841.
40. Casey BM, McIntire DD and Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(7): p. 467-471.
41. Toet MC and Lemmers Petra MA. Brain monitoring in neonates. *Early human development*, 2009. 85(2): p. 77-84.
42. Toso PA, González AJ, Pérez ME, Kattan J, Fabres JG, Tapia JL. et al. Clinical utility of early amplitude integrated EEG in monitoring term newborns at risk of neurological injury. *Jornal de pediatria*, 2014. 90: p. 143-148.
43. Hellström-Westas L, Rosen I, and Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 1995. 72(1): p. F34-F38.
44. Van Rooij LGM Toet MC, Osredkar D, Van Huffelen AC, Groenendaal F, De Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2005. 90(3): p. F245-FF251.

45. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, Savini S. et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain and Development*, 2013. 35(1): p. 26-31.
46. Murray D.M, Boylan GB, Ryan CA and Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*, 2009. 124(3): p. e459-e467.
47. Bruns N, Blumenthal S, Meyer I, Klose-Verschuur S, Felderhoff-Müser U and Müller H. Application of an amplitude-integrated EEG monitor (cerebral function monitor) to neonates. *Journal of visualized experiments: JoVE*, 2017(127).
48. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D and Soul JS. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage*, 2014. 85: p. 287-293.
49. Sabuncu Ü ve Özgök A. Serebral Oksijen Satürasyonu Monitörizasyonunun Rejyonel Doku Hipoksisini Tespit Etmedeki Yeri.2016.
50. Eken P, Toet MC, Groenendaal F and De Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 1995. 73(2): p. 75-80.
51. Willis J, Dunca, and Bell R. Short-latency somatosensory evoked potentials in perinatal asphyxia. *Pediatric Neurology*, 1987. 3(4): p. 203-207.
52. Miller S, Ferriero D, Barkovich AJ and Silverstein Faye. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2002. 59(10): p. 1663-1664.
53. Barnette AR, Horbar JD, Soll RF, Pfister R H, Nelson KB, Kenny MJ et al. Neuroimaging in the evaluation of neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2014. 133(6): p. e1508-e1517.
54. Rutherford MA, Pennock J., and Dubowitz LM. Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic- ischaemic encephalopathy: a comparison with outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1994. 36(9): p. 813-825.

55. Chao CP, Zaleski CG and Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics*, 2006. 26(suppl_1): p. S159-S172.
56. Chau V, Chau, Poskitt KJ, Sargent MA, Lupton BA, Hill A, Roland E. et al., Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2009. 123(1): p. 319-326.
57. De Vries LS and. Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic–ischaemic brain injury. *Neuroradiology*, 2010. 52(6): p. 555-566.
58. Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SEG, Mukherjee P. et al., MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *American Journal of Neuroradiology*, 2006. 27(3): p. 533-547.
59. Rutherford M, Counsell S, Allsop J, Boardman J, Kapellou O, Larkman D. 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(4): p. 1004-1014.
60. Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness Amy, Allsop J, Biarge MM and Counsell, S. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early human development*, 2010. 86(6): p. 351-360.
61. Hunt RW, Nei, JJ, Coleman LT, Kean MJ and Inder TE. Apparent diffusion coefficient in the posterior limb of the internal capsule predicts outcome after perinatal asphyxia. *Pediatrics*, 2004. 114(4): p. 999-1003.
62. Jyoti R. and O'Neil R. Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. *Pediatric radiology*, 2006. 36(1): p. 38-42.
63. Heinz ER and Provenzale JM. Imaging findings in neonatal hypoxia: a practical review. *American Journal of Roentgenology*, 2009. 192(1): p. 41-47.
64. Shanmugalingam S, Thornton JS, Iwata O, Bainbridge A, O'Brien FE and Priest AN et al. Comparative prognostic utilities of early quantitative magnetic resonance imaging spin-spin relaxometry and proton magnetic resonance spectroscopy in neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2006. 118(4): p. 1467-1477.
65. Chau V, Ferriero DM and Miller SP. Swaiman's Pediatric Neurology, Sixth Edition. sixth ed. Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Term Newborn. 2017: elsevier. 331-348.

66. Martín-Ancel A, García-Alix A, Cabañas Francisco GF, Burgueros M and Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *The Journal of pediatrics*, 1995. 127(5): p. 786-793.
67. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz A, Vayalakkad A, Chee Ying Hui et al., Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *European journal of pediatrics*, 2017. 176(10): p. 1295-1303.
68. Gupta C, Massaro AN and Ray PE. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric Nephrology*, 2016. 31(7): p. 1167-1178.
69. Möller JC, Thielsen B, Schaible TF, Reiss I, Kohl M, Welp, T et al., Value of myocardial hypoxia markers (creatinine kinase and its MB-fraction, troponin-T, QT-intervals) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia. *Neonatology*, 1998. 73(6): p. 367-374.
70. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman JE and Gadzinowski J. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full-term neonates. *Neonatology*, 2005. 88(1): p. 19-23.
71. Adamcova M. Troponins in children and neonates. *Acta Paediatrica*, 2003. 92(12): p. 1373-1375.
72. Bennet L, Booth L and Gunn A. Potential biomarkers for hypoxic–ischemic encephalopathy. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010. Elsevier.
73. Kapural M, Krizanac-Bengez LJ, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D. et al., Serum S-100 β as a possible marker of blood–brain barrier disruption. *Brain research*, 2002. 940(1-2): p. 102-104.
74. Lv H, Wang Q, Wu S, Yang L, Ren P, Yang Y. et al., Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clinica chimica acta*, 2015. 450: p. 282-297.
75. Mir IN and Chalak LF. Serum biomarkers to evaluate the integrity of the neurovascular unit. *Early human development*, 2014. 90(10): p. 707-711.
76. Vannucci R.C. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *American journal of perinatology*, 2000. 17(03): p. 113-120.

77. Novak CM, Ozen M and Burd I. Perinatal brain injury: mechanisms, prevention, and outcomes. *Clinics in perinatology*, 2018. 45(2): p. 357-375.
78. Rainaldi MA and Perlman JM. Pathophysiology of birth asphyxia. *Clinics in perinatology*, 2016. 43(3): p. 409-422.
79. Kennedy C, Grave GD and Jehle JW. Effect of Hyperoxia on the Cerebral Circulation of the Newborn Puppy. *Pediatric Research*, 1971. 5(12): p. 659-667.
80. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2005. 90(1): p. F49-F52.
81. McNamara P.J, Laique Firdous, Muang-In S and Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of critical care*, 2006. 21(2): p. 217-222.
82. Kecskes Z, Healy G and Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(3).
83. Zhou KQ, McDouall A, Drury PP, Lear CA, Cho Kenta HT, Bennet L. et al. Treating Seizures after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy—Current Controversies and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. 22(13): p. 7121.
84. Silveira RC and Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de pediatria*, 2015. 91: p. S78-S83.
85. Sarkar S and Barks JD. Systemic complications and hypothermia. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010. Elsevier.
86. Juul SE and Pet GC. Erythropoietin and neonatal neuroprotection. *Clinics in perinatology*, 2015. 42(3): p. 469-481.
87. Oorschot DE, Sizemore RJ and Amer AR. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: history, current status, and future research. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. 21(4): p. 1487.
88. Tagin M, Abdel-Hady H, ur Rahman S, Azzopardi DV and Gunn AJ. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low-and middle-income countries. *The Journal of pediatrics*, 2015. 167(1): p. 25-28.

89. Gonzales-Portillo GS, Reyes S, Aguirre D, Pabon MM and Borlongan CV. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in neurology*, 2014. 5: p. 147.
90. Natarajan G, Shankaran Seetha, Laptook AR, Pappas At, Bann CM, McDonald SA. et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2013. 98(6): p. F473-F479.
91. Menache CC, Bourgeois BF and Volpe JJ. Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatric neurology*, 2002. 27(2): p. 93-101.
92. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*, 2011. 76(24): p. 2055-2061.
93. Peebles PJ, Duello TM, Eickhoff JC and McAdams Ryan M. Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 2020. 40(1): p. 63-69.
94. Ayrapetyan M, Talekar K, Schwabenbauer K, Carola D, Solarin K, McElwee D et al. Apgar scores at 10 minutes and outcomes in term and late preterm neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy in the cooling era. *American journal of perinatology*, 2019. 36(05): p. 545-554.
95. Massaro A.N, Govindan RB, Al-Shargabi T, Andescavage NN, Metzler M, Chang T. et al. Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group. *Journal of perinatology*, 2015. 35(4): p. 290-296.
96. Parker S-J, Kuzniewicz M, Niki H and Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in a US birth cohort. *The Journal of Pediatrics*, 2018. 203: p. 163-169.
97. Modisett AK, Patel RM, Jernigan SM, Figueroa J, Sewell EK and Hamrick Shannon EG. Patterns of acute kidney and hepatic injury and association with adverse outcomes in infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 2022: p. 1-7.
98. Weeke LC, Vilan A, Toet MC, van Haastert IC, de Vries LS and Groenendaal F. A comparison of the Thompson encephalopathy score and amplitude-integrated

- electroencephalography in infants with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Neonatology*, 2017. 112(1): p. 24-29.
99. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart Michael J, Smith KR and McNamara Patrick J. et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2011. 165(8): p. 692-700.
 100. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatric neurology*, 2005. 32(1): p. 11-17.
 101. Basu P, Das H and Choudhuri N. Electrolyte status in birth asphyxia. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2010. 77(3): p. 259-262.
 102. Bashir RA, Vayaltrikkovil S, Espinoza L, Irvine L, Scott J and Mohammad K. Prevalence and characteristics of intracranial hemorrhages in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *American Journal of Perinatology*, 2018. 35(07): p. 676-681.
 103. Robertsson Grossmann K, Bárány P, Blennow M and Chromek M. Acute kidney injury in infants with hypothermia- treated hypoxic- ischaemic encephalopathy: An observational population- based study. *Acta Paediatrica*, 2022. 111(1): p. 86-92.
 104. Lakshminrusimha S, Shankaran S, Laptook A, McDonald S, Keszler M, Van Meurs K. et al. Pulmonary hypertension associated with hypoxic-ischemic encephalopathy— antecedent characteristics and comorbidities. *The Journal of pediatrics*, 2018. 196: p. 45-51. e3.
 105. Agarwal P, Altinok Deniz, Desai J, Shanti C and Natarajan G. In-hospital outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Perinatology*, 2019. 39(5): p. 661-665.
 106. Rao R, Lee K-S, Zaniletti I, Yanowitz TD, DiGeronimo R, Dizon, Maria LV et al. Antimicrobial therapy utilization in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): a report from the Children's Hospital Neonatal Database (CHND). *Journal of Perinatology*, 2020. 40(1): p. 70-78.
 107. Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, Bann CM, Emrich SL, Higgins RD et al. Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxemic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2006. 118(5): p. 2084-2093.

108. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak Edmund et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(14): p. 1349-1358.
109. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(15): p. 1574-1584.
110. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE and Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *The Journal of clinical investigation*, 1997. 99(2): p. 248-256.
111. Thoresen M, Bågenholm R, Løberg EM, Apricena F and Kjellmer I. Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 1996. 74(1): p. F3-F9.
112. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatric research*, 1995. 37(5): p. 667-670.
113. Guillot M, Philippe M, Miller E, Davila J, Barrowman NJ, Harrison Mary-Ann et al., Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ paediatrics open*, 2019. 3(1).
114. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 2013. 104(3): p. 228-233.

10. EKLER

Ek-1: Olgu Rapor Formu

- Gebelik Haftası: hafta (2 hane), gün (1 hane)
- Doğum ağırlığı: g (4 hane)
- Anne yaşı
- Annenin gravida, parite, yaşayan, abortus sayısı
- Doğum yeri
 - Aynı hastane
 - Sevk
- Transport sırasında hipotermi uygulandı mı?
 - Aktif
 - Pasif
- Cinsiyet
 - Kız
 - Erkek
- Doğum şekli
 - Normal vajinal yol (NVY)
 - Müdahalesiz
 - Forceps ile
 - Vakum ile
 - Sezaryen
- Doğum salonunda canlandırma
 - PBV
 - Entübasyon
 - Göğüs kompresyonu
 - İlaç
 - Canlandırma süresi
- Doğum salonunda sürfaktan uygulaması
 - Evet
 - Hayır
- Sürfaktan uygulama yöntemi
 - MIST
 - LISA
 - INSURE
 - Entübe
- APGAR skorları
 - 1. Dakika
 - 5. Dakika
 - 10. Dakika
 - 15. Dakika
- Etiyoloji
 - Antepartum-maternal:
 - Hipertansiyon
 - Diyabet
 - İleri anne yaşı
 - Preeklampsi

- Eklampsi
 - Ağır anemi
 - Kardiyak sorunlar
 - Tiroid hastalığı
 - İlaç ve madde bağımlılığı
 - Enfeksiyon
 - Uterus rüptürü
 - Maternal arrest
- Antepartum-fetal:
 - Prematürite
 - Postmatürite
 - İntrauterin büyüme kısıtlılığı
 - Çoğul gebelik
 - Konjenital anomaliler
 - Diğer:
 - İki eşi intrauterin ex
 - Deselerasyon
 - Fetal deselerasyon
- İntrapartum:
 - Plasenta dekolmanı
 - Plasenta previa
 - Prezantasyon anomalisi
 - Kordon sarkması, kord basısı
 - Erken membran rüptürü
 - Mekonyumlu doğum
- Postpartum:
 - Ağır pulmoner hastalık
 - Konjenital kalp hastalığı
 - Enfeksiyon
 - Hava yolu anomalileri
 - Nöromusküler bozukluk
 - İlaç etkisi
 - Mekonyum Aspirasyon Sendromu
- Kord kan gazı:
 - Var
 - pH:
 - pCO₂:
 - pO₂:
 - HCO₃:
 - BE:
 - Laktat:
 - Yok
- İlk 1 saatte kan gazı:
 - pH:
 - pCO₂:
 - pO₂:
 - HCO₃:
 - BE:
 - Laktat

- Yataşta Sarnat ve Sarnat evrelemesi:
 - Evre I
 - Evre II
 - Evre III
- Yataşta Thompson skoru
- Yataşta amplitüd EEG bulguları
 - Normal
 - Orta derecede bozuk
 - Ağır derecede bozuk
- Ensefalopati şiddeti
 - Hafif
 - Orta
 - Ağır
- Hipotermi başlama saati (postnatal saat):
- Hipotermi sırasında;
 - En düşük vücut ısısı:
 - En yüksek vücut ısısı:
- Hipotermi sonlandırma gerekti mi?
- Hipotermi süresi:
- Doğum sonrası solunum desteği:
 - Konvansiyonel MV
 - HFOV
 - Noninvaziv solunum desteği
 - Toplam solunum desteği süresi:..... (saat)
 - Toplam oksijen desteği süresi:..... (saat)
- Klinik nöbet:
 - Zamanı:
 - Anormal aEEG
 - Tedavi
 - Antiepileptik veriliş süresi
- Yataş sırasında karşılaşılan sorunlar:
 - Direngen asidoz (NaHCO_3 desteği)
 - Hipotansiyon (inotrop desteği)
 - Kanama
 - Dissemine intravasküler koagölasyon
 - Trombositopeni
 - Kan şekeri bozukluğu
 - Hipoglisemi
 - Hiperglisemi
 - Elektrolit dengesizliği
 - Hiponatremi
 - Hipernatremi
 - Hipokalsemi
 - Hipopotasemi
 - Hiperpotasemi
 - Nekrotizan enterokolit
 - Evre 1
 - Evre 2
 - Evre 3a
 - Evre 3b

- İntrakraniyal kanama
 - Subdural
 - Epidural
 - İntraventriküler
 - Parankimal
- İntrakraniyal kanama evresi
 - Grade 1
 - Grade 2
 - Grade 3
 - PVHİ
- Akut böbrek hasarı (Serum kreatinin değerinde 48 sa içinde ≥ 0.3 mg/dL artış veya kreatinin değeri ≥ 1.5 mg/dL olması, idrar çıkımının < 0.5 mL/kg/sa olması)
 - Periton diyalizi
- Akciğer sorunları
 - Pulmoner kanama
 - Hava kaçağı
 - Pulmoner hipertansiyon
- Karaciğer disfonksiyonu
- Enfeksiyon
 - Kültür üremesi
- Cilt sorunu
 - Soğuk yanığı
 - Nekroz
 - Subkutan yağ nekrozu
- iNO:
 - Süre:
- ECMO:
 - Tipi
 - Süresi
- 24. Saatte nörolojik muayene
 - Normal
 - Anormal
- 24. Saatte Thompson skoru
- 48. Saatte nörolojik muayene
 - Normal
 - Anormal
- 48. Saatte Thompson skoru
- 72. Saatte nörolojik muayene
 - Normal
 - Anormal
- 72. Saatte Thompson skoru
- Taburculukta nörolojik muayene
 - Normal
 - Anormal
- Taburculukta EEG
 - Evet
 - Çekilme zamanı
 - Sonuç
 - Normal
 - Orta derecede anormal EEG

- Ağır derecede anormal EEG
 - Burst supresyonu
 - Epileptik aktivite
 - Ensefalopati
- Hayır
- MR görüntüleme
 - Çekildi
 - MR çeşidi
 - Klasik
 - Diffüz
 - Spektroskopi
 - Görüntüleme zamanı
 - Sonuç
 - Serebral kortikal gri-beyaz diferansiasyon kaybı
 - Serebral kortikal yüksek sinyal
 - Bazal ganglya/talamusta yüksek sinyal
 - Parasagittal serebral korteks, subkortikal beyaz cevher yüksek sinyal
 - Periventriküler beyaz cevher azalmış veya artmış sinyal
 - İnternal kapsül posterior kısmında azalmış sinyal
 - Serebrumda vasküler dağılım, azalmış sinyal
 - Hasarlanmış alanda azalmış difüzyon
 - Çekilmedi
- İşitme testi
 - Sağ kulak
 - Geçti
 - Geçmedi
 - Sol kulak
 - Geçti
 - Geçmedi
- Sonuç:
 - Taburcu
 - Eksitus,
 - Sevk
- Hastanede kalış süresi (gün):