

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

TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULANMIŞ ASFİKTİK
YENİDOĞANLARIN aEEG VE MRG BULGULARININ ERKEN
ÇOCUKLUK DÖNEMİ EEG, MRG VE BAYLEY-III ÖLÇEĞİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR. DR. ÖMER FARUK YALÇIN

DANIŞMAN
PROF. DR. ÖZMERT M. A. ÖZDEMİR

DENİZLİ - 2022
T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULANMIŞ ASFİKTİK
YENİDOĞANLARIN aEEG VE MRG BULGULARININ ERKEN
ÇOCUKLUK DÖNEMİ EEG, MRG VE BAYLEY-III ÖLÇEĞİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR. DR. ÖMER FARUK YALÇIN

DANIŞMAN
PROF. DR. ÖZMERT M. A. ÖZDEMİR

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 05.11.2021 tarih ve 2021TIPF033 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2022

ONAY



TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki eğitim hayatım boyunca örnek aldığım, bilgi ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özmert M. A. Özdemir'e,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarıyla yanımda olan Doç. Dr. Olcay Güngör'e ve katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimimin sonunda bilimsel bakış açısına sahip ve işini seven bir hekim olmamı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Dolunay Gürses ile birlikte üzerimde emeği bulunan tüm kıymetli hocalarıma,

Berber çalışma fırsatı bulduğum tüm uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalımızda görev yapan hemşire, tıbbi sekreter ve yardımcı personellerimize,

Bugünlere ulaşmam için her koşulda gösterdikleri emek ve destekleri için anneme, babama ve sevgili kardeşime,

Yanımda oldukları her an kendimi en şanslı insan olarak hissetmemi sağlayan biricik eşim Kadriye'ye ve oğlum Ali Kerem'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ömer Faruk Yalçın

Denizli, 2022

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	II
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	X
RESİMLER DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
ÖZET	XII
SUMMARY	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIMLAR	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. ETİYOLOJİ	4
2.5. PATOFİZYOLOJİ.....	7
2.6. NÖROPATOLOJİ	10
2.6.1. Term Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik Korelasyon	11
2.6.1.1. <i>Selektif Nöronal Nekroz</i>	11
2.6.1.2. <i>Parasagittal Serebral Hasar</i>	11
2.6.1.3. <i>Status Marmoratus</i>	11
2.6.1.4. <i>Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz</i>	12
2.6.2. Preterm Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik Korelasyon.....	12
2.6.2.1. <i>Periventriküler Lökomalazi</i>	12

2.6.2.2. <i>Periventriküler Hemorajik Lezyon</i>	12
2.6.2.3. <i>Selektif Nöronal Nekroz</i>	13
2.6.2.4. <i>Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz</i>	13
2.7. KLİNİK	13
2.8. TANI	17
2.8.1. Maternal Göstergeler	17
2.8.1.1. <i>Anamnez</i>	17
2.8.1.2. <i>Fetal Kalp Hızı Paternleri</i>	17
2.8.1.3. <i>Plasenta Patolojileri</i>	17
2.8.1.4. <i>Umbilikal Kord Kan Gazı</i>	18
2.8.2. Neonatal Göstergeler	18
2.8.2.1. <i>Apgar Skoru</i>	18
2.8.2.2. <i>Nörolojik Muayene</i>	19
2.8.2.3. <i>Metabolik Parametreler (Laboratuvar Testleri)</i>	20
2.8.2.4. <i>Lomber Ponksiyon</i>	21
2.8.2.5. <i>Amplitüd Entegre Elektroensefalografi</i>	21
2.8.2.6. <i>Nörogörüntüleme</i>	22
2.8.2.6.1. <i>Transfontanel Ultrasonografi</i>	22
2.8.2.6.2. <i>Beyin Bilgisayarlı Tomografi</i>	22
2.8.2.6.3. <i>Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme</i>	22
2.8.2.6.4. <i>Manyetik Rezonans Spektroskopi</i>	24
2.8.2.6.5. <i>SPECT ve Technetium Scan</i>	24
2.8.2.6.6. <i>Uyarılmış Potansiyeller</i>	24
2.8.3. HİE Tanı Kriterleri	24
2.9. AYIRICI TANI	25
2.10. TEDAVİ	25
2.10.1. Hipoksik İskemik Ensefalopatiden Korunma	25
2.10.2. Hipoksik İskemik Ensefalopatinin Tanınması	26
2.10.3. Destekleyici Tedaviler	26

2.10.3.1. Yeterli Ventilasyonun Sağlanması	26
2.10.3.2. Yeterli Perfüzyonun Sağlanması.....	26
2.10.3.3. Yeterli Glükoz Seviyelerinin Sağlanması.....	27
2.10.3.4. Nöbetlerin Kontrolü	27
2.10.3.5. Beyin Ödeminin Kontrolü	28
2.10.3.6. Beslenme	28
2.10.4. Nöroprotektif Tedaviler	28
2.10.4.1. Terapötik Hipotermi	28
2.10.4.1.1. Etki Mekanizması	28
2.10.4.1.2. Tedavi Kriterleri.....	29
2.10.4.1.3. Dışlama Kriterleri	29
2.10.4.1.4. Komplikasyon ve Yan Etkiler	30
2.10.4.2. Diğer Nöroprotektif Tedaviler	31
2.11. PROGNOZ	32
2.12. BAYLEY-III BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUKLAR İÇİN GELİŞİM ÖLÇEĞİ.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	35
3.2. HASTALARIN SEÇİMİ	36
3.3. VERİ DEĞERLENDİRMELERİ.....	37
3.4. UYGULAMALAR	40
3.5. ETİK KURUL ONAYI.....	42
3.6. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ.....	43
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇLAR.....	82
7. KAYNAKLAR	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
ADH	: Anti-diüretik hormon
aEEG	: Amplitüd entegre elektroensefalografi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BA	: Baz açığı
BC	: Beyaz cevher
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CK	: Kreatin kinaz
CO ₂	: Karbondioksit
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
FKH	: Fetal kalp hızı
GABA	: Gama amino butirik asit
GMFCS	: Kaba Motor Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-6	: İnterlökin-6
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
İKAB	: İnternal kapsülün arka bacağı
İUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
İVK	: İntraventricüler kanama
LDH	: Laktat dehidrogenaz

LP	: Lomber ponksiyon
MDI	: Zihinsel Gelişim İndeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NPV	: Negatif prediktif değer
NSE	: Nöron spesifik enolaz
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
O ₂	: Oksijen
PA	: Perinatal asfiksi
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
pCO ₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PDA	: Patent duktus arteriosus
PDI	: Psikomotor Gelişim İndeksi
pO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PPV	: Pozitif prediktif değer
PT	: Protrombin zamanı
PVL	: Periventriküler lökomalazi
RDS	: Respiratuar distres sendromu
TBG	: Talamus ve bazal ganglia
TH	: Terapötik hipotermi
USG	: Ultrasonografi

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Perinatal Asfiksi Risk Faktörleri	6
Tablo 2. Modifiye Sarnat Sınıflandırması	14
Tablo 3. Thompson Skorlama Sistemi	15
Tablo 4. Perinatal Asfiksinin Santral Sinir Sistemi Dışı Etkileri	16
Tablo 5. Apgar Skoru	18
Tablo 6. HİE'de MRG Bulguları	22
Tablo 7. HİE Tanı Kriterleri	24
Tablo 8. HİE Tanısı ile Terapötik Hipotermi Uygulanmış Hastaların Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Takiplerinde Değerlendirilen Parametreler	37
Tablo 9. Olguların Demografik Özellikleri	43
Tablo 10. Olguların Prenatal ve Natal Özellikleri	44
Tablo 11. Olguların Laboratuvar Verileri	45
Tablo 12. Olguların Klinik Özellikleri	46
Tablo 13. Olguların İlk Nörogörüntüleme Sonuçları	47
Tablo 14. Olguların Bayley-III Değerlendirme Sonuçları	49
Tablo 15. Sarnat, Thompson, aEEG, Transfontanel USG, Nöbet ve MRG Verilerinin Kontrol EEG, Bayley-III ve Kontrol MRG Sonuçlarıyla İlişkilerinin İstatistiksel Anlamlılıkları	50
Tablo 16. Birinci ve Üçüncü Gün Thompson Değerlendirmeleri ve Transfontanel	

USG Değerlendirmesi ile Kontrol EEG’de Etkilenme Arasındaki Uyum	51
Tablo 17. Üçüncü Gün Sarnat Değerlendirmesi, Birinci ve Üçüncü Günler Arası Thompson Değerlendirmesi ve Transfontanel USG Değerlendirmesi ile Bilişsel Alanda Etkilenme Arasındaki Uyum	53
Tablo 18. İkinci Gün Thompson Değerlendirmesi, Transfontanel USG Değerlendirmesi, Nöbet Öyküsü ve MRG’de Difüzyon Kısıtlılığı Bulunması ile Dil Alanında Etkilenme Arasındaki Uyum	55
Tablo 19. Üçüncü Gün Sarnat Değerlendirmesi, Birinci ve Üçüncü Günler Arası Thompson Değerlendirmesi ve Transfontanel USG Değerlendirmesi ile Motor Alanda Etkilenme Arasındaki Uyum	57
Tablo 20. İkinci Gün Thompson Değerlendirmesi, Transfontanel USG Değerlendirmesi, Nöbet Öyküsü ve MRG’de Difüzyon Kısıtlılığı Bulunması ile Sosyal-Duygusal Alanda Etkilenme Arasındaki Uyum	59
Tablo 21. Transfontanel USG Değerlendirmesi ile Uyumsal Davranış Alanında Etkilenme Arasındaki Uyum	60
Tablo 22. Sarnat, Thompson ve aEEG Verileri ile Bayley-III Skorları Arasındaki Korelasyon	61
Tablo 23. Kontrol MRG ile Değerlendirilen Alt Grup Hastalara Ait Veriler	62
Tablo 24. Kontrol MRG ile Değerlendirilen Alt Grup Hastaların Klinik Özelliklerine Göre İncelenmesi	64
Tablo 25. Kontrol MRG ile Değerlendirilen Alt Grup Hastaların MRG Bulguları ve Bayley-III Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	65
Tablo 26. MRG Bulgularının Nörogelişimsel Prognozu Öngörme Değerleri ile Alakalı Yapılan Bazı Yayınların Çalışmamızın Sonuçları ile Karşılaştırılması	75

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Konvansiyonel EEG Kayıt İşlemi
40

Resim 2. Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeğinde Kullanılan Materyaller
41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. İlk ve Kontrol MRG’lerinde Etkilenme Saptanan Hastaların Radyolojik Görüntülerinin Karşılaştırılması..... 66

ÖZET

Terapötik hipotermi uygulanmış asfiktik yenidoğanlardaki aEEG ve MRG bulgularının erken çocukluk dönemi EEG, MRG ve Bayley-III ölçeği ile değerlendirilmesi

Dr. Ömer Faruk YALÇIN

Perinatal asfiksi sonucunda meydana gelen hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), yenidoğan mortalite ve morbiditesinin önemli sebeplerinden biridir. Terapötik hipotermi (TH), orta ve ağır neonatal ensefalopatili hastalarda kanıta dayalı olarak kabul görmüş tek ve etkin nöroprotektif tedavi yöntemidir. Ancak günümüzde ilerlemiş tıbbi imkanlara ve TH tedavisine rağmen bu hastalarda uzun dönemde bazı nörogelişimsel problemler görülmeye devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2017-2019 yılları arasında HİE tanısına yönelik TH uygulanmış hastaların erken çocukluk döneminde yeniden değerlendirilmesi ve nörogelişimsel sonuçları öngörebilecek klinik verilerin ortaya çıkarılmasıdır.

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde TH uygulanan, Yenidoğan ve Çocuk Nörolojisi Bölümleri tarafından kontrolleri yürütülen 24-42 ay arasındaki 22 hastanın yoğun bakım takiplerindeki klinik özellikleri,

amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile kontrol EEG ve Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği sonuçları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir; ilk MRG’de iskemik hasar olması, kontrol EEG’de epileptik aktivite bulunması ya da Bayley-III değerlendirmesinde nörogelişimsel gerilik saptanması kriterlerinden herhangi birini karşılayan 8 hastaya kontrol MRG yapılarak bir alt çalışma grubu oluşturulmuştur.

Bayley-III ölçeğine göre altı hastada (%27,2) en az bir nörogelişimsel değerlendirme alanında gerilik görülürken, bir hastanın (%4,5) EEG’sinde epileptik aktivite tespit edilmiştir. Postnatal ikinci günde Thompson skorunun 7 ve üzerinde olması ile hastaların bilişsel ve motor alan değerlendirmelerinde; transfontanel ultrasonografide (USG) kanama saptanması ile Bayley-III ölçeğinde bilişsel, dil, motor, sosyalduygusal ve uyumsal davranış alan değerlendirmelerinin tümünde gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum bulunmuştur. Postnatal ikinci ve üçüncü günlerdeki Sarnat evresi ve ikinci gündeki aEEG etkilenmesi arttıkça Bayley-III bilişsel bileşik puanda; ikinci ve üçüncü günlerdeki Thompson skoru arttıkça uyumsal davranış bileşik puanda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş olduğu saptanmıştır. Nöbet öyküsü ve ilk kranial MRG bulguları ile kontrol EEG, Bayley-III ve MRG değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Alt çalışma grubunda yer alan hastaların dördünde (%50) BayleyIII’te nörogelişimsel gerilik saptanırken, üçünde (%37,5) kontrol MRG’de patolojik bulgu saptanmıştır.

Bu bulgular, HİE’ye bağlı olarak ortaya çıkabilecek sorunların ölüm ya da serebral palsy dışında çeşitli düzeylerde nörogelişimsel geriliklerle de kendini gösterebileceğini; yoğun bakım takiplerinde kullanılan Sarnat evresi, Thompson skoru, aEEG değerlendirmesi ve transfontanel USG verilerinin nörogelişimsel sonuçları öngörmede değerli bilgiler verdiğini; patolojik MRG bulgularında zamanla düzelme görülebileceğini ve bu nedenle tek başına MRG değerlendirilmesinin doğru olmayacağını göstermektedir. HİE nedeniyle TH tedavisi alan hastaların klinik verilerinin doğru şekilde kaydedilmesi ve bunların ışığında uzun dönem takiplerinin yapılması, olası nörogelişimsel problemlerin erken tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin erkenden alınabilmesi açısından son derece önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, terapötik hipotermi, nörogelişimsel değerlendirme

SUMMARY

Evaluation of aEEG and MRI findings in asphyxic newborns treated with therapeutic hypothermia with early childhood EEG, MRI and Bayley-III scale

Ömer Faruk YALÇIN, MD

As a result of perinatal asphyxia, hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is one of the important causes of neonatal mortality and morbidity. Therapeutic hypothermia (TH) is the only evidence-based and effective neuroprotective treatment modality in patients with moderate and severe neonatal encephalopathy. Despite TH and advanced medical facilities of today, some long-term neurodevelopmental problems continue to be seen in these patients.

The aim of this study is to re-evaluate the patients treated with TH for the diagnosis of HIE in Neonatal Intensive Care Unit of Pamukkale University Hospital between 2017-2019 and to reveal clinical data that can predict neurodevelopmental outcomes.

The relationships between the clinical characteristics, amplitude integrated electroencephalography (aEEG) and magnetic resonance imaging (MRI) findings and the results of control EEG and Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition (Bayley-III) of 22 patients aged 24-42 months, who were treated with TH in

Neonatal Intensive Care Unit of Pamukkale University Hospital and controlled by Neonatology and Pediatric Neurology Departments, were evaluated. A sub-study group was formed with 8 patients who met any of the criteria for a MRI which are ischemic damage in the first MRI, epileptic activity in the control EEG or detection of neurodevelopmental disorder in the Bayley-III assessments.

While neurodevelopmental disorder was observed in at least one evaluation area of Bayley-III in 6 patients (27.2%), epileptic activity was detected in the EEG of one patient (4.5%). A significant association was found between disorders in Bayley-III cognitive and motor assessments of the patients with Thompson score of 7 and above on the postnatal second day, and a significant correlation was found between disorders in all the cognitive, language, motor, social-emotional and adaptive behavior assessments of the patients with bleeding on transfontanelle ultrasonography (TFUSG). There was a significant decrease in Bayley-III cognitive composite score as the Sarnat stage on the postnatal second and third days and the aEEG stage on the second day increased. Similarly, as the Thompson score on the second and third days increased, a significant decrease in the Bayley-III adaptive behavior composite score was found. No statistically significant correlation was found between seizure history and first cranial MRI findings and control EEG, Bayley-III and MRI evaluations. In the sub-study group, 4 (50%) patients had neurodevelopmental disorder and 3 (37.5%) patients had pathological findings on control MRI.

These results suggest that, apart from death or cerebral palsy, problems that may arise due to HIE may also manifest with neurodevelopmental delays at various levels. Sarnat stages, Thompson scores, aEEG evaluations and TFUSG findings used in intensive care follow-ups provide valuable information in predicting neurodevelopmental outcomes. This study shows that pathological MRI findings may get better over time and therefore MRI evaluation alone will not be accurate. Recordings of clinical data of patients treated with TH for HIE and long-term follow-ups of them are extremely important in terms of early detection of possible neurodevelopmental problems and taking necessary precautions.

Key words: Hypoxic ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, neurodevelopmental assessment



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşama sağlıklı bir başlangıç yapmanın temel şartı yeterli antenatal takibin sağlanması ve bebeğin perinatal dönemde zarar görmesinin engellenmesidir. Bu noktada hipoksiye maruziyet en önemli sorunlardan biri olarak öne çıkmaktadır.

Perinatal asfiksi (PA) ve bunun sonucunda meydana gelen hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), günümüzün ilerlemiş tıbbi imkanlarına rağmen yenidoğan mortalite ve morbiditesinin önemli sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir (1). HİE kliniği tamamen düzelme veya ölüme kadar değişen geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Prognozu yenidoğanın gebelik yaşı, hipoksinin şiddeti ve süresi, beyin hasarının yeri, eşlik eden komplikasyon varlığı gibi temel bazı faktörler belirler (2). Gelişmiş ülkelerde bile insidans 1000 bebekte 2-5 arası değişmekte, bu bebeklerin yaklaşık %20-40'ında ilerleyen dönemlerde nöromotor gelişme geriliği, görme ve işitme problemleri, hareket bozuklukları, epilepsi gibi ciddi ve kalıcı nörolojik sekeller görülebilmektedir (3, 4).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, bu vakalarda tanının erken dönemde konulması, uygun tedavinin hızlı bir şekilde başlanması ve prognozun doğru şekilde öngörülebilmesi ile ortaya çıkması muhtemel kötü sonuçların en aza indirilmesi mümkündür.

Yenidoğan beyni hipoksiye maruz kaldığı zaman normal fonksiyonlarının idamesini sağlamak amacıyla anaerobik yolağı kullanır. Bu da adenzin trifosfat (ATP) düzeyinde azalma, laktik asit düzeyinde artma ve metabolik asidoz ile sonuçlanır (5). Metabolik asidoz değerlendirmesi için pH ve baz açığı (BA) parametreleri kullanılır. Kord kan gazında pH değerinin <7,00 olması belirgin fetal asidemiye, BA'nın -12 ila -16 arasında olması bebeğin hipoksik doğduğunu ve <-16 olması ise ciddi hipokside kaldığını düşündürür (6). Bilinç değişikliği olan, hipotonisi bulunan ve konvülsiyon geçiren tüm yenidoğanlarda HİE düşünülmelidir. Günümüzde HİE'nin evrelemesi için en sık kullanılan sınıflama, modifiye Sarnat sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre olgular hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilmektedir (7).

Amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG) değerlendirmesinde; aEEG traselerinde normal veya hafif bozukluk saptanmasının uzun dönem sonuçlarla daha iyi ilişkili olduğu, öte yandan ciddi şekilde bozuk traselere sahip hastaların uzun dönem sonuçlarının ise çok daha kötü olarak raporlandığı bildirilmektedir (8). Nöbet saptanan

veya ensefalopati bulguları gösteren tüm yenidoğanların Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleriyle değerlendirilmesi, etiyojolojiyi aydınlatma ve prognozu öngörmeye yardımcı olması açısından önerilmektedir (9).

Terapötik hipotermi (TH), günümüzde orta ve ağır neonatal ensefalopatili hastalarda kanıta dayalı olarak kabul görmüş tek ve etkin nöroprotektif tedavi yöntemidir (10-12). Bu tedavide amaç, başta bazal ganglionlar olmak üzere tüm beyin yapılarının ısısını 32-34 dereceye kadar düşürmektir. Böylece hücre ölümünü başlatan nekrotik ve apoptotik süreçler nöronal enerji kaynaklarındaki azalma ile önlenir. Ayrıca oksijen metabolizmasında yavaşlama ile sitotoksik ödemin engellenmesi, eksitotoksin ve nitrik oksit (NO) salınımının inhibe olması sağlanır (13).

HİE'li yenidoğanların taburculuk sonrası dönemde gelişimsel açıdan takip edilmesi, yaşamlarının ilerleyen yılları için büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmakla birlikte 'Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği' günümüzde nörogelişimsel geriliğin saptanmasında altın standart olarak kabul görmektedir. Ancak, literatürde TH tedavisinin etkinliğini Bayley-III ölçeği ile ortaya koyan uzun süreli izlem ve prognoz çalışmaları sınırlı sayıda (14, 15).

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2017-2019 yılları arasında HİE tanısına yönelik TH uygulanmış hastaların yoğun bakım takip süreçleri retrospektif olarak taranıp demografik ve klinik özellikleri, aEEG değerlendirmeleri ve MRG raporları kaydedilmiştir. Ardından bunların içinden sağ kalan ve kontrol klinik muayeneleri yapılan tüm hastalar konvansiyonel EEG ve Bayley-III ölçeği ile yeniden değerlendirilmiş, bilinen patolojik MRG bulgusu olan ya da kontrolünde epileptik aktivite veya nörogelişimsel gerilik saptanan hastalardan ayrıca kontrol MRG tetkiki istenmiştir. Elde edilen veriler ışığında HİE'nin uzun dönem prognozuna etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

‘Anoksi’ birçok farklı nedene bağılı olarak ortaya çıkabilen tam oksijen eksikliği anlamına gelmektedir. ‘Hipoksi’ ise arteryal oksijen konsantrasyonunun normalin altında olmasıdır (2).

‘İskemi’ bir organdaki kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu ortaya çıkar. Bu durumda yalnızca oksijen değil, hayati fonksiyonların idamesi için gerekli olan diğer substratlar da doku ve organlara ulaşamaz (16).

‘Perinatal asfiksi’ latince “nabızsızlık” anlamına gelen asfiksini özel bir şekli olup hipoksi ve iskeminin bir arada görüldüğü durumdur. Doğumla ilişkili olarak plasenta ve umbilikal kord aracılığıyla oksijen sunumu azalır, bunun neticesinde gaz alışverişi bozularak hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidozun görüldüğü klinik bir depresyon tablosu meydana gelir. Fetüs ve yenidoğanda öncelikle beyin olmak üzere pek çok organ bu durumdan etkilenebilir (17).

‘Hipoksik iskemik ensefalopati’ PA’nın en ağır klinik sonucudur. Doğum sonrası meydana gelen solunumsal problemler neticesinde nöronal dokularda oksijen ve glükoz azalır; bu da kas tonusunun azalması, reflekslerin baskılanması ve bilinç düzeyinin bozulması ile seyreden, konvülziyonların da eşlik ettiği klinik bir tablo oluşturur (18).

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği’nin (ACOG) son raporunda patogeneze neden-sonuç ilişkilerinde hala tam anlaşılammış noktalar bulunduğu için hipoksik iskemik ensefalopati yerine ‘neonatal ensefalopati’ teriminin kullanılması önerilmektedir (1).

2.2. TARİHÇE

Tarihte ilk defa 1862 yılında J. W. Little tarafından anormal perinatal olayların serebral hasar ve nörolojik bozukluklar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Daha sonraki yıllarda Freud (1898), Collier (1923), Crofts ve Paine (1959) tarafından prenatal ve perinatal olaylarla ilgili çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Ardından 1976’da Sarnat&Sarnat ile tanımlama ve evreleme konusunda önemli bir dönüm noktası aşılmıştır. Hill ve Volpe tarafından 1980’li yıllarda patofizyoloji ve nöropatoloji üzerine yapılan çalışmalar ışığında ise günümüzdeki tedavi yöntemleri şekillenmiştir

(19).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Perinatal asfiksi insidansı; ülkenin gelişmişlik düzeyi, gebelik izlemi, hastanelerin doğum salonu ve yenidoğan ünitelerinin şartları, çalışan ekip ve resüsitasyon imkanları ile yakından ilişkilidir. Günümüzdeki tüm tıbbi gelişmelere rağmen HİE, yenidoğanlarda ölüm, erken dönemde akut nörolojik hasar ve uzun dönemde ciddi gelişimsel sorunların önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir.

Dünyada her yıl yaklaşık 136 milyon bebek doğmakta, 1 milyon bebek PA nedeniyle hayatını kaybetmekte ve bu ölümlerin büyük çoğunluğu düşük veya orta gelirli ülkelerde görülmektedir (17).

Perinatal asfiksi sıklığıyla ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde; Wu ve ark. (20) Kaliforniya’da yaptıkları 10 yılı kapsayan retrospektif çalışmalarında PA sıklığı 4,5/1000 canlı doğum iken, Chandra ve ark. (21) Hindistan’da yaptıkları çalışmada 36,3/1000, Endrich ve ark. (22) 2012-2015 yılları arasında İsviçre’de yaptıkları çalışmada 5-8/1000, Giannakis ve ark. (23) 2017 yılında Almanya’da yaptıkları çalışmada 0,89-2,1/1000 ve Gebregziabher ve ark. (24) 2019 yılında Etiyopya’da yaptıkları çalışmada 18/1000 olarak bildirilmektedir. Özetle PA sıklığı 1000 canlı doğumda yaklaşık 1 ila 36 arasında değişmektedir.

Ülkemizde ise Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun 2008 yılında yayımladığı verilere göre 19.857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı altında incelenmiş, sıklık binde 2,6 olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde ise sıklık %1,2 olarak saptanmıştır (25).

HİE tanısı alan hastaların %15-20’si yenidoğan döneminde kaybedilirken, yaşayanların ise %25-30’unda serebral palsi ve mental retardasyon gibi kalıcı nörolojik bozukluklar gelişebilmektedir (2).

2.4. ETİYOLOJİ

Doğum eyleminin normal süreci içerisinde meydana gelen uterus kontraksiyonları sebebiyle her bebek geçici hipoksemi, hiperkapni, respiratuar ve metabolik asidozdan oluşan hafif bir asfiksi dönemi yaşar; ancak, sağlıklı bir fetüs bunu tolere edebilmektedir. Bu kontraksiyonlar sırasında umbilikal kordun sıkışması gibi

patolojik durumlarda fetüse giden kan akımı kesintiye uğramaktadır. Doğum eylemi sırasında asfiksi oluşturacak diğer mekanizmalar;

- I. Plasenta dekolmanı veya ablasyo plasenta gibi nedenlerle plasentadan gaz alışverişinin bozulması
- II. Maternal hipotansiyon veya hipertansiyon gibi sebeplerle plasental perfüzyonun yetersiz hale gelmesi
- III. Maternal kardiyak problem veya ağır anemiye bağlı olarak gerekli oksijenizasyonun sağlanamaması
- IV. Yenidoğan akciğerinin yeterince havalanmaması ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçişte başarısızlık olarak sıralanabilir (26, 27).

Hipoksik iskemik beyin hasarı çoğunlukla peripartum dönemde meydana gelen problemlerden kaynaklanmaktadır. Peripartum dönem; doğumdan kısa zaman öncesi, doğum süreci ve doğumdan kısa zaman sonrası için kullanılan terimdir. HİE'de en temel patofizyolojik olay serebral iskeminin meydana gelmesidir. Bulunması şart olmamakla birlikte buna çoğu zaman hipoksemi de eşlik etmektedir. Perinatal dönemde hipoksemimin başlıca sebepleri;

- I. İntrauterin dönemde plasental gaz değişiminin yetersiz olması
- II. Doğumdan sonra aktif solunumun hemen başlatılamaması ve/veya postnatal şiddetli solunum sıkıntısına bağlı solunum yetersizliğinin ortaya çıkması
- III. Persistan fetal dolaşım veya konjenital kalp hastalığına sekonder ciddi sağ sol şant gelişmesidir (28).

Perinatal dönemde ciddi iskeminin başlıca sebepleri;

- I. Serebrovasküler otonöregülasyonun kaybına veya kardiyak yetersizliğe sebep olan intrauterin asfiksi
- II. Konjenital kalp hastalığı veya şiddetli hipoksemiye sekonder gelişen kardiyak yetmezlik
- III. Vasküler kollaps veya patent duktus arteriosus (PDA) sekonder gelişen postnatal dolaşım yetmezliği şeklinde listelenebilir (28).

Perinatal asfiksi antepartum, intrapartum ve postpartum dönemde, maternal ve/veya fetal sebeplerle oluşabilir. Antepartum sebepler %20, intrapartum sebepler

%70, postpartum sebepler ise %10 oranında sorumlu kabul edilmektedir (26). Tablo 1'de PA risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Perinatal Asfiksi Risk Faktörleri (26. kaynaktan alınıp düzenlenmiştir)

ANTEPARTUM	Maternal Risk Faktörleri	Fetal Risk Faktörleri
	Endokrin bozukluklar	Çoğul gebelik
	Hipertansiyon	Prematürite
	Epilepsi	Postmatürite
	Preeklampsi	İntrauterin büyüme geriliği
	Madde bağımlılığı	Konjenital anomali varlığı
	Ağır anemi	Fetal anemi
	İleri anne yaşı	Fetal disritmi
Ağır enfeksiyonlar	Fetal enfeksiyonlar	
İNTRAPARTUM	Plasental Risk Faktörleri	Diğer Risk Faktörleri
	Ablasyo plasenta	Prezentasyon bozuklukları
	Plasenta previa	Sezaryen ile doğum
	Küçük plasenta	Vakum, forseps kullanımı
	Kord prolapsusu	Erken membran rüptürü
	Kord düğümlenmesi	Mekonyumlu amniyon sıvısı
	Kord dolanması	Hızlı travay
	Kord basısı	Uzamış travay
Umbilikal damar anormallikleri	İndüksiyonlu doğum	
Risk Faktörleri		
Ağır pulmoner hastalık	Ağır konjenital anomaliler	
Tekrarlayan ağır apne atakları	Nöromusküler hastalıklar	

POSTPARTUM	Konjenital kalp hastalıkları	Ağır anemi
	Kardiyovasküler kollaps	Sepsis, şok

HİE'ye sebep olan antepartum risk faktörleri arasında en sık karşılaşılan durumlar; maternal diyabet, preeklampsi/eklampsi, intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ve çoğul gebeliktir. Bir çalışmada diyabetik anne bebeklerinin %27'sinde perinatal asfiksi görülmüş, bu durum diyabetik vaskülopati ve plasental vasküler yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir (28). Bir başka çalışmada HİE hastalarının %16'sında İUBG saptanmıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, İUBG'si olanlarda HİE'nin tek sebebinin plasental yetmezlik olmadığını, aynı zamanda kalp ve karaciğer yetmezliği, beyindeki glukoz rezervlerinin azalması gibi faktörlerin de etkili olduğunu göstermiştir (29). Maternal hipotiroidi de HİE için risk faktörü olarak görülmektedir, ancak patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Prospektif bir çalışmada, hipotiroidi öyküsü olan annelerin bebeklerinde HİE riskinin arttığı bulunmuştur (30).

İntrapartum sebepler HİE'de en sık karşılaşılan risk faktörlerini içerir. Bu grupta plasenta previa, kord prolapsusu, prezentasyon bozukluklarına bağlı olarak uzun süren ve/veya vakum/forseps gibi müdahale gerektiren zor doğumlar bulunmaktadır. Nelson ve ark. (2012) çalışmasında gebelik yaşı ≥ 36 hafta olan ve HİE için tanımlanan nöbet geçirme, stupor/koma tablosu, 5. dakika Apgar skorunun 3'ten küçük olması, hipotermi tedavisi alma kriterlerinden birini veya daha fazlasını karşılayan 4165 hasta incelenmiş ve bu hastaların %56'sında intrapartum bir sebep olduğu görülmüştür (30).

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Çocuk ve erişkinde hipoksi kısa sürede önemli beyin hasarına yol açmasına karşın yenidoğanlarda durum daha farklı seyreder. Yenidoğan beyni hipoksiye daha fazla direnç gösterir ve hasar gelişme süreci uzar (16). Yapılan deneysel çalışmalar, parsiyel oksijen basıncı (pO_2) 15 mmHg altına düştüğünde dahi kardiyovasküler sistem fonksiyonlarının en az bir saat devam ettiğini göstermiştir (31). Perinatal asfiksi patofizyolojisindeki primer olay, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıdır. Sonuç olarak oksijen

(O₂) ve karbondioksit (CO₂) değişimi bozulmakta ve arteryal hipoksemi, hiperkapni ve asidoz gelişmektedir (32).

Asfiksiye verilen ilk yanıt, kardiyak outputu ve dolayısıyla tüm organlara giden kan akımını artırmaktır. Ancak hipoksi ağır düzeyde ise adrenerjik sistem etkisi ile periferdeki vasküler direnç artırılıp akciğer, barsak, karaciğer, böbrek, dalak, kemik ve kaslara giden kan miktarı azaltılırken beyin, kalp ve adrenallerdeki vasküler direnç azaltılarak kanın öncelikle hayati organlara gönderilmesi (redistribüsyon) sağlanır. Kısa süreli hipoksilerde bu mekanizma sayesinde doku ve organ hasarı engellenebilir; fakat olay uzun süreli ve ciddi boyutta ise koruma mekanizmaları yetersiz kalır. Bu dönem içerisinde etkili bir resüsitasyon uygulanmazsa bu organlarda ciddi hasarlar ortaya çıkabilir (33, 34).

Normal beyinde serebral perfüzyonun azalması, arteriollerin hızla dilate olmasıyla kompanse edilir. NO vasküler endoteldeki Ca bağımlı K kanalı üzerinden vazodilatasyon yaparken, endotelin I ve prostanooidler ise vazokonstrüksiyonda rol oynar (34).

Sistemik kan basıncındaki değişmelere rağmen serebral kan akımının korunduğu mekanizma 'otoregülasyon' olarak adlandırılır. Uzamış bir hipoksik olayda ortaya çıkan hiperkarbi ve hipoglisemi ile birlikte otoregülasyon olumsuz etkilenir, hemostatik denge bozulur, sistemik hipotansiyon ve serebral kan akımında azalma meydana gelir (27, 34, 35).

Hipoksik iskemik hasarın neden olduğu neonatal ensefalopati iki ana evrede gerçekleşir. İlk evre, hipoksik hasar sırasında veya kısa süre sonra ortaya çıkan ve nekrotik hücrelerin ölümü ile seyreden 'primer enerji yetmezliği' evresidir. Hasardan 6-48 saat sonra görülen ikinci evrede ise apoptozis ile gecikmiş nöron ölümünün izlendiği 'sekonder enerji yetmezliği' gerçekleşir (34).

Primer enerji yetmezliği evresinde yenidoğan beyni hipoksik etkilerden korunmak ve normal fonksiyonların idamesini sağlayabilmek için anaerobik metabolizmayı kullanır. Bunun doğal bir sonucu olarak ATP düzeyi hızla azalır, laktik asit artar ve metabolik asidoz meydana gelir. Na-K pompası gibi enerji bağımlı iyon pompalarının etkinliği azalacağı için beyin hücrelerinde sodyum, kalsiyum ve su birikiminin görüldüğü 'sitotoksik ödem' tablosu ortaya çıkar (34, 36).

Primer enerji yetmezliği evresinde nöron ölümüne neden olan mekanizmalar şunlardır (34):

1. Hücrenel enerji yetmezliği
2. Hücre içinde kalsiyum birikimi
3. Eksitotoksisite
4. Serbest radikal hasarı

Hipoksik iskemik olayın ilk evresinden sonra, serebral dolaşım ve oksijenizasyonun düzelmesine (reperfüzyon) bağlı olarak oksidatif stres, sitotoksik ödem ve eksitator aminoasitlerin birikiminin neden olduğu hipoksi ilişkili patolojiler, yaklaşık 30-60 dakika süren kısmi bir düzelme gösterir. Bu dönem 'latent faz' olarak adlandırılır (26).

Sekonder enerji yetmezliği evresinde, primer fazın ardından sağ kalan nöronların bir kısmı saatler veya günler sonra gerçekleşecek bir ölüm periyoduna girer. Serebral perfüzyon ve oksijenizasyon normal haline dönse de hipoksi nedeniyle hasar gören hücrelerde bu sefer serbest oksijen radikallerinin yol açtığı 'reperfüzyon zedelenmesi' veya 'nöronal zedelenmenin gecikmiş fazı' adı verilen durum meydana gelir. Hasarın bu dönemi 6-24 saatte başlayıp 24-48 saate kadar devam ederken, nöronal ve glial hücre ölümleri görülür. Reperfüzyonu takiben yavaş hücre ölümüne yol açan biyokimyasal süreçler oldukça karışiktır. Oksijen kaynağı azalan beyin kendini korumak amacı ile metabolik hızını ve ısını düşürmeye çalışır, bunun için de gama amino butirik asit (GABA), glisin ve glutamat gibi nörotransmitterleri salgılamaya başlar (37).

Hipoksik iskemik ensefalopatideki önemli hasar mekanizmalarından bir tanesi de eksitotoksisitedir. Glutamat pek çok nöronal ve glial hücrede reseptörü bulunan dominant eksitator nörotransmitterdir (38). Görme, işitme, öğrenme ve hafıza gibi birçok fonksiyona aracılık eder (39). Postsinaptik membran içinde iyonotropik ve metabotropik olmak üzere iki çeşit glutamat reseptörü vardır. İyonotropik reseptörler de kendi içinde N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kâinat reseptörleri olmak üzere üçe ayrılır. İyonotropik reseptörler eksitator etki yaparken, metabotropik reseptörler hem eksitator hem de inhibitör etki yapar. Glutamatın oluşturduğu nörotoksisite için eksitotoksik ve oksidatif olmak üzere iki yolak bildirilmiştir. Eksitotoksik yolaktaki etkiler, NMDA

reseptörünün aktivasyonuna bağı olarak kalsiyum iyonunun yüksek konsantrasyonda hücre içine girişine yol açar. Oksidatif yolak ise glutamat-sistin antiport sistemini bozarak glutasyon seviyelerini azaltır ve nörotoksik olan aşırı reaktif oksijen oluşumuna yol açar. Hücre içi kalsiyumun aşırı artışıyla ATPaz, fosfolipaz, proteaz, endonükleaz gibi birçok enzim sistemi aktive olur. Bu da geri dönüşümsüz nöronal hasara yol açar (40, 41).

Glutamat reseptörlerinin dağılımı, nöronal harabiyetin en önemli belirleyicisidir. Hipoksik iskemik hasarın anatomisi bu reseptörlerin anatomisine benzer. Hasarın yeri ve derecesi, glutamat sinapslarının yoğunluğu ile ilişkilidir. Bunların bölgesel olarak bazal gangliyonlarda ve talamusta daha çok bulunduğu, hipoksik iskemik hasar durumunda hem deneysel hayvan modellerinde hem de insanlarda bu bölgelerin daha çok etkilendiği bilinmektedir. Beyinde oluşan toplam hasarın büyüklüğü ve yaygınlığı, ilk zedelenmenin ve reperfüzyon zedelenmesinin şiddetine bağlıdır (42).

Sekonder enerji yetmezliği evresinde nöron ölümüne neden olan mekanizmalar şunlardır (42):

1. Hücresel enerji yetmezliğinin devam etmesi
2. Hücre içinde kalsiyum birikiminin devam etmesi
3. Eksitotoksisitenin devam etmesi
4. Kaspaz proteinlerinin aktivasyonu
5. İnflamatuar yanıt aktivasyonu
6. Mikroglial sitotoksik aktivite
7. Apoptozis

2.6. NÖROPATOLOJİ

Asfiksiye bağı nöronal hasar sonrası ortaya çıkacak nöropatolojik özellikler, yenidoğanın gebelik yaşı ile yakından ilişkilidir. Gebelik yaşı 36 hafta ve üzerinde olanlarda serebral korteks ve subkortikal gri madde etkilenirken, gebelik yaşı 36 haftadan küçük olanlarda periventriküler beyaz madde yapılarındaki etkiler daha belirgindir (28, 43).

Term yenidoğanda görülen lezyonlar şunlardır (28):

1. Selektif nöronal nekroz

2. Parasagittal serebral hasar
3. Status marmoratus
4. Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

Preterm yenidoğanda görülen lezyonlar şunlardır (28):

1. Periventriküler lökomalazi
2. Periventriküler hemorajik lezyon
3. Selektif nöronal nekroz
4. Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

2.6.1. Term Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik Korelasyon

2.6.1.1. Selektif Nöronal Nekroz

Asfiksiye bağlı nöronal hasarın en sık karşılaşılan tipidir. Hem term hem de pretermelerde görülebilir. Nöropatolojik görünüm nöron ve astrosit kaybı şeklindedir. Serebral ve serebellar korteks, talamus, beyin sapı ve ön boynuz hücrelerinde görülür. Serebral korteks ve talamustaki lezyonlar bilinç düzeyinde azalma; serebral korteks, diensefalon ve orta beyin yapılarındaki lezyonlar konvülziyon; serebellar korteks ve spinal korddaki lezyonlar kas tonusu ve koordinasyon bozuklukları; beyin sapındaki lezyonlar ise ekstraoküler kas bozuklukları, görme kaybı, solunum ve emme-yutma problemleri şeklinde kliniğe yansır (27, 28, 44).

2.6.1.2. Parasagittal Serebral Hasar

Term yenidoğanlarda sıklıkla karşılaşılan lezyonlardan biridir. Nöropatolojik görünümü iyi diferansiye olmuş (kortikal nöronlar, purkinje hücreleri gibi) hücrelerin ölümü şeklindedir. Ön, orta ve arka serebral arterler tarafından beslenen serebral korteksin parasagittal bölgesinde ve subkortikal beyaz maddede görülür. Genellikle sistolik kan basıncındaki ani düşüş sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla bilateral ve simetrikdir. Üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere proksimal güçsüzlük ve hipotoni şeklinde kliniğe yansır. Ölümle sonuçlanma ihtimali yüksektir (27, 28, 44).

2.6.1.3. Status Marmoratus

Nadir rastlanan bir nekroz tipidir. Nöropatolojik görünümü nöron kaybı, kapiller proliferasyon ve hipermyelinizasyon şeklindedir. Bazal ganglia ve talamusta görülür. Makroskopik olarak damarlı mermer görüntüsüne benzetildiğinden bu isim verilmiştir. Sık karşılaşılan bir durum olmadığı için kliniği çok iyi bilinmemekle beraber

entellektüel bozukluk, koreoatetoz, distoni ve tremorlara sebep olabilmektedir (27, 28, 44).

2.6.1.4. Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz

Serebral infarkt, hidrosefali, poreensefali ve multikistik ensefalomalazi bu grupta değerlendirilir. En sık görülen şekli serebral infarktlardır. Tromboemboli ve kortikal venöz trombozlarla bağlı fokal vasküler tıkanmalar sonucu gelişir. Term yenidoğanlarda sıklıkla orta serebral arterin beslediği bölgelerde yaygın infarktlar ve bunlara bağlı kistik kavitasyonlar ile karakterizedir. Genellikle tek taraflıdır. Klinik olarak asemptomatik seyredediği gibi fokal konvülsiyonlara ve hemipareziye sebep olabilir. Uzun dönemde, orta serebral arter etkilenmesiyle ilişkili olarak üst ekstremitelerde güçsüzlük daha belirgin hale gelir (27, 28, 44).

2.6.2. Preterm Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik Korelasyon

2.6.2.1. Periventriküler Lökomalazi

Preterm bebeklerde sık görülen lezyonlardan biridir. Periventriküler beyaz cevher, pretermelerde serebral arterler tarafından en fazla beslenen bölge olduğu için bu bölgede koagülasyon nekrozu ve infarkt tespit edilebilir. İnfarkt alanı içinde %25 sıklıkla kanama oluşur ve bu durum ciddi intraventriküler kanamaya (İVK) yol açar. Lezyon boyutlarına göre periventriküler lökomalazi (PVL) ilişkili patolojik sonuçlar değişkenlik gösterir. Hafif olgularda ventriküler dilatasyon, şiddetli olgularda ise multikistik ensefalomalazi görülebilir. Klinik olarak kısa dönemde alt ekstremitelerde kas gücünde azalma tespit edilebilirken, uzun dönemde klasik olarak alt ekstremitelerde spastik dipleji veya nadiren kuadripleji gelişir. Ağır lezyonlarda üst ekstremitelerde de kuvvet kaybı ve buna ek olarak entellektüel bozukluk, optik sinir tutulumuna bağlı görme bozuklukları izlenebilir (27).

2.6.2.2. Periventriküler Hemorajik Lezyon

Preterm yenidoğanlarda İVK sonrası periventriküler bölgede parankim hasarı oluşmasıdır. Genellikle lateral ventrikülün lateral veya dorsal kısmında tek taraflı olarak ortaya çıkar. Lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak epilepsi, mental bozukluk, hemiparezi veya kuadripleji şeklinde kliniğe yansır (27).

2.6.2.3. Selektif Nöronal Nekroz

Term yenidoğanlardan farklı olarak pretermelerde yoğunlukla spinal kord etkilenir. Ayrıca hipokampus, ventral pons, inferior ulnar nükleus ve serebellumda da bazen bu tip bir nekroza rastlanabilir. Bilinç düzeyinde azalma, konvülsiyon, primitif reflekslerde bozukluk ve tutulum yerine göre beyin sapı fonksiyonlarında anormallik ile seyreder (27, 28).

2.6.2.4. Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz

Pretermelerde oldukça nadir görülür. Çok sayıda küçük damarın tıkanmasıyla ufak boyutlarda ve düzensiz infarkt alanları oluşur ve bunlar sıklıkla multikistik ensefalomalaziye yol açabilecek kontraksiyonlarla sonlanır. Fokal konvülsiyonlara sebep olabilir (27, 28).

2.7. KLİNİK

Perinatal asfiksünün önemli bir sonucunun HİE tablosu olması nedeniyle nörolojik bulguların değerlendirilmesi son derece önemlidir. Term yenidoğanlarda iyi bir nörolojik muayene sayesinde serebral hasarın şiddeti tahmin edilebilirken, preterm yenidoğanlarda bu oldukça zordur.

Hipoksik olayın ardından postnatal ilk saatlerde genellikle her iki serebral hemisferi de ilgilendiren bulgular görülür. Hafif etkilenen hastalarda hipertoni, ağır etkilenen hastalarda ise hipotoni ön plandadır. Periyodik solunum, apne, hipoventilasyon gibi solunum düzensizlikleri ortaya çıkabilir. Işık refleksi ve okülomotor refleks genellikle normaldir (28, 45).

Hastaların %50-60'ında postnatal 6 ila 12. saatler arasında nöbet gelişir. Bunların yaklaşık %25'inde nöbetle karışan 'jitteriness' görüldüğü için nöbetlerin tanınması zordur. Ayrıca huzursuzluk ve beslenme problemleri gözlenebilir (46).

Postnatal 12 ila 24. saatler arasında bilinç düzeyi değişkenlik gösterir. Hafif evre olarak değerlendirilen hastalar hiperalert durumdayken, ağır evrede stupor veya koma görülebilir. Bu dönem içinde hafif HİE orta HİE'ye, orta HİE ise ağır HİE'ye ilerleyebilir. Nöbetlerin %15-20'si bu dönemde başlarken hastaların yaklaşık %50'sinde apne ortaya çıkar (28, 47, 48).

Yirmidört ila 72. saatler arasında hafif HİE'li hastaların kliniğinde iyileşme izlenirken, ağır evredeki hastaların durumu beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının giderek bozulmasına bağlı olarak genellikle daha da kötüleşir ve stupor/koma

tablolarının derinleştığı görülür. Solunum yetmezliği, beyin sapı reflekslerinde bozulma ve nöbetlerde artış meydana gelebilir (28).

İlk 72 saatin ardından hayatta kalan hastalar genellikle birkaç gün ile birkaç hafta içerisinde iyileşir. Ancak orta ve ağır HİE'li hastalarda emme/yutma fonksiyonlarında bozukluk, beslenme problemleri, hipotoni ya da hipertoni gibi nörolojik defisitler kalıcı olabilir (28).

HİE hastalarında klinik bulguların standardize edilmiş şekilde değerlendirilmesi; evreleme, nöroprotektif tedaviye uygunluğun belirlenmesi, prognoz tayini gibi durumlar için büyük önem arz etmektedir. Bu sebeple geçmişten günümüze birtakım skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinden ilki, 1976 yılında 21 term bebeğin postnatal ilk birkaç hafta içindeki seri muayenelerine dayanarak Sarnat tarafından geliştirilmiştir. Hastalık üç evrede değerlendirilmiş, bu evreler belirlenirken muayene ve EEG'den yararlanılmıştır. Daha sonraki dönemlerde bu skorlama sisteminden EEG şartı çıkarılarak bugün kullanılan modifiye Sarnat sınıflandırması oluşturulmuştur. Hangi sütundaki semptomlar yoğunlukta ise hasta o evre olarak değerlendirilir (7). Modifiye Sarnat sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Modifiye Sarnat Sınıflandırması (7, 49)

BULGU	HAFİF	ORTA	AĞIR
Bilinç Düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Kas Tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon Refleksleri	Hiperaktif	Hiperaktif	Alnamaz
Miyoklonus	Var	Var	Yok
Moro Refleksi	Canlı	Zayıf	Alnamaz
Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Anizokorik
Nöbetler	Yok	Sık	Desebrasyon

HİE evrelemesi için kullanılan bir diğer skorlama sistemi ise 1997'de geliştirilen Thompson Skorlama sistemidir. Kolay uygulanabilir olup EEG gerektirmemektedir.

Yedi puan ve üstü alan hastalar orta/ağır HİE olarak değerlendirilir (50). Thompson Skorlama sistemi Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Thompson Skorlama Sistemi (49, 50)

BULGU	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN
Tonus	Normal	Hipertonik	Hipotonik	Flask
Bilinç	Normal	Hiperalert	Letarjik	Komatöz
Nöbet	Yok	<3/gün	>2/gün	
Postür	Normal	Yumruk yapma	Distal fleksiyon	Deserebre
Moro	Normal	Parsiyel	Yok	
İç Çekme	Normal	Zayıf	Yok	
Emme	Normal	Zayıf	Yok	
Solunum	Normal	Hiperventilasyon	Apne	Solunum desteği
Fontanel	Normal	Gergin	Bombe	

Perinatal asfiksi, hipoksemi ve iskemiye bağlı olarak santral sinir sistemi dışında da çeşitli bulguların ortaya çıkmasına sebep olabilir (51). Olguların üçte ikisinde beynin yanı sıra en az iki organ daha etkilenmiştir (50). Ağır perinatal asfiksili hastalar ile yapılan bir derlemede hastaların %62'sinde merkezi sinir sistemi tutulumu meydana gelmiş, yaklaşık %55'inde organ hasarı kanıtı görülmemiş, %16'sında ise tutulumun sadece merkezi sinir sistemi ile sınırlı kaldığı saptanmıştır. Sistemik organ etkilenme

sıklığı sırasıyla hepatik, pulmoner, renal ve kardiyak olarak belirlenmiştir. Bir otopsi serisinde ise sistemik organ hasarları arasında en sık kardiyak tutulum görülmüştür (51). Perinatal asfiksinin santral sinir sistemi dışı etkileri Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. Perinatal Asfiksinin Santral Sinir Sistemi Dışı Etkileri (51. kaynaktan alınıp düzenlenmiştir)

Solunum Sistemi	<ul style="list-style-type: none">• • Respiratuvar distres sendromu• Pulmoner hipertansiyon• Pulmoner hemoraji• Mekonyum aspirasyon sendromu
Kardiyovasküler Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Konjestif kalp yetmezliği<ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon• Ritim bozukluğu• Kardiyojenik şok
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Nekrotizan enterokolit• Hepatik disfonksiyon
Genitoüriner Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Akut böbrek yetmezliği• Renal ven trombozu• Kortikal/tübüler/medüller nekroz
Hematolojik Sistem	<ul style="list-style-type: none">• • Dissemine intravasküler koagülasyon• Trombositopeni• Polisitemi• Beyaz küre hücrelerinde sola kayma
Endokrin Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Uygunsuz ADH salınımı• Adrenal yetmezlik• Pankreatik yetmezlik
Metabolik Etkiler	<ul style="list-style-type: none">• • Metabolik asidoz• Hipoglisemi• Hipokalsemi

- Hiponatremi
- Hiperamonyemi

ADH: anti-diüretik hormon

2.8. TANI

Tanı, temel olarak ayrıntılı öykü alma ve nörolojik muayeneye dayanır.

Maternal ve neonatal göstergeler detaylı şekilde değerlendirilir. Tanıda altın standart, yenidoğanın erken dönemde yapılan nörolojik muayenesidir (28).

2.8.1. Maternal Göstergeler

2.8.1.1. Anamnez

Ayrıntılı maternal öykü ile ilaç kullanımı, geçirilmiş enfeksiyonlar, tiroid hastalıkları, düşük gibi konular sorgulanmalı; aile öyküsü ile de tromboembolik hastalıklar, epilepsi gibi neonatal ensefalopatiye sebep olabilecek HİE dışı durumlar varsa tespit edilmelidir.

2.8.1.2. Fetal Kalp Hızı Paternleri

Fetal kalp hızı (FKH) paternlerinin her daim özgül olmadığı ve yalancı pozitiflik oranlarının göz ardı edilemeyeceği bilinse de bazı durumlar uteroplasental yetersizlik ve fetal stresin antepartum göstergesi olabilir. Akut asfiksi paterninde reaktif FKH sonrası uzun süreli deselerasyon ani katastrofik olayı düşündürür. İntrapartum asfiksi paterninde ise doğum eylemi sırasında nonreaktif hale gelen reaktif FKH, bazal FKH'de yükselme ve tekrarlayan geç deselerasyonlarla birlikte. Başvurudan doğuma kadar sabit bir bazal hızla beraber persistan nonreaktif FKH ise önceden yaşanmış bir nörolojik hasarı düşündürür ve bu tabloya sıklıkla fetal hareketlerde azalma, oligohidramniyoz veya anormal fetal pulmoner damarlanma gibi durumlar eşlik eder (52, 53).

2.8.1.3. Plasenta Patolojileri

Umbilikal kord ilişkili patolojik lezyonlar fetal vasküler beslenmenin bozulmuş olabileceğini ya da fetal trombotik vaskülopatiler genetik bir koagülopatiyi gösterebilirken, koryoamniyonit de neonatal ensefalopati için enfeksiyöz bir neden olarak karşımıza çıkabilir.

2.8.1.4. Umbilikal Kord Kan Gazı

Umbilikal arterden alınan kan gazında pH <7,0 ve BA ≤-12 mmol/L saptanması fetal metabolik asidozu işaret eder. Neonatal morbidite, umbilikal arter pH'ı 7,0 değerinin altına düşükçe artar (26).

2.8.2. Neonatal Göstergeler

2.8.2.1. Apgar Skoru

İlk kez 1952 yılında Dr. Virginia Apgar tarafından tanımlanmıştır. Doğum odasında yenidoğanın klinik durumunu değerlendirmeyi sağlayan pratik bir yöntemdir. Sırasıyla Türkçe ve İngilizce ifadeleriyle beş parametreye dayanır: Cilt görünümü (*appearance*), nabız (*pulse*), yüz buruşturma (*grimace*), aktivite (*activity*) ve solunum (*respiration*). Bu başlıklar APGAR olarak kısaltılmıştır ve hasta bu fizik muayene bulgularına göre 1 ve 5. dakikalarda (5. dakika skoru ≤7 ise ayrıca 10 ve 20. dakikalarda) değerlendirilir. Her parametre için verilen puanlar toplanır. Toplamda 810 puan bebeğin durumunun iyi olduğunu, 5-7 puan orta şiddette asfiksi şüphesi bulunduğunu, 0-4 puan ise bebeğin çok ağır durumda olduğunu ve ağır asfiksi şüphesi bulunduğunu gösterir (54). Apgar skoru Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Apgar Skoru (54)

KLİNİK DEĞERLENDİRME	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN
Cilt görünümü (<i>Appearance</i>)	Soluk, tüm vücut siyanoze	Ekstremiteler siyanotik, gövde pembe	Ekstremiteler ve gövde pembe
Nabız (<i>Pulse</i>)	Kalp sesi yok	<100/dk	>100/dk
Yüz buruşturma (<i>Grimace</i>)	Tepkisiz	Hafif mimik şeklinde	Öksürük, ağlama
Aktivite (<i>Activity</i>)	Hipotonik	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Hareketli, ekstremitelerde tam fleksiyon

Solunum (Respiration)	Yok	Düzensiz, yüzeysel	Düzenli, kuvvetli
----------------------------------	-----	-----------------------	-------------------

Apgar skoru ile yenidoğanın canlandırmaya ne kadar gereksinim duyduğu ve yapılan canlandırma işlemlerine nasıl yanıt verdiği hakkında tutarlı ve doğru bilgi edinilebilir. Ancak, Apgar skorunu 1. dakikaya kadar belirlemek mümkün olmadığı için canlandırmaya başlama konusunda tek belirleyici olarak kullanılamaz. Bebeğin ilk değerlendirilmesinde solunum aktivitesi, kalp hızı ve deri rengi canlandırma işlemi için esas yol göstericiler olmalıdır; nitekim canlandırma işlemine başlamak için 1. dakikaya kadar beklenmesi asfiktik doğan bebekte kalıcı hasar olasılığını artırır (55).

Beşinci dakikadaki Apgar skoru 1. dakikaya göre daha anlamlı olup 5. dakika skoru 0-3 olanlarda, 7-10 olanlara göre serebral palsi gelişme riski 81 kat, neonatal ölüm riski ise 386 kat artar (56). Fakat bunun aksine, serebral palsili çocukların %75'inin 5. dakika Apgar skorunun normal olduğu da bilinmektedir (26). Öte yandan, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) verilerine göre 5. dakikada Apgar skorunun düşük olmasının mortalite ile ilişkili olabileceği, ancak asfiksünün kesin belirteci olmadığı sonucuna varılmıştır. Prematürite, annenin aldığı Mg sülfat ya da analjezik ilaçlar, doğumda kullanılan anestezipler, spinal kord travması, enfeksiyonlar, hipovolemi gibi durumlar da fetal hipoksi olmaksızın düşük Apgar skoruna neden olabilir (57, 58).

2.8.2.2. Nörolojik Muayene

HİE'ye eşlik edebilecek nörolojik bulguların tanınması; iskemik hasarın varlığı, yeri ve kapsamı hakkında önemli bilgiler verebilir. Nörolojik muayenede standardizasyon modifiye Sarnat sınıflandırması (Bkz. Tablo 2) ve Thompson Skorlaması (Bkz. Tablo 3) ile sağlanır. Sarnat'a göre yapılan değerlendirmede evreleme özetle şu şekildedir (7):

- **Evre 1 (Hafif):** Normal kas tonusu, aşırı uyanıklık, zayıf emme, zayıf Moro refleksi ve midriyazis görülür. Nöbet gözlenmez.
- **Evre 2 (Orta):** Hafif hipotoni, uykuya eğilim veya letarji, zayıf emme, zayıf Moro refleksi, miyozis ve fokal veya multifokal nöbetler görülür.
- **Evre 3 (Ağır):** Flask kas tonusu, stupor, emmeme, Moro refleksi yokluğu ve ışık refleksinde zayıflık görülür.

2.8.2.3. Metabolik Parametreler (Laboratuvar Testleri)

İlk gelişte tam kan sayımı, periferik yayma, kan kültürü, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak enzimler, koagülasyon paneli ve kan gazlarına bakılmalı, gerektikçe tekrar edilmelidir. Takipte sistem bazlı değerlendirmeler yaparak olası problemlere karşı dikkatli olunmalıdır (28):

- **Renal:** Kreatinin ve kan üre azotu (BUN) artışı, hematüri, idrarda laktat / kreatinin artışı perinatal asfiksiye bağlı akut renal yetmezlik için uyarıcıdır. Ayrıca bu hastalarda doğumdan sonra beta-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, myoglobulin gibi tübüler proteinlerde artış da görülebilir. Bunların dışında tüm çekirdekli hücrelerde bulunan, glomerülden süzülen ve plasentayı geçemeyen bir molekül olan sistatinC'nin idrardaki düzeyi böbrek hasarını göstermede faydalı olabilir (59, 60).
- **Kardiyovasküler:** Ekokardiyografide hastaların %25'inde ventriküler fonksiyon bozukluğu, elektrokardiyografide ST çökmesi ve T negatifliği, telekardiyografide kardiyomegali görülebilir. Bunların dışında serum kreatin fosfokinaz MB (CK-MB) izoenzim artışı saptanır.
- **Pulmoner:** Bazı olguların akciğer grafisinde mekonyum aspirasyon pnömonisi, pulmoner venöz konjesyon görünümü, respiratuar distress sendromu (RDS) bulguları bulunabilir.
- **Gastrointestinal:** Serum transaminaz seviyelerinde artış, kanama testlerinde uzama, gaitada redükta madde pozitifliği görülebilir.
- **Kas ve yumuşak doku:** Serum kreatin fosfokinaz MM (CK-MM) izoenzim artışı saptanabilir.
- **Hematolojik:** Pıhtılaşma faktörlerinde azalma, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişebilir.
- **Metabolik:** Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, serum ve idrar ürik asit düzeylerinde artış bulunabilir.
- **Diğer biyokimyasal bulgular:** Glial Fibriller Asidik Protein ve Ubiquitin Karboksil Terminal Hidrolaz L1 nöron ve astrositlerde bulunan ve HİE hastalarında beyin hasarına bağlı olarak kord kanında düzeyleri artan biyobelirteçlerdir (61). Nöronal hasarın bir diğer göstergesi de astroglial

hücrelerde sentezlenen protein S100-B'dir (62). Nöron spesifik enolaz (NSE) santral ve periferel sinir sisteminde bulunan ve beyin hasarı ile beyin-omurilik sıvısı (BOS) düzeyi artan bir başka maddedir (63). İnterlökin-6 (IL-6) beyin hasarı durumunda artar ama spesifik değildir. Kreatin fosfokinaz BB (CK-BB) izoenzimi astrosit ve nöronlarda bulunan, HİE'de artan ve orta/ağır evre HİE'de hafif evrelere göre daha çok yükselen bir başka biyobelirteçtir (64).

2.8.2.4. Lomber Ponksiyon

Perinatal asfiksili tüm yenidoğanlara lomber ponksiyon (LP) yapılması önerilmektedir. İntrakranial basınç artışı, kanama veya menenjit gibi asfiksi tablosunu taklit edebilecek durumların ayırıcı tanısı için gereklidir (28).

2.8.2.5. Amplitüd Entegre Elektroensefalografi

Hasta başı bir serebral fonksiyon monitörü kullanılarak bipariyetal elektrodlardan elde edilen tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydı sağlanır. Bu yöntemin konvansiyonel EEG'ye göre avantajı, yorumlamak için ileri eğitim gerektirmemesidir. Hem tanısallık hem de prognostik önemi vardır. Normal bir aEEG kaydı iyi prognoz belirtisi olarak değerlendirilirken, aEEG zemin aktivitesindeki bozukluklar hem term hem de preterm bebekler için nörolojik sekel riskini ortaya çıkarır. İlk 6 saat içinde kayda alınan aEEG'nin prognostik önemi nörolojik muayeneden üstün olup aEEG ve nörolojik muayene birlikte değerlendirildiğinde spesifite %94 gibi yüksek değerlere ulaşır (65).

HİE'de görülen nöbetler bazen tanınmamakta, bazen de nöbet olmayan durumlar nöbet gibi değerlendirilebilmektedir. Yirmidört yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada toplam 61 nöbet izlenmiş, bunların %55'i orolingual ya da oküler tipte, tanınması zor nöbetler olarak kayda geçmiştir (66). Bir başka çalışmada ise 177 noniktal olayın %78'inin klinik olarak nöbet zannedildiği saptanmıştır (67).

HİE hastalarında aEEG'de görülen ilk değişiklik genellikle voltaj supresyonu ile delta ve teta dalga frekanslarında yavaşlamadır. Sonrasında periyodik patern ve fokal veya multifokal keskin dalgalar ortaya çıkar. Ardından burst supresyon ve daha derin voltaj supresyonu görülür. Son olarak da izoelektrik hat oluşur. HİE'de izlenen aEEG paternleri aşağıda özetlenmiştir (49):

- **Sürekli normal voltaj:** Alt amplitüdün 7-10 μV ve üst amplitüdün 10-25 μV olduğu sürekli aktivitedir.
- **Sürekli olmayan normal voltaj:** Alt amplitüdün her zaman 5 μV altında ve üst amplitüdün 10 μV üzerinde olduğu sürekli olmayan zemindir.
- **Burst supresyon:** Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 μV civarında seyrettiği ve >25 μV amplitüdü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemindir.
- **Düşük voltaj:** Sürekli çok düşük voltajın (5 μV civarında veya altında) olduğu zemindir.
- **Aktivitenin olmadığı düz çizgi:** 5 μV altındaki izoelektrik zemindir.

2.8.2.6. Nörogörüntüleme

2.8.2.6.1. Transfontanel Ultrasonografi

Düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle transfontanel ultrasonografi (USG), PA değerlendirmesinde tercih edilen bir yöntemdir. Bazal ganglion ve talamus lezyonları, beyin ödemi, PVL, fokal veya multifokal beyin hasarını gösterebilir (28). Anterior ve lateral ventrikül posterior boynuzlarındaki ekojenite artışları, kanama veya iskemi için uyarıcıdır. Fakat derin beyaz cevher hasarlarını ve küçük lezyonları saptamada güvenilirliği düşüktür (27).

2.8.2.6.2. Beyin Bilgisayarlı Tomografi

Prematürelde beynin su içeriği yüksek, miyelin içeriği düşük olduğu için beyaz ve gri cevher ayrımını bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapmak zordur ve bu hastalarda kranial MRG daha yararlıdır. Ayrıca BT'deki radyasyonun gelişmekte olan yenidoğan beynine zararı da açıktır. BT, akut intrakranial kanama ve kemik anormalliklerinin tespiti için yol gösterici olabilir. Tercih edilmek zorunda kalındığı takdirde BT'nin zamanlaması tanı için önemli olup 48. saatten sonra derin fokal iskemik infarktlar BT ile gösterilebilir (68).

2.8.2.6.3. Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme

Yenidoğanda asfiksiye bağlı nöronal hasarın saptanması için en iyi görüntüleme yöntemidir. USG veya BT ile genellikle germinal matriks kanamaları, PVL, hidrosefali gibi patolojik durumlar tespit edilebilirken, MRG beyin hasarı konusunda daha duyarlıdır (68). İskemik değişiklikleri en erken gösteren görüntüleme yöntemi ise

difüzyon ağırlıklı kranial MRG'dir (69-71). HİE'deki MRG bulguları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. HİE'de MRG Bulguları (68. kaynaktan alınıp düzenlenmiştir)

Konvansiyonel MRG Bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Beyaz ve/veya gri cevherde diferansiyon kaybı• Serebral kortikal yapılarda sinyal artışı• Talamus ve/veya bazal gangliada sinyal artışı• Parasagittal serebral kortekste sinyal artışı• Subkortikal beyaz cevherde sinyal artışı• Periventriküler beyaz cevherde sinyal artması ya da azalması• İnternal kapsülün arka bacağında sinyal azalması• Serebral vasküler dağılımda sinyal azalması
Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Hasarlı alanda difüzyon kaybı

HİE: hipoksik iskemik ensefalopati, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

HİE'de etkilenen alanlara göre asfiksi derecesi ılımlı ve orta etkilenme ile ağır etkilenme olarak ikiye ayrılır. Parasagittal alan tutulumu ılımlı ve orta dereceli etkilenmeyi; lateral talamus, posterior putamen, hipokampus ve kortikospinal traktus tutulumları ise ağır etkilenmeyi işaret eder. Beyin sapı lezyonları kardiyak ve solunumsal fonksiyonları bozacağı için genellikle yenidoğan döneminde ölümle sonuçlanır. Kortikal lezyonları olup sağ kalan hastalarda ise ilerleyen dönemlerde mental retardasyon ve serebral palsi görülür (28). Ensefalomalazi ve PVL kötü prognoz göstergesi olarak bilinmektedir (69). Öte yandan prognozu öngörmede hasarın ciddiyetinden ziyade tutulum paterni daha iyi bir yol göstericidir (26):

- **Watershed baskın patern:** Beyaz maddede bulunan vasküler yapıları içerir. Uzamış asfiksiden kaynaklanır ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir.
- **Talamus ve bazal ganglion baskın patern:** Derin gri çekirdekler ve perirolandik korteksi etkiler. Akut ağır asfiksi nedeniyle ortaya çıkar ve ciddi bilişsel ve motor geriliklerle ilişkilidir.

İlk günlerde lezyonlar hafif ya da MRG'de görülemeyecek kadar küçük olabilir. İlk haftadan sonra ise anjiogenez etkisi ile psödonormal olarak değerlendirilebilir. Bu sebeple ideal MRG zamanı 3-7. günler arasındadır (68).

2.8.2.6.4. Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Serebral metabolitlerin konsantrasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılır ve HİE'ye sekonder gelişen biyokimyasal değişikliklerle alakalı bilgi sağlar. Manyetik rezonans spektroskopide (MRS) yüksek N-asetilaspartat / kolin oranı ve düşük laktat / kolin oranı nörogelişimsel anlamda iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (26).

2.8.2.6.5. SPECT ve Technetium Scan

SPECT (*single-photon emission tomography*), serebral perfüzyonun ⁹⁹Tcheksametilprolipilenaminoksin ve I¹²³ iodoanfetamin ile bölgesel paternini tespit etmek için kullanılır. Bu yöntemle hasarlı alanlar azalan bölgesel perfüzyon ile işaretlenir. Technetium scan yönteminde ise ⁹⁹Tc-pertechnate hasarlı bölgeden kan beyin bariyerine geçer ve gama dedektörü ile kaydedilerek beyin hasarının kaba bir haritası elde edilir. Daha iyi topografik veriler elde edilmesini sağladığı için SPECT yerine tercih edilmektedir (68).

2.8.2.6.6. Uyarılmış Potansiyeller

Gözlerin standart ışıkla uyarılarak kayıt altına alınmasıyla 'görsel uyarılmış potansiyel' (*visual evoked potential* 'VEP'), periferik sinirlerin uyarılarak kayıt altına alınmasıyla 'somatosensöriyel uyarılmış potansiyel' (*somatosensory evoked potential* 'SEP'), sesli uyarıların kayıt altına alınmasıyla 'işitsel uyarılmış potansiyel' (*auditory evoked potential* 'AEP') elde edilir. Klinik uygulamada genellikle sesli uyarıların beyinsapı sinir yolları ve işitme siniri üzerinde oluşturduğu uyarılmış potansiyel yanıtları kayıt altına alındığı için bunlar 'beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeli' (*brainstem auditory evoked potential* 'BAEP' ya da *brainstem auditory evoked response audimetry* 'BERA') olarak adlandırılır. Bu uyarılmış potansiyeller perinatal asfiksinin tanı, izlem ve prognoz tayininde kullanılabilir (28).

2.8.3. HİE Tanı Kriterleri

Günümüzde, ACOG tarafından 2014 yılında yayınlanan ve Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi'nde de yer alan kriterler kullanılmaktadır (1). Bu tanı kriterleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. HİE Tanı Kriterleri (49)

Aşağıdaki bulguların ve/veya akut olayların eşlik etmesi;

- Apgar skorunun 5. ve 10. dakikada <5 olması
- Fetal umbilikal arter kan gazında pH <7 veya BA <-12 mmol/L olması
- MRG veya MRS’de HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi
- Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması

Akut peripartum olayın eşlik etmesi;

- Doğumda uterus rüptürü, ablasyo plasenta, kord prolapsusu, maternal hipotansiyon, amniyon sıvı embolisi, maternal hipoksemi, maternal kardiyovasküler kollaps, vasa previa veya fetomaternal kanama olması
- Görüntüleme tipik bulguların olması (derin gri cevherde zedelenmeler, kortikal hasar gibi)
- **Şu durumların olmaması:** Anormal fetal büyüme, maternal enfeksiyonlar, fetomaternal kanama, neonatal sepsis, kronik plasental lezyonlar

HİE: hipoksik iskemik ensefalopati, BA: baz açığı, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, MRS: manyetik rezonans spektroskopisi

2.9. AYIRICI TANI

HİE’li hastaların ayırıcı tanısında sepsis, menenjit, metabolik hastalıklar, konjenital anomaliler, konjenital kalp hastalıkları ve anneye uygulanan sedasyonlar akla gelmelidir.

2.10. TEDAVİ

HİE yönetiminde; hastalıktan korunma, prenatal ve peripartum olayların tanınması ve gerekli müdahalelerin yapılması, tüm sistemlerin uygun şekilde stabilizasyonunun sağlanması, nöbetlerin kontrol altına alınması, nöroprotektif tedaviye (terapötik hipotermi) uygun şekilde başlanması ve ek tedaviler açısından hastanın en iyi şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

2.10.1. Hipoksik İskemik Ensefalopatiden Korunma

Her hastalıkta olduğu gibi HİE’de de hastalıktan korunma esas amaçtır. Bu sebeple yüksek riskli gebeliğin tanınması ve iyi bir prenatal takip yapılması son derece

önemlidir. Asfiksi açısından tehdit altındaki fetüs için sezaryen, çoğu zaman kritik bir müdahale olmaktadır (28).

2.10.2. Hipoksik İskemik Ensefalopatinin Tanınması

HİE şüphesi bulunan hastalar HİE tanı kriterlerine uygun olarak değerlendirilmeli ve tanı geciktirilmemelidir. Kord kan gazının değerlendirilmesi, hastanın hızlı ve sistematik bir şekilde muayene edilmesi, muayene için standardize edilmiş Sarnat ve Thompson gibi skorlama sistemlerinin kullanılması, nöroprotektif tedavi için karar verilinceye kadar hipertermiden kaçınılması ve aEEG ile serebral aktivitenin kayıt altına alınması gereklidir (28).

2.10.3. Destekleyici Tedaviler

2.10.3.1. Yeterli Ventilasyonun Sağlanması

Doğum salonunda yeniden canlandırma işlemi uygulanması gerektiği takdirde bunun etkili şekilde başlatılıp sürdürülmesi ve HİE tanısı alan hastaların oksijen ve karbondioksit düzeylerinin takibi son derece önemlidir (68).

Destek tedavideki ilk basamak hipoksemiden kaçınmaktır, çünkü serebrovasküler otonöregülasyonun bozulmaması için oksijenizasyonun tam olması gereklidir. Hiperoksi ise serebral vazokonstriksiyon ile kan akımının azalmasına, oksidatif stresin artmasına, sonuçta iskemik hasarın büyümesine sebep olabilir (28).

Parsiyel karbondioksit basıncındaki (pCO_2) artış da hücre içi asidozu artırarak serebral otonöregülasyonun bozulmasına yol açar. Düşük olması durumunda ise hiperoksi tablosundaki gibi vazokonstriksiyon meydana gelir ve serebral kan akımı azalır. Bu yüzden pCO_2 'nin ideal aralıklarda tutulması nörogelişimsel sonucun daha iyi olmasına katkı sağlar (28).

2.10.3.2. Yeterli Perfüzyonun Sağlanması

Her hasta için gebelik yaşına ve doğum ağırlığına göre normal ortalama arteriyel basınçlar belirlenmeli ve takip buna göre yapılmalıdır. Hayati organların perfüzyonunun sağlanması için hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Sıvı tedavisi ile kan basıncı kontrolü sağlanamazsa dopamin veya dobutamin tedavileri düşünülmelidir (47). Sistemik hipertansiyon da intrakranial hemoraji riskini artıracığı için dikkatli

olunmalıdır. Ayrıca serebral perfüzyonun azalması, bradikardi ve apne ataklarına neden olabilir. Kalp tepe atımının 80 atım/dk'nın altına düşmesine izin verilmemelidir (68).

2.10.3.3. Yeterli Glüköz Seviyelerinin Sağlanması

Beyin, enerjisinin %98'ini glüközden karşılayan bir organdır. Hipoglisemi durumunda eksitator aminoasitler artar ve iskemik hasar büyür. Hiperglisemi ise beyindeki laktat düzeyinin yükselmesi, beyin ödeminin artması ve serebral otoregülasyonun bozulması ile sonuçlanır (28). Sonuç olarak, HİE nedeniyle takip edilen hastaların kan şekerleri yakından izlenmeli, parenteral beslenmedeki glüköz infüzyon hızları kan glüköz düzeyleri 72-145 mg/dl arasında seyredecek şekilde düzenlenmelidir (72).

2.10.3.4. Nöbetlerin Kontrolü

Nöbet sırasında beynin oksijen kullanımı beş katına çıkmakta ve intrakranial hemoraji riski artmaktadır. Ayrıca tekrarlayan veya uzun süreli nöbetlerin nörolojik hasara neden olduğu ya da var olan hasarı artırdığı da bilinmektedir. Bu sebeplerle HİE'de görülen nöbetlerin tedavisi hızlı ve etkin bir şekilde başlatılmalıdır (73). Prognoz üzerinde olumlu etkisini gösterecek yeterince çalışma olmadığı için HİE hastalarında profilaktik antiepileptik tedavi önerilmez ve nöbetler tıpkı diğer yenidoğan nöbetleri gibi tedavi edilir. Nöbete sebep olacak hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi bir sebep varsa öncelikle bu durumlar için tedavi verilir. Fenobarbital tercih edilecek ilk antiepileptik ilaçtır. Kontrol altına alınamayan nöbetlerde fenitoin, levitiresetam, midazolam gibi diğer antiepileptikler kullanılabilir (49). Hipotermimin nöroprotektif etkisini kuvvetlendirdiği düşünülen topiramet ile alakalı yapılan son çalışmalar ilacın etkili olduğunu ortaya koymuştur, ancak uzun dönem sonuçları için ileri çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir (74).

Hipotermimin antiepileptik etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada soğutulan hastaların soğutulmayan hastalardan daha az nöbet geçirdiği ve antiepileptik tedavi gereksinimlerinin daha az olduğu görülmüştür. HİE evresi ağır olsa da nöbet sayısının az olmasının daha iyi nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (75).

2.10.3.5. Beyin Ödeminin Kontrolü

Sıvı yüklenmesinden kaçınmak beyin ödemi tedavisindeki temel prensiptir. Yenidoğanın günlük sıvı ihtiyacı, idrar miktarı ve insensibl kayıpları karşılayacak şekilde ayarlanmalı; idrar miktarı ilk 24 saatte 0,5 cc/kg/saat, daha sonra ise 1 cc/kg/saat üzerinde olacak şekilde takip edilmelidir. Burada amaç uygunsuz ADH salınımından korunmaktır. Özellikle ilk üç gün içinde gelişmesi muhtemel bu durum için hastanın serum Na ve K düzeyleri ile idrar dansitesi yakından izlenmelidir (68).

2.10.3.6. Beslenme

Terapötik hipotermi uygulanan hastalarda metabolizmanın yavaşladığı ve barsak fonksiyonlarının azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle HİE için tedavi almakta olan hastalarda minimal enteral beslenme ve total parenteral nutrisyon önerilmektedir (68).

2.10.4. Nöroprotektif Tedaviler

2.10.4.1. Terapötik Hipotermi

Perinatal asfiksi tedavisinde hipotermimin yararlı olduğu ve nöronal hasarı azalttığı ilk kez 1955 yılında Westin ve ark. tarafından saptanmıştır (76). Daha sonra yapılan pek çok çalışma ile orta ve ağır evre HİE hastalarında yararı kanıtlanmış tek tedavi şeklinin TH olduğu sonucuna varılmıştır. Hafif evrede ise daha çok destek tedavisi kullanılmaktadır (77-79).

Radyant ısıtıcı ya da küvoz gibi cihazların kapatılarak hastanın vücut ısının düşürülmesine pasif hipotermi; soğutulmuş ve dondurulmuş kalıplar ya da soğuk jel pedleri gibi yardımcı ekipmanlarla hastanın vücut ısısının düşürülmesine ise aktif hipotermi denir. Aktif hipotermi selektif baş soğutma (CoolCap) veya tüm vücut soğutma şeklinde uygulanabilir. Toplam 25 merkezin katıldığı, 234 asfiktik bebeği kapsayan bir çalışmada selektif baş soğutma yapılan bebeklerde nörolojik sekel ve ölüm oranı %55, kontrol grupta ise %66 bulunmuştur (12). Ayrıca 16 merkezin katıldığı bir diğer çalışmada 208 orta ve ağır HİE'li hastaya tüm vücut soğutma uygulanmış, hipotermi uygulanan grupta nörolojik sekel %44 ve mortalite %24, kontrol grubunda ise nörolojik sekel %62 ve mortalite %73 oranında bulunmuştur (11).

2.10.4.1.1. Etki Mekanizması

Vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik azalma serebral metabolizma hızında %610'luk bir düşüşe neden olur, böylece beynin glükoz ve oksijen ihtiyacı azalır (80). TH de bu

mekanizma ile serebral metabolizmayı yavaşlatarak enerji tüketimini azaltır. Hücre dışında glutamat birikimi azalır, azot bileşiklerinde ve serbest oksijen radikallerinin aktivitesinde azalma sağlanır. İnflamatuar mekanizmaların baskılanması ile nötrofil infiltrasyonu önlenir. Proteaz aktivasyonu inhibe olur, kan beyin bariyeri korunur. Hücre içine iyon ve su girişini engelleyerek osmotik hücre ödemi engellenir. Nekrotik ve apopitotik süreçler baskılanır (28).

2.10.4.1.2. Tedavi Kriterleri

Pek çok büyük randomize kontrollü çalışmanın ışığında AAP tarafından belirlenen aşağıdaki kriterlere göre hipotermi tedavisine uygunluk kararı verilebilir (33, 49):

1. Gebelik yaşı ≥ 36 hafta ve postnatal 6 saatten küçük bebekler
2. Umbilikal arter kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan arteriyal kan gazında $\text{pH} \leq 7,00$ veya $\text{BA} \leq -16$ mmol/L olması
3. Onuncu dakika Apgar skoru < 5 veya devam eden resüsitasyon ihtiyacı
4. Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması

Bazı çalışmalar tedaviye başlama kriterlerinden biri olarak aEEG bulgularını da eklemektedir. Kan pH veya BA değeri uygun olmayan hastalara Apgar skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgularının saptanması durumunda da tedavi başlanması uygun görülmektedir (49).

Tedavi, sekonder enerji yetmezliği ve nöbet gibi olayların başlamasından önceki postnatal ilk 6 saat içerisinde başlar ve 72 saat süreyle devam eder. Hedef, vücut ısısının $3-4^{\circ}\text{C}$ düşürülmesi ve rektal ya da özefagial ısının $34 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ civarında tutulmasıdır (28). Soğutma süresinin uzatılmasının ya da $33,5^{\circ}\text{C}$ 'den daha düşük ısılardan klinik fayda sağlamadığı, hatta zararlı olduğu görülmüştür (81, 82). Soğutma süresi dolduğunda bebekler yavaş yavaş ($0,5^{\circ}\text{C}/\text{saat}$) yeniden ısıtılır. Isıtılırken nöbet geçiren hastaların tedavisine 24 saat daha devam edilerek toplam hipotermi süresi 96 saate kadar uzatılır. Hızlı ısıtmanın nöbetleri artırdığı ve apopitozisi indüklediği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (83, 84).

2.10.4.1.3. Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki durumlarda hasta hipotermi tedavisi için uygun olarak değerlendirilmez (33, 49):

1. Postnatal 6 saatten daha fazla zaman geçmiş olması (konsültan kararı ile değişebilir)
2. Gebelik yaşının 34 haftanın altında olması
3. Doğum ağırlığının 2000 gramın altında olması (CoolCap için sınır 1800 gramdır)
4. Tanıdan emin olunamayan durumlar veya neonatal ensefalopatiye neden olabilecek diğer durumların dökümente edilmiş olması (konjenital metabolik hastalıklar, kardeş öyküsü ile ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar) (konsültan kararı ile değişebilir)
5. Tedaviden yarar görmeyeceği düşünülen bebekler (çok ağır veya yaygın parankimal kranial kanamalar, hayatı tehdit eden koagülopati)
6. Maternal koriyoamniyonit, trizomiler veya çoklu organ anomalisi

2.10.4.1.4. Komplikasyon ve Yan Etkiler

Tedavinin yararları göz önüne alındığında TH ile ilgili riskler oldukça düşük görünmektedir. Ancak olası sorunların erken tespit edilebilmesi için düzenli sistemik değerlendirme yapmak gereklidir.

- **Kardiyovasküler:** Hipotermi, atrial pacemaker ve intrakardiyak iletimi yavaşlatarak hastaların yaklaşık %5'inde iyi huylu bir sinüs bradikardisine neden olabilir. QT aralığında uzama ve hipotansiyon gelişebilir. Bir metaanalizde, hipotermi uygulanan hastalarda inotrop ihtiyacına neden olacak kadar hipotansiyon gelişiminin sınırdan anlamlı derecede artış gösterdiği raporlanmıştır (85).
- **Hematolojik:** Hipotermi ile ortaya çıkan koagülasyon anormallikleri arasında trombosit fonksiyon bozuklukları, fibrinolitik aktivite artışı, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama yer alır (86). Ancak bu koagülopatinin taze donmuş plazma ile kontrol altına alınabildiği ve intrakranial kanama sıklığında artışa neden olmadığı görülmüştür (79). Ayrıca, hipotermi uygulanan hastalarda trombositopenide istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüş ve bu hastalarda sıklığın yaklaşık %31 olduğu bildirilmiştir (85).

- **Renal:** Hayvan deneylerinde hipoterminin ADH salınımını baskılayarak böbrek perfüzyonunda ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olduğu görülmüştür (87). Ancak, soğutulan bebeklerde oligüri sıklığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (85).
- **Diğer:** Hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları açısından hastalar yakından izlenmelidir. Ayrıca hipotermiye bağlı cilt hasarı oluşabilir (85).

2.10.4.2. Diğer Nöroprotektif Tedaviler

Bilinen tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen ortaya çıkan beyin hasarını geri döndürebilecek bir çözüm maalesef yoktur. Ancak asfiksi ile ilgili patofizyolojik süreçlerin her geçen gün daha da iyi anlaşılması ile yeni tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

- **Kalsiyum Kanal Blokörleri:** Kalsiyum, hücre hasarına yola açan lipaz, proteaz, endonükleaz gibi enzimlerin aktivitesinde rol alır. Hayvan deneylerinde flunarazin ve nimodipin ile hücre hasarının önlenildiği gösterilmiştir (88).
- **Serbest Radikal İnhibitörleri:** HİE'de artan ve hücre membranının yapısını bozarak serebral hasar oluşmasına neden olan serbest radikallerden korunmak için kullanılacak ilaçlardan biri ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinoldür (89-91). Ayrıca, deneysel çalışmalar, demirin toksik etkilerinden korunmak için kullanılan demir şelatörü desferoksaminin beyin hasarını azalttığını göstermiştir (92). Tokoferol (E vitamini) de demir bağımlı lipit peroksidasyonunu engeller, ancak beyin dokusuna geçişi zayıf olduğu için nöroprotektif ajan olarak kullanımı sınırlıdır (88).
- **Eksitator Aminoasit Antagonistleri:** Glutamat antagonisti olarak bilinen fensiklidin, ketamin, dekstramorfam gibi ajanlarla çeşitli çalışmalar yapılmıştır, ancak toksik etkileri nedeniyle deneysel çalışmalar devam etmektedir (88).
- **Melatonin:** Antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliklere sahiptir. Kan-beyin bariyerini geçebilir. Hayvan modellerinde nöroprotektif etkinliği olduğu gösterilmiştir (93, 94). Yapılan bir

çalışmada hipotermi ile birlikte melatonin verilen bebeklerde 6 aylıkken sağkalım ve nörogelişimin daha iyi olduğu görülmüştür (95).

- **Eritropoetin (EPO):** Hipoksik iskemik hasara yanıtta nöroprotektif rol oynadığı gösterilen bir glikoproteindir (96). Deneysel çalışmalar, EPO uygulaması ile beyin hasarında azalma olduğunu göstermiştir (97, 98). Terapötik hipotermiden farklı olarak pretermelerde de kullanılabileceği düşünülmektedir (99).
- **Magnezyum:** Bazı hayvan modellerinde nöroprotektif olduğu, ancak verilerin şu an için tutarlı olmadığı bildirilmiştir (100). Bir meta-analizde HİE'li yenidoğanlara verilen Mg tedavisinin sağkalım ya da şiddetli sakatlık riski üzerine etkilerini değerlendirecek yeterli kanıt olmadığı vurgulanmıştır (101).
- **Kök Hücre:** Deneysel çalışmalar kök hücre tedavilerinin umut vadeden bir seçenek olduğunu düşündürmektedir. Hayvan modellerinde hipoksik iskemik olaydan sonraki ilk 24 saatte veya 7 günde infüzyon ile insan kord kanı verilmesinin yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (102, 103). Güvenilirlik ve etkinlikle alakalı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (104, 105).
- **Diğer Potansiyel Tedaviler:** Kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen maddelerden antioksidan özellikli N-asetil sistein ve anestezi etkili Xenon, hipotermi ile kombine kullanıldığı takdirde nöroprotektif etkinlik gösterebilen ajanlar olarak kaydedilmiştir (106, 107). Bunların dışında kaspaz inhibitörleri, kanabinoidler, osteopontin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi çeşitli başka ajanların potansiyel faydaları ile alakalı araştırmalar devam etmektedir (108, 109).

2.11. PROGNOZ

HİE kliniği tamamen düzelme veya ölüme kadar değişen geniş bir spektrumda seyreder. Prognozu belirleyen başlıca etmenler yenidoğanın gebelik yaşı, hipoksinin şiddeti ve süresi, serebral hasarın lokalizasyonu ve eşlik eden komplikasyonlardır (2).

HİE tanısı ile izlenen term bebeklerde %60 normal gelişim beklenirken, %30 olasılıkla nörolojik sekel ve %10 olasılıkla ölüm görülür. Postnatal ilk günden itibaren

ağır HİE bulguları gösteren ve düzelme izlenmeyen hastalarda mortalite %75'e, nörolojik sekel gelişimi ise %100'e kadar yükselir (47).

Prognozu belirlemede Apgar skoru, seri nörolojik muayenelere dayanan Sarnat ve Thompson skorlama sistemleri, aEEG kayıtları ve MRG gibi nörogörüntüleme yöntemleri yol gösterici olmaktadır.

Apgar skorunun uzun süre düşük seyretmesi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Beşinci dakikada Apgar skoru 6'dan düşük olan hastalardaki nörolojik sekel riski, 6 ve üzerinde olanlara kıyasla üç kat artmıştır (27). HİE tanısı ile izlenen 174 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 10. dakika Apgar skorları değerlendirilmiş, ölüm veya nörolojik sekel sıklığının Apgar skoru 0-3 olan hastalarda %75, Apgar skoru 3'ten büyük olanlarda ise %45 olduğu saptanmıştır. Ayrıca 10. dakika Apgar skoru 0 olanların yalnızca %21'inde sekelsiz sağkalım görülmüştür (110).

HİE evresi arttıkça mortalite ve morbiditede artış görülür. Geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada hafif evredeki hastaların tamamında normal gelişim beklendiği, yedi günden uzun süre orta evrede seyreden hastaların ve ağır evre hastaların %50'sinde mortalite, kalan %50'sinde nörolojik sekel geliştiği bildirilmiştir (36). Ayrıca, 2018 yılında yapılan iki farklı çalışmada, hafif evre hastaların %16'sında nörolojik sekel geliştiği, orta ve ağır evre hastaların ise %27'sinde mortalite ve %48'inde kalıcı nörolojik hasar gözleendiği belirtilmiştir (111, 112).

HİE hastalarının takibinde kullanılan aEEG kayıtları da prognoz için yol göstericidir. Hafif voltaj depresyonu ve yedi günden kısa süre aEEG anormallikleri iyi prognoz göstergesi kabul edilirken; voltaj depresyonlarının 12 günden uzun sürmesi, burst supresyon paterni ve izoelektrik hat gibi durumlar kötü prognozu işaret eder (28). Anormal aEEG voltaj paterni olan hastaların aEEG bulgularının normalleşme süresi ne kadar uzunsa, prognoz da o kadar kötü seyretmektedir (113).

MRG, prognoz tayini için en iyi görüntüleme yöntemidir. Normal MRG bulguları olan bir hastada ciddi motor ya da kognitif bozukluk beklenmez (114). Öte yandan, anormal MRG bulgularının, lezyonun lokalizasyonuna göre değişen şekillerde klinik yansımaları sebep olduğu bilinmektedir. Talamus ve bazal ganglia lezyonlarının motor ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile serebral palsiye yol açtığına, parasagittal hasarın yalnızca bilişsel etkilenmeye sebep olduğuna ve beyin sapı etkilenmelerinin yüksek mortalite ile seyrettiğine dair çalışmalar yapılmıştır (115, 116). MRG bulguları

ile prognoz ilişkisini aydınlatmayı hedefleyen başka çalışmalarda ise etkilenmenin şiddeti arttıkça nörogelişimsel gerilik gelişme ihtimalinin arttığı, özellikle gri cevher hasarının kötü prognoz açısından uyarıcı olduğu saptanmıştır (117, 118).

MRG ve aEEG bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle prognoz hakkında daha doğru bir öngöründe bulunulabileceği, özellikle üçüncü ve dördüncü günlerdeki MRG ve aEEG bulgularının korelasyon gösterdiği bilinmektedir (119). Toplam 1458 hastanın dahil olduğu ve 2020 yılında yayınlanan bir meta-analizde, 18-36. ayda yapılan nörogelişimsel değerlendirmelerde MRG ve aEEG verilerinin yol gösterici olduğu belirlenmiştir (120).

Terapötik hipoterminin orta ve ağır evre HİE'de ölüm ve nörolojik sekel oranlarını azalttığı randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir. Cochrane metaanalizlerine göre tedavinin yararı bilimsel olarak netleşmiş ve standart tedavi haline gelmiştir. Tedavi kararının aileye bırakılması, endikasyon varken başka tedavilerin düşünülmesi veya tedavinin uygulanmamasının hukuki olarak sorumluluk getireceği kabul edilmiştir (85).

2.12. BAYLEY-III BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUKLAR İÇİN GELİŞİM ÖLÇEĞİ

HİE hastalarının taburculuk sonrası nörogelişimsel takiplerini yapmak ve gelişimin yaşlılarıyla uyumlu olup olmadığını kontrol etmek için kullanılabilecek çeşitli ölçekler vardır. Denver Testi, Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği, Kaba Motor Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi (GMFCS) ve Erken Gelişim Evreleri Anketi bunlardan bazılarıdır.

Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği, ilk olarak 1969'da yayınlanmıştır (121). Ardından 1993'te Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği-II olarak güncellenmiş ve standardize edilmiştir (122). Bayley-II, bilişsel ve dil becerilerinin ölçüldüğü Zihinsel Gelişim İndeksi (MDI) ile ince ve kaba motor becerilerin ölçüldüğü Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) olmak üzere iki ana ölçekten oluşmaktadır. Üçüncü versiyon olan Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği ise 2006'da yayınlanmıştır (123). Bayley-III ile MDI ölçeği bilişsel, alıcı dil ve ifade edici dil alt ölçeklerine, PDI ölçeği ise ince ve kaba motor beceriler alt ölçeklerine bölünmüştür. Böylece Bayley-III, Bayley-II'ye göre daha ayrıntılı ve net bilgiler sunmuş,

nörogelişimsel geriliği olan çocukların tespiti ve takibi için uluslararası platformlarda altın standart olarak kabul edilmeye ve araştırmalarda sıkça kullanılmaya başlamıştır. Bayley ölçekleri, uygulayıcı eğitimi almış uzmanlar tarafından kullanılmaktadır.

Bayley-III, 1-42 aylık çocukların gelişimsel işlevlerini değerlendiren ve bireysel olarak uygulanan bir ölçektir. Bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış olmak üzere toplam beş alanda inceleme yapılmaktadır. Bilişsel (91 madde), dil (97 madde) ve motor (138 madde) alanların değerlendirmesi çocukla birlikte uygulanan maddeler kullanılarak; sosyal-duygusal ve uyumsal davranış alanların değerlendirmesi ise bakıcının ankete verdiği sorular kullanılarak yapılmaktadır (123).

Bilişsel, dil ve motor alanlarda puanlamalar, yaptı (1) veya yapamadı (0) şeklinde değerlendirilir. Ankete dayalı değerlendirmelerde ise puanlama davranış sıklığına göre sosyal-duygusal alan için 0-5 arası, uyumsal davranış için ise 0-3 arası olacak şekilde yapılır. Bayley-III ile her alan için ham puan, ölçek puanı ve bileşik puan gibi çeşitli skorlar elde edilir. Ham puanların yaşa göre standardize edilmesi ile elde edilen ölçek puanı, hızlı sonuç veren ve araştırmalarda sıklıkla tercih edilen bir puanlama şeklidir. Bileşik puan ise çocuğun akranları ile karşılaştırılmasını sağlayan ve değerlendirilen alanda hastanın içinde bulunduğu yüzdelik dilimi gösteren puan türüdür (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde çalışmanın tasarımı, hastaların seçimi, elde edilen veriler, yapılan uygulamalar, etik kurul onayı ve sonuçların istatistiksel analizleri hakkında bilgiler yer almaktadır.

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Şubat 2017 – Ekim 2019 tarihleri arasında HİE tanısına yönelik terapötik hipotermi uygulanmış 38 olgu tespit edildi. Altı hasta tedavi sırasında kaybedilmişti. Yabancı uyruklu üç hastanın tedavileri tamamlandıktan sonraki süreçte ülkemizden ayrıldığı öğrenildi. Üç hastaya telefonla ulaşılamadı. Dört hasta çalışmaya katılmak istemedi. Yaş aralığı 24-42 ay arası olan toplam 22 hasta çalışma grubuna dahil edildi.

Elektronik arşiv taraması yapılarak tüm hastaların demografik özellikleri, klinik bilgileri, aEEG değerlendirmeleri, transfontanel USG sonuçları ve MRG raporları kaydedildi. Ardından çalışma grubuna dahil edilen 22 hastanın tamamı prospektif olarak üniversitemiz Çocuk Nöroloji Polikliniğinde uzman bir nörolog tarafından kontrol muayeneleri yapılarak konvansiyonel EEG ve Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği ile değerlendirildi. MRG’de iskemik hasar bulunması, kontrol EEG’de anormallik görülmesi veya nörogelişimsel değerlendirmede gerilik saptanması kriterlerinden herhangi birini karşılayan toplam sekiz hastanın ayrıca kontrol MRG tetkiki istendi.

3.2. HASTALARIN SEÇİMİ

HİE tanısı; Apgar skorunun 5. ve 10. dakikada <5 olması, fetal umbilikal arter kan gazında $\text{pH} <7$ veya $\text{BA} <-12$ mmol/L olması, MRG veya MRS’de HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi ve çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması kriterlerine göre (Bkz. Tablo 7) konuldu (1, 49).

Terapötik hipotermi tedavisine uygunluk için kriterler; gebelik yaşının 36 haftadan büyük ve bebeğin postnatal 6 saatten küçük olması, umbilikal arter kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan arteriyal kan gazında $\text{pH} \leq 7$ veya $\text{BA} \leq -16$ mmol/L saptanması, 10. dakika Apgar skorunun <5 veya devam eden resüsitasyon ihtiyacı bulunması ve klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının tespit edilmesi olarak belirlendi (33, 49).

Postnatal 6 saatten fazla zaman geçmiş olması, gebelik yaşının 34 haftanın altında olması, doğum ağırlığının 2000 gramın altında olması, tanıdan emin olunamayan durumlar veya neonatal ensefalopatiye neden olabilecek diğer durumların dökümente edilmiş olması (konjenital metabolik hastalıklar, kardeş öyküsü ile ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıkların bulunması) ve bebeğin tedaviden yarar görmeyeceğinin düşünülmesi (çok ağır veya yaygın parankimal kranial kanama, hayatı tehdit eden koagülopati, maternal koriyoamniyonit, trizomi veya çoklu organ anomalisi saptananlar) TH tedavisine alınmama kriterleri olarak değerlendirildi (33, 49).

3.3. VERİ DEĞERLENDİRMELERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki takiplerinde değerlendirilen parametreler Tablo 8’de özetlenmiştir.



Tablo 8. HİE Tanısı ile Terapötik Hipotermi Uygulanmış Hastaların Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Takiplerinde Değerlendirilen Parametreler

Perinatal öykü:

- Anne yaşı
- Gebelik sayısı
- Gebelik haftası
- Doğum yeri
- Doğum şekli
- Doğum ağırlığı
- Cinsiyet
- Doğum sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar • Resüsitasyon ihtiyacı

- Apgar skorları (1, 5 ve 10. dakika)

Laboratuvar testleri:

- Postnatal ilk 1 saat içinde bakılan kan gazı parametreleri (pH ve BA)
- Hemogram
- Biyokimya (kreatinin, ALT, AST, CK ve LDH)
- Koagülasyon parametreleri (PT ve aPTT)

Klinik:

- Hipotermi başlangıç zamanı
- Hipotermi uygulanma süresi
- Sarnat ve Thompson'a göre HİE evreleri
- Nöbet öyküsü

Nörogörüntüleme:

- aEEG evreleri
- Transfontanel USG'de kanama varlığı
- Kranial MRG'de iskemik hasar varlığı

Postnatal öykü:

- Anne sütü ile beslenme süresi
- Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçmişi

HİE: hipoksik iskemik ensefalopati, BA: baz açığı, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, CK: kreatin kinaz, LDH: laktat dehidrogenaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, aEEG: amplitüd entegre elektroensefalografi, USG: ultrasonografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

Gebelik yaşı 37 haftanın altında olanlar preterm, 37-42 hafta arasında olanlar term, 42 haftanın üzerinde olanlar ise postterm olarak sınıflandırıldı. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA), 1501-2500 gram arasındakiler ise düşük doğum ağırlığı (DDA) olarak değerlendirildi. Mekonyumlu doğum ya da forseps/vakum kullanımı gerektiren durumlar doğum sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar olarak; pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) ya da entübasyon gibi uygulamalar ise resüsitasyon ihtiyacı olarak kaydedildi.

Klinik değerlendirmeler modifiye Sarnat sınıflandırması (Bkz. Tablo 2) ve Thompson Skorlamasına (Bkz. Tablo 3) göre yapıldı. Olgular Sarnat'a göre evre 1 (hafif), evre 2 (orta) ve evre 3 (ağır) olarak sınıflandırılırken; Thompson skorunun 7 ve üzerinde olması orta/ağır HİE olarak değerlendirildi. Ayrıca, hastaların nöbet geçirip geçirmediği ve antiepileptik ilaç kullanımları da tespit edildi.

HİE tanısı alan ve TH için tedavi kriterlerini karşılayan hastalara postnatal ilk 6 saat içerisinde Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare, Crawley, Birleşik Krallık) cihazı ile tüm vücut soğutma uygulanmaya başlandı ve vücut ısıları $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde sabitlendi. Tüm hastalara TH tedavileri boyunca Unique⁺ CFM (Inspiration Healthcare, Crawley, Birleşik Krallık) cihazı ile aEEG çekimi yapıldı. Montajlama için 5 adet iğne elektrot (C3, C4, P3, P4 ve COM) kullanıldı. Sarı ve kırmızı renkli olan C3 ve P3 elektrotları sol pariyetal, sarı ve kırmızı renkli olan C4 ve P4 elektrotları sağ pariyetal, siyah renkli olan referans elektrot COM ise frontal bölgeye yerleştirildi. Burdjalov skorlama sistemine göre aEEG kayıtlarında sürekli olmayan normal voltaj paterni ve burst supresyon orta etkilenme, düşük voltaj paterni ve düz trase ise ağır etkilenme olarak değerlendirildi (113). Olguların her gün için ayrı ayrı olarak etkilenmeleri bu sınıflandırmaya göre normal, orta ve ağır olarak kaydedildi.

Terapötik hipotermi tedavileri tamamlanan ve klinik olarak stabil hale gelen hastaların kranial MRG işlemleri 1.5T SIGNA Explorer (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) cihazı ile yapıldı. Görüntülemelerin postnatal kaçınıcı günlerde yapıldığı kaydedildi. Tüm hastalar için aynı parametreler kullanılarak sagittal T1A (ağırlıklı); koronal T2A; aksial T1A, T2A, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) ve difüzyon A sekanslarda görüntüler elde edildi. Otuzsekiz hastanın 31'ine ait raporlara erişilerek iskemik hasar varlığı ve lokalizasyonu açısından değerlendirildi. Altı hasta MRG yapılamadan kaybedilmiş, bir hastanın ise teknik bir arıza nedeniyle görüntülemesi yapılamamıştı. Çalışma grubundaki 22 hastadan yedisinin MRG'sinde iskemik hasar bulgusu görüldü. İskemik hasar bulguları Rutherford ve ark. tarafından ortaya konan sınıflandırmaya uygun olarak değerlendirildi (124). İnternal kapsülün arka bacağı (İKAB), talamus ve bazal ganglia (TBG), beyaz cevher (BC) ve kortikal bölgelerde yer alan lezyonlar, hasarın boyutuna göre skorlandı. İKAB değerlendirmesinde normal bulgular 0 puan, azalmış ya da asimetric sinyal yoğunlukları 1 puan (şüpheli), bilateral sinyal kayıpları 2 puan (kayıp) aldı. TBG değerlendirmesinde normal bulgular 0 puan, fokal sinyal değişiklikleri 1 puan (hafif), multifokal sinyal değişiklikleri 2 puan (orta), yaygın sinyal değişiklikleri 3 puan (ağır) aldı. BC değerlendirmesinde normal bulgular 0 puan, sadece periventriküler beyaz cevherde görülen sinyal değişiklikleri 1 puan (hafif),

subkortikal BC’de sinyal değişiklikleri veya fokal infarkt alanları varlığında 2 puan (orta), kanama veya infarkt bulguları ile birlikte yaygın sinyal değişiklikleri 3 puan (ağır) aldı. Kortikal bölge de benzer şekilde sinyal yoğunluğundaki değişikliklere göre değerlendirilerek normal bulgular 0 puan, 1–2 bölgede etkilenme 1 puan (hafif), 3 bölgede etkilenme 2 puan (orta), 4 ve daha fazla bölgede etkilenme 3 puan (ağır) aldı (124).

3.4. UYGULAMALAR

Çalışma grubuna alınan 22 hasta, olguların yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki takipleri, nöbet öyküleri, aEEG kayıtları ve MRG ile tespit edilen iskemik hasar varlığı gibi klinik değerlendirmeleri hakkında bilgisi olmayan bir çocuk nöroloji uzmanı tarafından tarafsız şekilde Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde değerlendirildi. Fizik muayeneleri yapılarak ek hastalık ve ilaç kullanımları açısından sorgulandı.

Konvansiyonel EEG çekimleri BE Plus PRO (EB Neuro, Floransa, İtalya) cihazı ile yapıldı. Uluslararası 10-20 sistemine göre kafatası üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile her hastadan bir saatlik uyku ve uyanıklık EEG kaydı alındı (Resim 1). Epileptik aktiviteler Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) kriterlerine göre değerlendirildi (125).

Resim 1. Konvansiyonel EEG Kayıt İşlemi



EEG: elektroensefalografi

Ardından Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği ile nörogelişimsel değerlendirmeleri, bu konuda yeterlilik sertifikası olan çocuk nöroloji uzmanı tarafından yapıldı. Bilişsel, dil ve motor alanların değerlendirilmesinde Bayley-III seti içerisinde yer alan ve bu ölçek için standardize edilen oyuncak, yapboz, bulmaca, hikâye, kitap, kalem gibi özel materyaller kullanıldı (Resim 2). Test sırasında uygulayıcı ve hasta bir masada karşılıklı oturdu. Hastanın bakımını üstlenen kişi test sırasında çocuğa müdahale etmeyecek şekilde aynı ortamda bulundu. Bilişsel alanda hastanın test materyallerini doğru şekilde kullanıp kullanmadığı, oyun kurma ve sürmedeki başarısı gibi değerlendirmeler yapıldı. İki alt bölümden oluşan dil alanında alıcı dil ile hastanın söylenenlere ve komutlara verdiği tepkiler; ifade edici dil ile de kendini anlatma becerileri gözlemlendi. Motor alanın ince motor alt bölümünde uzanma, kavrama, nesnelere oynama, çizim yapma gibi aktiviteleri; kaba motor alt bölümünde ise oturma, ayakta durma, zıplama, merdiven inip çıkma gibi dinamik hareket ve denge ağırlıklı değerlendirmeleri yapıldı. Sosyal-duygusal ve uyumsal davranış alanlarının değerlendirilmesinde Bayley-III setinde yer alan hazır anket formları kullanıldı. Puanlamalar hakkında bilgilendirilen bakıcılar, uygulayıcı tarafından aktarılan tüm sorulara yanıt verdi. Tüm bu alanların değerlendirilmeleri tamamlandıktan sonra her alan için ham puanlar hesaplandı. Ham puanlardan ölçek puanlar, ölçek puanlardan ise bileşik puanlar elde edildi. Her alan için 85 ve üstü

bileşik puan normal, 70-84 arası bileşik puan hafif/orta nörogelişimsel gerilik, 70 altı bileşik puan ise ağır nörogelişimsel gerilik olarak değerlendirildi.

Resim 2. Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeğinde Kullanılan Materyaller



Kontrol muayeneleri yapılan, EEG ve Bayley-III ile değerlendirilen hastalardan kontrol MRG istemi için aşağıdaki üç endikasyondan biri arandı:

1. Terapötik hipotermi sonrası yapılan MRG’de iskemik hasar varlığı
2. Kontrol EEG’de epileptik aktivite bulunması
3. Bayley-III değerlendirmesinde nörogelişimsel gerilik saptanması

Çalışma grubunda yer alan hastalardan altısına bilinen iskemik MRG bulgusu varlığı, birine kontrol EEG’de epileptik aktivite bulunması, birine ise hafif/orta nörogelişimsel gerilik saptanması endikasyonları nedeniyle kontrol kranial MRG yapıldı. Görüntüler 1.5T SIGNA Explorer (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) cihazı ile sagittal T2A, aksial T2A ve difüzyon A sekanslarda elde edildi.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmanın etik kurul onayı Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulununun 16 Şubat 2021 tarih ve 04 sayılı toplantısında alındı.

3.6. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 Software, Armonk, New York, ABD) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, gerektiğinde median değer (çeyrekler arası açıklık) ve kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle incelenmiştir. İncelenen değişkenlerin ayırt edicilik performansları duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, toplam doğruluk oranı ve Kappa uyum katsayısı ile değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Şubat 2017 – Ekim 2019 tarihleri arasında HİE tanısına yönelik terapötik hipotermi

uygulanmış, örnekleme giriş koşullarını karşılayan ve üniversitemizin Çocuk Nöroloji Polikliniğinde muayenesi yapılarak kontrol EEG ve Bayley-III ölçeği ile nörogelişimsel değerlendirmesi tamamlanan 22 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Olguların yaklaşık dörtte üçü (%77,3) erkek idi. Hastaların yaşı 24-42 ay arasında, annelerin yaşı ise 18-40 yıl arasında değişmekteydi. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Olguların Demografik Özellikleri (n = 22)

	(n)	(%)
Cinsiyet		
• Erkek	17	77,3
• Kız	5	22,7
	Ortalama ± SS	Median (ÇAA)
Yaş (ay)	33,3 ± 6,6	34,5 (26,7 - 40)
Anne yaşı (yıl)	29,9 ± 6,6	30,5 (24 - 35,2)

SS: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası açıklık

Annelerin gebelik sayıları $2,1 \pm 1,3$ ve gebelik haftaları $38,2 \pm 1,7$ bulunmuştur. Olguların büyük kısmı (%68,2) dış merkezde doğmuş ve ünitemize sevkle kabul edilmiştir. Doğum ağırlıkları ortalama 3069 ± 394 gramdır. Mekonyum aspirasyonu ya da forseps/vakum kullanımı gibi komplikasyonlar toplamda %27,3 sıklıkla görülmüş, kalan %72,7'de bu komplikasyonlar izlenmemiştir. Vakaların çoğunluğuna (%81,8) doğum salonunda resüsitasyon uygulanmıştır. Prenatal ve natal özellikler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Olguların Prenatal ve Natal Özellikleri (n = 22)

	(n)	(%)

Gebelik sayısı	Primipar	10	45,5
	Multipar	12	54,5
Gebelik haftası	Preterm	4	22,2
	Term	18	77,8
Doğum yeri	Üniversitemiz	7	31,8
	Dış merkez	15	68,2
Doğum şekli	NSVY	12	54,5
	Sezaryen	10	45,5
Doğum ağırlığı (gram)	<2500	1	4,5
	2500-3500	19	86,5
	>3500	2	9
Komplikasyon	Mekonyum aspirasyonu	4	18,2
	Forseps/vakum kullanımı	2	9,1
Resüsitasyon	PBV	15	68,2
	Entübasyon	3	13,6
	Ortalama ± SS	Median (ÇAA)	
Apgar skoru 1. dakika	4,9 ± 2,0	5 (3 - 6)	
Apgar skoru 5. dakika	7,1 ± 1,7	8 (6 - 8,2)	
Apgar skoru 10. dakika	7,7 ± 1,4	8 (7 - 9)	

NSVY: normal spontan vajinal yol, PBV: pozitif başıncılı ventilasyon, SS: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası açıklık

Vakaların postnatal ilk 1 saat içinde alınan kan gazlarına ve 24. saatte alınan biyokimya parametrelerine ilişkin laboratuvar verileri Tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 11. Olguların Laboratuvar Verileri (n = 22)

	Ortalama ± SS	Median (ÇAA)
pH	7 ± 0,15	7 (6,95 - 7,16)
BA	-16,2 ± 4,9	-15,7 (-19,6 - 12,9)
Kreatinin	0,7 ± 0,1	0,7 (0,6 - 0,8)
ALT	34,3 ± 48,1	17 (12,7 - 37,2)
AST	96,6 ± 60,9	77,5 (52,7 - 136,5)
CK	2278 ± 2131	1499 (669 - 3283)
LDH	969 ± 378	933 (737 - 1125)
INR	1,6 ± 0,4	1,4 (1,3 - 1,8)
PT	18,8 ± 5,7	16,3 (15,7 - 21,4)
aPTT	51,9 ± 29,6	42 (32,7 - 64,8)

SS: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası açıklık, BA: baz açığı, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, CK: kreatin kinaz, LDH: laktat dehidrogenaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Önemli bir bölümü (%72,7) postnatal ilk 3 saat içinde olmakla birlikte tüm vakaların TH tedavilerine postnatal ilk 6 saat içinde başlanmıştır. TH başlangıç zamanı ortalama $2,8 \pm 1,4$ saat saptanmıştır. Standart tedavi süresi 72 saat olup ısıtma prosedürü esnasında nöbet geçiren üç hastanın (%13,6) tedavisi 96 saate uzatılmıştır. Bu üç hastanın ikisinde ilk MRG bulgularında anormallik görülmemiş ve Bayley

ölçeği ile nörogelişimsel açıdan olağan şekilde değerlendirilmiştir. Diğer bir hastanın ise ilk ve kontrol MRG'lerinin ikisinde de anormallik görülmüş, ayrıca nörogelişimsel değerlendirmesinde ağır gerilik tespit edilmiştir. Günlük Sarnat ve Thompson değerlendirmeleri ile nöbet geçişini de içeren klinik özelliklere ilişkin tüm veriler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Olguların Klinik Özellikleri

		(n)	(%)
TH başlangıç zamanı	<3 saat	16	72,7
	>3 saat	6	27,3
TH uygulama süresi	72 saat	19	86,3
	96 saat	3	13,7
Sarnat evresi 1. gün	Evre 1	14	63,6
	Evre 2	8	36,4
	Evre 3	0	0
Sarnat evresi 2. gün	Evre 1	7	31,8
	Evre 2	14	63,6
	Evre 3	1	4,6
Sarnat evresi 3. gün	Evre 1	11	50
	Evre 2	9	40,9

	Evre 3	2	9,1
Thompson skoru 1. gün	<7 puan	16	72,7
	≥7 puan	6	27,3
Thompson skoru 2. gün	<7 puan	14	63,6
	≥7 puan	8	36,4
Thompson skoru 3. gün	<7 puan	16	72,7
	≥7 puan	6	27,3
Nöbet Öyküsü	Yok	8	36,4
	Var	14	63,6

TH: terapötik hipotermi

Olguların aEEG verilerine göre orta/ağır etkilenme oranları birinci gün %72,8, ikinci gün %68,2 ve üçüncü gün %77,3 olarak saptanmıştır. Hastaların %72,7'si transfontanel USG ile değerlendirilmiş, dört vakada (%18,2) kanama bulgusu izlenmiştir. Kranial MRG'ler en erken postnatal 3, en geç 9. günde yapılmıştır. Bu görüntülemelerin %36,4'ünde iskemik hasarı düşündüren difüzyon kısıtlılığı bulguları görülmüştür. Difüzyon kısıtlılığı dışında en sık rastlanan bulgu %27,3 ile subdural hematom olmuş, bunu sırasıyla subgaleal hematom (%13,6) ve sefal hematom (%9,1) izlemiştir. Nörogörüntüleme sonuçlarına ilişkin veriler Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Olguların İlk Nörogörüntüleme Sonuçları

		(n)	(%)
aEEG değerlendirmesi 1. gün	Normal	6	27,3
	Orta	10	45,5
	Ağır	6	27,3

aEEG değerlendirmesi 2. gün	Normal	7	31,8
	Orta	9	40,9
	Ağır	6	27,3
aEEG değerlendirmesi 3. gün	Normal	5	22,7
	Orta	10	45,5
	Ağır	7	31,8
TFUSG değerlendirmesi	Normal	12	54,5
	Unilateral kanama	2	9,1
	Bilateral kanama	2	9,1
Kranial MRG ekilme günü	3-7 gün	18	81,8
	>7 gün	4	18,2
Kranial MRG’de difüzyon kısıtlılığı	Yok	14	63,6
	Beyaz cevher	4	18,2
	Kortikal	4	18,2
Kranial MRG’de difüzyon kısıtlılığı dışında patolojik bulgu	Subdural hematom	6	27,3
	Subgaleal hematom	3	13,6
	Sefal hematom	2	9,1
	Sinüs trombozu	1	4,5
	Kaput suksadenom	1	4,5
	Hidrosefali	1	4,5

aEEG: amplitüd entegre elektroensefalografi, TFUSG: transfontanel ultrasonografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

Olguların üçü (%13,6) hiç anne sütü alamamış, kalan 19 hasta (%86,3) 12 ay veya daha uzun bir süre anne sütü ile beslenmiştir. Hiç anne sütü alamayan grupta nörogelişimsel gerilik oranı %33,3 iken, anne sütü ile beslenebilen grupta bu oran %26,3 bulunmuştur. Çalışma grubunda yer alan 22 hastanın hiçbirinde merkezi sinir sistemini etkileyen herhangi bir enfeksiyon öyküsü saptanmamıştır.

Hastaların tamamı kontrol muayenelerinin ardından konvansiyonel EEG ve Bayley-III ile yeniden değerlendirilmiştir. Bir (%4,5) hastanın EEG'sinde epileptik aktivite saptanmıştır. Bayley-III ile yapılan nörogelişimsel değerlendirmelerde bilişsel alanda üç hastada (%13,6), dil alanında dört hastada (%18,2), motor alanda üç hastada (%13,6), sosyal-duygusal alanda dört hastada (%18,2) ve uyumsal davranış alanında beş hastada (%22,7) gerilik saptanmıştır. Tüm olguların değerlendirme alanlarına göre bileşik puan verileri Tablo 14'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 14. Olguların Bayley-III Değerlendirme Sonuçları

Olgular	Bilişsel Bileşik Puan	Dil Bileşik Puan	Motor Bileşik Puan	Sosyal Duygusal Bileşik Puan	Uyumsal Davranış Bileşik Puan
1	140	127	154	115	103
2	115	112	133	110	83
3	140	129	127	115	97
4	145	141	154	135	100
5	130	115	148	105	93
6	95	100	121	95	90
7	130	115	151	110	99
8	145	138	154	130	83
9	90	115	133	130	91
10	90	118	121	115	92
11	70	71	82	80	59
12	65	56	70	80	57
13	105	103	124	115	99
14	105	106	100	110	87
15	95	112	118	115	95
16	95	115	121	115	98
17	105	115	133	115	106
18	95	83	112	80	89
19	55	47	46	55	41
20	125	115	139	105	101
21	125	115	130	105	107
22	95	94	130	105	103
Hafif/orta nörogelişimsel etkilenme					
Ağır nörogelişimsel etkilenme					

Postnatal birinci ve üçüncü günler arasında yapılan Sarnat, Thompson ve aEEG değerlendirmelerindeki etkilenmeler, transfontanel USG’de kanama varlığı, nöbet öyküsü, MRG’de difüzyon kısıtlılığı ve patolojik bulguların görülmesi ile kontrol EEG’de anormallik, Bayley-III’te nörogelişimsel gerilik ve kontrol MRG’de patoloji

saptanması arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık durumları Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Sarnat, Thompson, aEEG, Transfontanel USG, Nöbet ve MRG Verilerinin Kontrol EEG, Bayley-III ve Kontrol MRG Sonuçlarıyla İlişkilerinin İstatistiksel Anlamlılıkları

	Kontrol EEG	Bayley-III Değerlendirmeleri					Kontrol MRG
		Bilişsel	Dil	Motor	Sosyal Duygusal	Uyumsal Davranış	
Sarnat 1. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Sarnat 2. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Sarnat 3. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Thompson 1. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Thompson 2. Gün	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Thompson 3. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
aEEG 1. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
aEEG 2. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
aEEG 3. Gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
TFUSG	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
Nöbet	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
MRG’de Difüzyon Kısıtlılığı	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
MRG’de Patolojik Bulgu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

EEG: elektroensefalografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, aEEG: amplitüd entegre elektroensefalografi, TFUSG: transfontanel ultrasonografi, Yok: $p > 0,05$, Var: $p < 0,05$

Postnatal birinci ve üçüncü günlerdeki Thompson değerlendirmeleri ve transfontanel USG değerlendirmesi ile kontrol EEG’de anormallik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmamakla beraber bu değerlendirmeler klinikte yol gösterici olabilir. Birinci gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %76,2 olduğu görülmüş, negatif prediktif değeri (NPV) %100 iken pozitif prediktif değeri (PPV) %16,7 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3’tür. Üçüncü gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %76,2 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %16,7 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3’tür. Transfontanel USG değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %80 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %25 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %81,3’tür (Tablo 16).

Tablo 16. Birinci ve Üçüncü Gün Thompson Değerlendirmeleri ve Transfontanel USG Değerlendirmesi ile Kontrol EEG’de Etkilenme Arasındaki Uyum

		Kontrol EEG		Toplam n (%)
		Normal n (%)	Epileptik n (%)	
Thompson 1. Gün	Normal	16 (%72,7)	0	16 (%72,7)
	Etkilenmiş	5 (%22,7)	1 (%4,5)	6 (%27,3)
Toplam		21 (%95,5)	1 (%4,5)	22 (%100)
Thompson 3. Gün	Normal	16 (%72,7)	0	16 (%72,7)
	Etkilenmiş	5 (%22,7)	1 (%4,5)	6 (%27,3)
Toplam		21 (%95,5)	1 (%4,5)	22 (%100)
TFUSG’de Kanama	Yok	12 (%75)	0	12 (%75)

	Var	3 (%18,8)	1 (%6,3)	4 (%25)
Toplam		15 (%93,8)	1 (%6,3)	16 (%100)

EEG: elektroensefalografi, TFUSG: transfontanel ultrasonografi

Postnatal üçüncü gündeki Sarnat değerlendirmesi, birinci ve üçüncü günlerdeki Thompson değerlendirmeleri ile bilişsel alanda nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmamakla beraber bu değerlendirmeler klinikte yol gösterici olabilir. Üçüncü gün Sarnat değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %57,9 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %27,3 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %63,6'dır. Birinci gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %66,7 ve seçiciliğinin %78,9 olduğu görülmüş, NPV %93,8 iken PPV %33,3 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3'tür. Üçüncü gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %66,7 ve seçiciliğinin %78,9 olduğu görülmüş, NPV %93,8 iken PPV %33,3 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3'tür. Öte yandan postnatal ikinci gündeki Thompson değerlendirmesi ve transfontanel USG değerlendirmesi ile bilişsel alanda nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı (kappa p: 0,014 ve 0,001), sırasıyla orta ve güçlü düzeyde (kappa: 0,433 ve 0,818) uyum bulunmuştur. İkinci gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %73,7 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %37,5 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3'tür. Transfontanel USG değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %92,3 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %75 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %93,8'dir (Tablo 17).

Tablo 17. Üçüncü Gün Sarnat Değerlendirmesi, Birinci ve Üçüncü Günler Arası Thompson Değerlendirmesi ve Transfontanel USG Değerlendirmesi ile Bilişsel Alanda Etkilenme Arasındaki Uyum

		Bilişsel Alan		Toplam n (%)
		Normal n (%)	Nörogelişimsel Gerilik n (%)	
Sarnat 3. Gün	Normal	11 (%50)	0	11 (%50)
	Etkilenmiş	8 (%36,4)	3 (%13,6)	11 (%50)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)
Thompson 1. Gün	Normal	15 (%68,2)	1 (%4,5)	16 (%72,7)
	Etkilenmiş	4 (%18,2)	2 (%9,1)	6 (%27,3)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)
Thompson 2. Gün	Normal	14 (%63,6)	0	14 (%63,6)
	Etkilenmiş	5 (%22,7)	3 (%13,6)	8 (%36,4)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)

Thompson 3. Gün	Normal	15 (%68,2)	1 (%4,5)	16 (%72,7)
	Etkilenmiş	4 (%18,2)	2 (%9,1)	6 (%27,3)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)
TFUSG'de Kanama	Yok	12 (%75)	0	12 (%75)
	Var	1 (%6,3)	3 (%18,8)	4 (%25)
Toplam		13 (%81,3)	3 (%18,8)	16 (%100)

TFUSG: transfontanel ultrasonografi

İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$)

Postnatal ikinci gündeki Thompson değerlendirmesi, nöbet öyküsü ve MRG'de difüzyon kısıtlılığı bulunması ile dil alanında nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmamakla beraber bu değerlendirmeler klinikte yol gösterici olabilir. İkinci gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %75 ve seçiciliğinin %72,2 olduğu görülmüş, NPV %92,9 iken PPV %37,5 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %72,7'dir. Nöbet öyküsünün duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %44,4 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %28,6 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %54,5'tir. MRG'de difüzyon kısıtlılığı bulunmasının duyarlılığının %75 ve seçiciliğinin %72,2 olduğu görülmüş, NPV %92,9 iken PPV %37,5 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %72,7'dir. Öte yandan transfontanel USG değerlendirmesi ile dil alanında nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ($kappa\ p: 0,008$), önemli düzeyde ($kappa: 0,667$) uyum bulunmuştur. Duyarlılığının %75 ve seçiciliğinin %91,7 olduğu görülmüş, NPV %91,7 iken PPV %75 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %87,5'tir (Tablo 18).

Tablo 18. İkinci Gün Thompson Değerlendirmesi, Transfontanel USG Değerlendirmesi, Nöbet Öyküsü ve MRG’de Difüzyon Kısıtlılığı Bulunması ile Dil Alanında Etkilenme Arasındaki Uyum

		Dil Alanı		Toplam n (%)
		Normal n (%)	Nörogelişimsel Gerilik n (%)	
Thompson 2. Gün	Normal	13 (%59,1)	1 (%4,5)	14 (%63,6)
	Etkilenmiş	5 (%22,7)	3 (%13,6)	8 (%36,4)
Toplam		18 (%81,8)	4 (%18,2)	22 (%100)
TFUSG’de Kanama	Yok	11 (%68,8)	1 (%6,3)	12 (%75)
	Var	1 (%6,3)	3 (%18,8)	4 (%25)
Toplam		12 (%75)	4 (%25)	16 (%100)
Nöbet	Yok	8 (%36,4)	0	8 (%36,4)

	Var	10 (%45,5)	4 (%18,2)	14 (%63,6)
Toplam		18 (%81,8)	4 (%18,2)	22 (%100)
MRG'de Difüzyon Kısıtlılığı	Yok	13 (%59,1)	1 (%4,5)	14 (%63,6)
	Var	5 (%22,7)	3 (%13,6)	8 (%36,4)
Toplam		18 (%81,8)	4 (%18,2)	22 (%100)

TFUSG: transfontanel ultrasonografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$)

Postnatal üçüncü gündeki Sarnat değerlendirmesi, birinci ve üçüncü günlerdeki Thompson değerlendirmeleri ile motor alanda nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmamakla beraber bu değerlendirmeler klinikte yol gösterici olabilir. Üçüncü gün Sarnat değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %57,9 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %27,3 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %63,6'dır. Birinci gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %66,7 ve seçiciliğinin %78,9 olduğu görülmüş, NPV %93,8 iken PPV %33,3 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3'tür. Üçüncü gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %66,7 ve seçiciliğinin %78,9 olduğu görülmüş, NPV %93,8 iken PPV %33,3 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3'tür. Öte yandan postnatal ikinci gündeki Thompson değerlendirmesi ve transfontanel USG değerlendirmesi ile motor alanda nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ($kappa p: 0,014$ ve $0,001$), sırasıyla orta ve güçlü düzeyde ($kappa: 0,433$ ve $0,818$) uyum bulunmuştur. İkinci gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %73,7 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %37,5 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %77,3'tür. Transfontanel USG değerlendirmesinin duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %92,3 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %75 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %93,8'dir (Tablo 19).



Tablo 19. Üçüncü Gün Sarnat Değerlendirmesi, Birinci ve Üçüncü Günler Arası Thompson Değerlendirmesi ve Transfontanel USG Değerlendirmesi ile Motor Alanda Etkilenme Arasındaki Uyum

		Motor Alan		Toplam n (%)
		Normal n (%)	Nörogelişimsel Gerilik n (%)	
Sarnat 3. Gün	Normal	11 (%50)	0	11 (%50)
	Etkilenmiş	8 (%36,4)	3 (%13,6)	11 (%50)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)
Thompson 1. Gün	Normal	15 (%68,2)	1 (%4,5)	16 (%72,7)

	Etkilenmiş	4 (%18,2)	2 (%9,1)	6 (%27,3)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)
Thompson 2. Gün	Normal	14 (%63,6)	0	14 (%63,6)
	Etkilenmiş	5 (%22,7)	3 (%13,6)	8 (%36,4)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)
Thompson 3. Gün	Normal	15 (%68,2)	1 (%4,5)	16 (%72,7)
	Etkilenmiş	4 (%18,2)	2 (%9,1)	6 (%27,3)
Toplam		19 (%86,4)	3 (%13,6)	22 (%100)
TFUSG'de Kanama	Yok	12 (%75)	0	12 (%75)
	Var	1 (%6,3)	3 (%18,8)	4 (%25)
Toplam		13 (%81,3)	3 (%18,8)	16 (%100)

TFUSG: transfontanel ultrasonografi

İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$)

Postnatal ikinci gündeki Thompson değerlendirmesi, nöbet öyküsü ve MRG'de difüzyon kısıtlılığı bulunması ile sosyal-duygusal alanda nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmamakla beraber bu değerlendirmeler klinikte yol gösterici olabilir. İkinci gün Thompson değerlendirmesinin duyarlılığının %75 ve seçiciliğinin %72,2 olduğu görülmüş, NPV %92,9 iken PPV %37,5 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %72,7'dir. Nöbet öyküsünün duyarlılığının %100 ve seçiciliğinin %44,4 olduğu görülmüş, NPV %100 iken PPV %28,6 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %54,5'tir. MRG'de difüzyon kısıtlılığı bulunmasının duyarlılığının %75 ve seçiciliğinin %72,2 olduğu görülmüş, NPV %92,9 iken PPV %37,5 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %72,7'dir. Öte

yandan transfontanel USG değerlendirmesi ile sosyal-duygusal alanda nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı (kappa p: 0,008), önemli düzeyde (kappa: 0,667) uyum bulunmuştur. Duyarlılığının %75 ve seçiciliğinin %91,7 olduğu görülmüş, NPV %91,7 iken PPV %75 saptanmıştır. Toplam doğruluk oranı %87,5'tir (Tablo 20).



Tablo 20. İkinci Gün Thompson Değerlendirmesi, Transfontanel USG Değerlendirmesi, Nöbet Öyküsü ve MRG'de Difüzyon Kısıtlılığı Bulunması ile Sosyal-Duygusal Alanda Etkilenme Arasındaki Uyum

		Sosyal-Duygusal Alan		Toplam n (%)
		Normal n (%)	Nörogelişimsel Gerilik n (%)	
Thompson 2. Gün	Normal	13 (%59,1)	1 (%4,5)	14 (%63,6)
	Etkilenmiş	5 (%22,7)	3 (%13,6)	8 (%36,4)

Toplam		18 (%81,8)	4 (%18,2)	22 (%100)
TFUSG'de Kanama	Yok	11 (%68,8)	1 (%6,3)	12 (%75)
	Var	1 (%6,3)	3 (%18,8)	4 (%25)
Toplam		12 (%75)	4 (%25)	16 (%100)
Nöbet	Yok	8 (%36,4)	0	8 (%36,4)
	Var	10 (%45,5)	4 (%18,2)	14 (%63,6)
Toplam		18 (%81,8)	4 (%18,2)	22 (%100)
MRG'de Difüzyon Kısıtlılığı	Yok	13 (%59,1)	1 (%4,5)	14 (%63,6)
	Var	5 (%22,7)	3 (%13,6)	8 (%36,4)
Toplam		18 (%81,8)	4 (%18,2)	22 (%100)

TFUSG: transfontanel ultrasonografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

İstatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05)

Transfontanel USG değerlendirmesi ile uyumsal davranış alanında nörogelişimsel gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı (kappa p: 0,029), orta düzeyde (kappa: 0,538) uyum bulunmuştur. Duyarlılığının %60 ve seçiciliğinin %90,9 olduğu görülmüş, NPV %83,3 iken PPV %75 saptanmıştır.

Toplam doğruluk oranı %81,3'tür (Tablo 21).

Tablo 21. Transfontanel USG Değerlendirmesi ile Uyumsal Davranış Alanında Etkilenme Arasındaki Uyum

	Uyumsal Davranış Alanı		Toplam n (%)
	Normal n (%)	Nörogelişimsel Gerilik n (%)	

TFUSG'de Kanama	Yok	10 (%62,5)	2 (%12,5)	12 (%75)
	Var	1 (%6,3)	3 (%18,8)	4 (%25)
To lam		11 (%68,8)	5 (%31,3)	16 (%100)

TFUSG: transfontanel ultrasonografi

İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$)

Hastaların ikinci ve üçüncü günlerdeki Sarnat evreleri ile ikinci gündeki aEEG etkilenme düzeyleri arttıkça bilişsel bileşik puanlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş olduğu görülmüştür. Benzer şekilde ikinci ve üçüncü günlerdeki Thompson skorları arttıkça da uyumsal davranış puanlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Sarnat, Thompson ve aEEG Verileri ile Bayley-III Skorları Arasındaki Korelasyon (n = 22)

	Bilişsel Bileşik Puan	Dil Bileşik Puan	Motor Bileşik Puan	Sosyal Duygusal Bileşik Puan	Uyumsal Davranış Bileşik Puan
--	------------------------------	-------------------------	---------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Sarnat 1. Gün	r*	-,225	-,280	-,262	-,167	-,022
	p	,313	,207	,240	,457	,921
Sarnat 2. Gün	r	-,454	-,252	-,131	-,170	,038
	p	,034	,258	,561	,449	,866
Sarnat 3. Gün	r	-,515	-,133	-,358	-,062	-,335
	p	,014	,556	,102	,784	,127
Thompson 1. Gün	r	-,121	-,298	-,204	-,282	-,270
	p	,593	,179	,363	,204	,225
Thompson 2. Gün	r	-,374	-,369	-,410	-,307	-,496
	p	,086	,091	,058	,165	,019
Thompson 3. Gün	r	-,322	-,217	-,300	-,239	-,526
	p	,144	,332	,174	,285	,012
aEEG 1. Gün	r	-,333	-,064	-,170	-,168	-,107
	p	,130	,777	,448	,454	,636
aEEG 2. Gün	r	-,495	-,241	-,242	-,174	-,309
	p	,019	,280	,279	,439	,162
aEEG 3. Gün	r	-,327	,077	-,341	-,031	-,077
	p	,137	,732	,121	,892	,733

aEEG: amplitüd entegre elektroensefalografi

* r = 0-0,2 çok zayıf, 0,2-0,4 zayıf, 0,4-0,7 orta, 0,7 ve üzeri kuvvetli düzeyde istatistiksel ilişki

İstatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05)

Kontrol MRG ile değerlendirilen sekiz hasta ile bir alt çalışma grubu oluşturulmuş, bu alt grup hastaların Sarnat, Thompson, aEEG, transfontanel USG,

nöbet ve ilk MRG verilerinin kontrol MRG ve Bayley-III'te patolojik sonuçlar ile olan ilişkileri incelenmiştir. Tablo 23'te bu alt gruba ait veriler vaka bazlı olarak detaylı şekilde gösterilmiştir.

Tablo 23. Kontrol MRG ile Değerlendirilen Alt Grup Hastalara Ait Veriler

	Olgu 7	Olgu 11	Olgu 12	Olgu 13	Olgu 17	Olgu 18	Olgu 19	Olgu 21
Sarnat 1. Gün	1	1	0	0	0	0	1	0
Sarnat 2. Gün	1	1	1	0	1	1	1	0
Sarnat 3. Gün	1	1	1	0	0	0	1	0
Thompson 1. Gün	1	1	0	0	0	0	1	0
Thompson 2. Gün	1	1	1	0	0	0	1	0
Thompson 3. Gün	1	1	0	0	0	0	1	0
aEEG 1. Gün	1	1	1	0	1	1	1	0
aEEG 2. Gün	1	1	1	0	1	1	1	0
aEEG 3. Gün	1	1	1	0	1	1	1	1
TFUSG	0	1	1			0	1	1
Nöbet	1	1	1	0	1	1	1	0
İlk MRG	1	1	0	1	1	1	1	1
Bayley-III	0	1	1	0	0	1	1	0
Kontrol MRG	0	1	0	0	1	0	1	0

aEEG: amplitüd entegre elektroensefalografi, TFUSG: transfontanel ultrasonografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, 0: etkilenme yok, 1: etkilenme var

Alt çalışma grubundaki hastalardan Sarnat değerlendirmesinde etkilenme saptananlarda kontrol MRG’de patolojik bulgu görülme sıklığı %50 ila %66,6, Bayley-III’te nörogelişimsel gerilik görülme sıklığı ise %66,6 ila %75 arasında değişmektedir. Thompson değerlendirmesinde etkilenme saptanan hastalarda kontrol MRG’de patolojik bulgu görülme sıklığı %50 ila %66,6, Bayley-III’te nörogelişimsel gerilik görülme sıklığı ise %66,6 ila %75 arasında değişmektedir. Amplitüd entegre EEG değerlendirmesinde etkilenme saptanan hastalarda kontrol MRG’de patolojik bulgu görülme sıklığı %42,8 ila %50, Bayley-III’te nörogelişimsel gerilik görülme sıklığı ise %57,1 ila %66,6 arasında değişmektedir. Transfontanel USG’inde kanama saptanan hastalarda kontrol MRG’de patolojik bulgu görülme sıklığı %50, BayleyIII’te nörogelişimsel gerilik görülme sıklığı ise %75 bulunmuştur. Nöbet geçirme öyküsü olan hastalarda kontrol MRG’de patolojik bulgu görülme sıklığı %50, BayleyIII’te nörogelişimsel gerilik görülme sıklığı ise %66,6 bulunmuştur. İlk MRG’inde difüzyon kısıtlılığı olan hastalarda kontrol MRG’de patolojik bulgu ve Bayley-III’te nörogelişimsel gerilik görülme sıklıkları %42,8 bulunmuştur. Alt çalışma grubu olarak incelenen sekiz hastanın klinik değerlendirme sonuçlarının ayrıntıları Tablo 24’te verilmiştir.

Tablo 24. Kontrol MRG ile Değerlendirilen Alt Grup Hastaların Klinik Özelliklerine Göre İncelenmesi (n = 8)

	Etkilenmiş Hasta n (%)	Etkilenmiş Hastalarda Kontrol MRG'de Patolojik Bulgu n (%)	Etkilenmiş Hastalarda Bayley-III'te Nörogelişimsel Gerilik n (%)
Sarnat 1. Gün	3 (%37,5)	2 (%66,6)	2 (%66,6)
Sarnat 2. Gün	6 (%75)	3 (%50)	4 (%66,6)
Sarnat 3. Gün	4 (%50)	2 (%50)	3 (%75)
Thompson 1. Gün	3 (%37,5)	2 (%66,6)	2 (%66,6)
Thompson 2. Gün	4 (%50)	2 (%50)	3 (%75)
Thompson 3. Gün	3 (%37,5)	2 (%66,6)	2 (%66,6)
aEEG 1. Gün	6 (%75)	3 (%50)	4 (%66,6)
aEEG 2. Gün	6 (%75)	3 (%50)	4 (%66,6)
aEEG 3. Gün	7 (%87,5)	3 (%42,8)	4 (%57,1)
TFUSG	4 (%50)	2 (%50)	3 (%75)
Nöbet	6 (%75)	3 (%50)	4 (%66,6)
İlk MRG	7 (%87,5)	3 (%42,8)	3 (%42,8)

MRG: manyetik rezonans görüntüleme, aEEG: amplitüd entegre elektroensefalografi, TFUSG: transfontanel ultrasonografi

Alt çalışma grubunun ilk ve kontrol MRG bulguları ile Bayley-III ölçeği değerlendirme sonuçlarına ilişkin veriler karşılaştırmalı olarak Tablo 25’te verilmiştir.

Tablo 25. Kontrol MRG ile Değerlendirilen Alt Grup Hastaların MRG Bulguları ve Bayley-III Ölçeği Sonuçlarının Karşılaştırılması

	İlk MRG Bulguları	Kontrol MRG Bulguları	Bayley-III Bileşik Puanları
Olgu 7	Bilateral frontal loblar Beyaz cevher T2A’da hiperintensite Rutherford skoru*: BC - 1	Normal	Normal
Olgu 11	Sol frontal, bilateral pariyetal loblar Periventriküler alan T2A’da hiperintensite Difüzyon kısıtlılığı Rutherford skoru: K - 2	Aynı bölgeler T2A’da hiperintensite Sekel değişiklik Rutherford skoru: K - 2	Bilişsel: 70 Dil: 71 Motor: 82 SD: 80 UD: 59
Olgu 12	Subgaleal hematoma	Normal	Bilişsel: 65 Dil: 56 Motor: 70 SD: 80 UD: 57
Olgu 13	Sağ oksipital lob Fokal difüzyon kısıtlılığı Rutherford skoru: K - 1	Normal	Normal
Olgu 17	Sol oksipital, pariyetal, frontal loblar T2A’da hiperintensite Difüzyon kısıtlılığı Rutherford skoru: K - 2	Sol pariyetal lob T2A’da hiperintensite Sekel değişiklik Rutherford skoru: K - 1	Normal
Olgu 18	Sol frontal lob Fokal difüzyon kısıtlılığı Rutherford skoru: K - 1	Normal	Dil: 83 SD: 80
Olgu 19	Sol temporal, pariyetal, oksipital loblar Beyaz cevher T2A’da hiperintensite Difüzyon kısıtlılığı Rutherford skoru: BC - 3	Yaygın kortikal incelme Sekel ensefalomalazik alanlar Rutherford skoru: BC - 3	Bilişsel: 55 Dil: 47 Motor: 46 SD: 55 UD: 41
Olgu 21	Periventriküler alan Beyaz cevher T2A’da hiperintensite Rutherford skoru: BC - 1	Normal	Normal

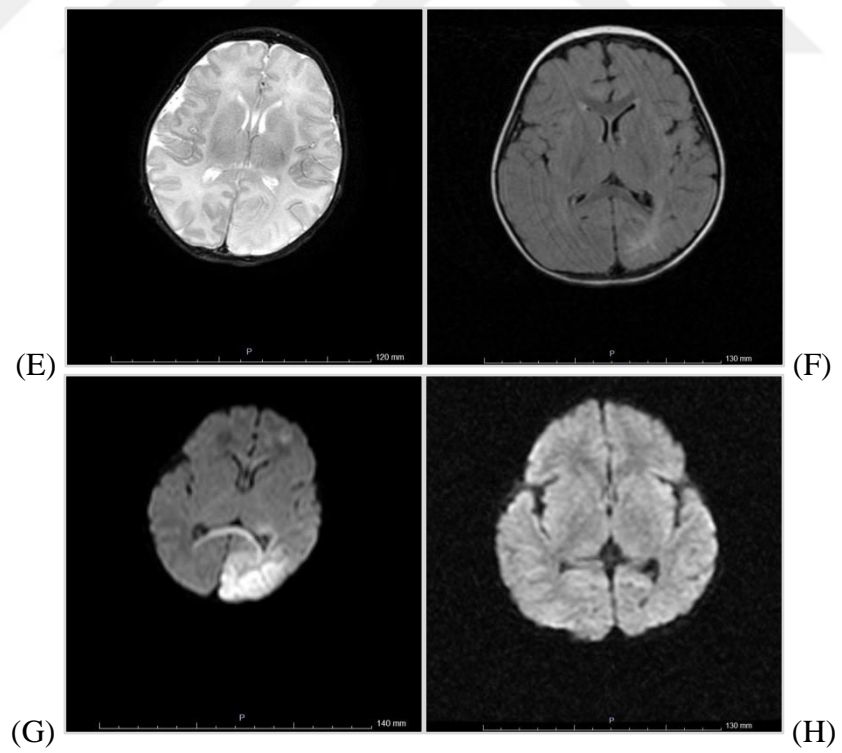
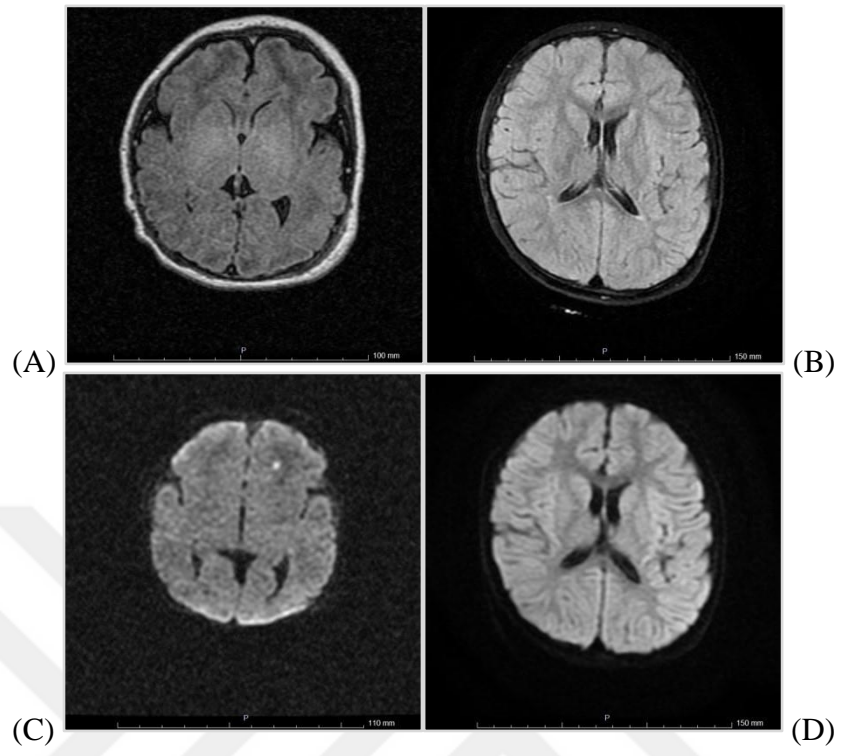
MRG: manyetik rezonans görüntüleme, T2A: T2 ağırlıklı sekans, BC: beyaz cevher, K: kortikal, SD: sosyal-duygusal, UD: uyumsuz davranış

* Beyaz cevher değerlendirmesi: 0 puan = Normal, 1 puan = Sadece periventriküler beyaz cevherde görülen sinyal değişiklikleri, 2 puan = Subkortikal beyaz cevherde sinyal değişiklikleri veya fokal infarkt alanları, 3 puan = Kanama veya infarkt bulguları ile birlikte yaygın sinyal değişiklikleri. Kortikal bölge değerlendirmesi: 0 puan = Normal, 1 puan = 1-2 bölgede etkilenme, 2 puan = 3 bölgede etkilenme, 3 puan = 4 ve daha fazla bölgede etkilenme (124)

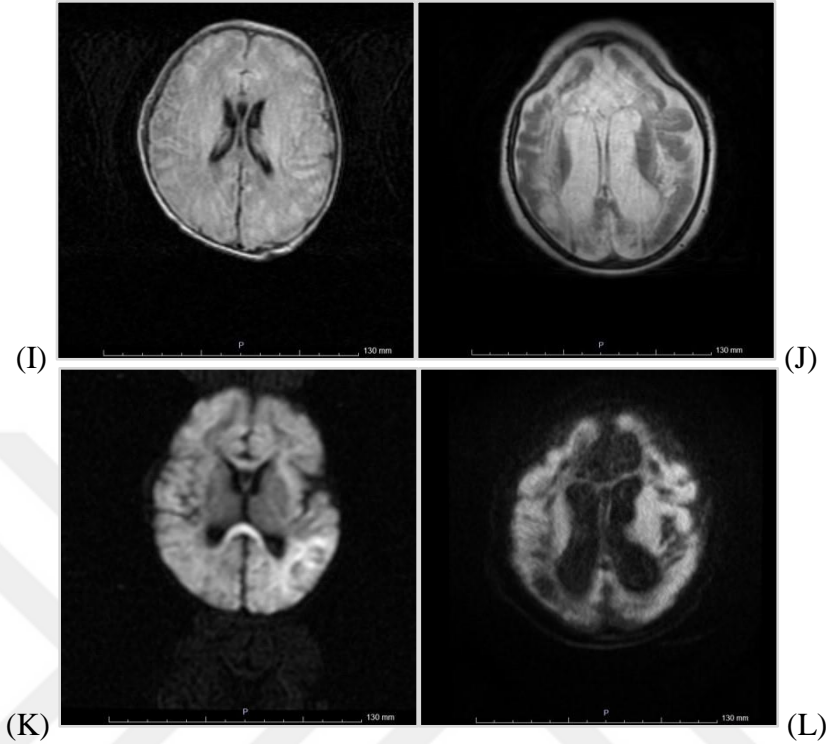
İlk ve kontrol MRG bulgularının her ikisinde de anormallik saptanan üç hastanın radyolojik görüntüleri Şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1. İlk ve Kontrol MRG’lerinde Etkilenme Saptanan Hastaların Radyolojik Görüntülerinin Karşılaştırılması





Şekil 1 (Devamı). İlk ve Kontrol MRG'lerinde Etkilenme Saptanan Hastaların Radyolojik Görüntülerinin Karşılaştırılması



A: Olgu 11'in ilk MRG'deki T2A görüntüsü (sol frontal lob ve bilateral pariyetal loblarda periventriküler alanda hiperintens sinyal değişiklikleri)

B: Olgu 11'in kontrol MRG'deki T2A görüntüsü (her iki lateral ventrikül komşuluklarında posterior kesimlerde hiperintens sinyal değişiklikleri)

C: Olgu 11'in ilk difüzyon ağırlıklı MRG görüntüsü (sol frontal lob, bilateral pariyetal loblar ve korpus kallozum splenium kesiminde difüzyon kısıtlılığı)

D: Olgu 11'in kontrol difüzyon ağırlıklı MRG görüntüsü (belirgin difüzyon kısıtlılığı yok, sekel değişiklikler)

E: Olgu 17'nin ilk MRG'deki T1A görüntüsü (sol frontal lob anteriorunda, sol pariyetooksipital bölge posteriorunda ve korpus kallozum splenium kesiminde hiperintens sinyal değişiklikleri)

F: Olgu 17'nin kontrol MRG'deki T2A görüntüsü (sol pariyetal lob posteriorunda hiperintens sinyal değişikliği ve parankimde milimetrik atrofik değişiklikler)

G: Olgu 17'nin ilk difüzyon ağırlıklı MRG görüntüsü (sol frontal lob anteriorunda, sol pariyetooksipital bölge posteriorunda ve korpus kallozum splenium kesiminde difüzyon kısıtlılığı)

H: Olgu 17'nin kontrol difüzyon ağırlıklı MRG görüntüsü (belirgin difüzyon kısıtlılığı yok, sekel değişiklikler)

I: Olgu 19'un ilk MRG'deki T2A görüntüsü (sol temporoparietooksipital alanda hiperintens sinyal değişiklikleri)

J: Olgu 19'un kontrol MRG'deki T2A görüntüsü (frontal, pariyetal ve oksipital loblarda belirgin olmak üzere yaygın kortikal incelme ve sekel ensefalomalazik alanlar)

K: Olgu 19'un ilk difüzyon ağırlıklı MRG görüntüsü (sol temporoparietooksipital alanda difüzyon kısıtlılığı)

L: Olgu 19'un kontrol difüzyon ağırlıklı MRG görüntüsü (belirgin difüzyon kısıtlılığı yok, sekel değişiklikler)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde terapötik hipotermi uygulanan, Yenidoğan ve Çocuk Nörolojisi Bölümü tarafından kontrolleri sağlanan 24-42 ay arasındaki 22 hastanın yoğun bakım takiplerindeki klinik özellikleri (Sarnat evresi, Thompson skoru, aEEG değerlendirmesi, transfontanel USG sonucu, nöbet öyküsü ve MRG bulgusu) ile kontrol EEG, Bayley-III ölçeği ve kontrol MRG verileri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Günümüzde orta ve ağır neonatal ensefalopati hastalarda kanıta dayalı olarak kabul görmüş tek ve etkin nöroprotektif tedavi yöntemi terapötik hipotermidir (10-12). Geniş kapsamlı çalışmaların yapılmaya başlandığı 2000'li yıllardaki ilk yayınlar TH'nin etkinliği ve güvenilirliği üzerine olmuştur. Bu kapsamda araştırmacılar TH uygulanan hasta grupları ile uygulanmayan kontrol gruplarının karşılaştırılmasına odaklanmıştır. Öncelikle hipotermi tedavisinin mortalite üzerine etkileri incelenmiş, ardından bu grupların uzun dönemdeki nörolojik gelişimleri kıyaslanmış, tüm bu çalışmaların ışığında TH uygulamasının mortalite ve nörogelişimsel sorunları azalttığı konusunda ortak bir sonuca varılmıştır (11, 79, 126, 127). Daha sonraki dönemlerde ise araştırmacılar TH uygulanan hastaların prognozunu öngörmenin mümkün olup olmadığı üzerine yoğunlaşmışlardır. Laboratuvar ve klinik değerlendirmelerin yanında özellikle MRG bulgularının olası nörogelişimsel sorunları saptamadaki rolü ile alakalı çok sayıda çalışma yapılmıştır (117, 128-130).

Şimdiye dek yayınlanan araştırmaların büyük çoğunluğu HİE evresi, TH başlangıç zamanı, MRG bulguları gibi belirli kriterlerin nörogelişime etkilerini incelemiştir (15, 130-132). Bu hastaların yoğun bakım ünitelerindeki tedavileri boyunca kullanılan ve sonuçları da tedavi süresince değişkenlik gösterebilen Sarnat evresi, Thompson skoru ve aEEG değerlendirmelerinin günlük analizini yapan; bunlarla birlikte transfontanel USG sonucu ve nöbet öyküsü gibi MRG bulguları dışında nörogelişimsel etkilenmenin öngörülmesinde yol gösterici olabilecek tüm değerlendirmeleri de içine alan araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Ayrıca, uzun dönem etkilenmelere yönelik şimdiye dek yapılan çalışmaların hemen hepsinde başta

BayleyIII olmak üzere çeşitli nörogelişimsel testler kullanılmış, ancak bu testlerle eşzamanlı olacak şekilde kontrol EEG ya da MRG değerlendirmesi hiç yapılmamıştır.

Araştırmamızda Bayley-III değerlendirmesinde altı hastada (%27,2) en az bir alanda nörogelişimsel gerilik saptanırken, 22 hastanın sadece birinde (%4,5) kontrol EEG’de epileptik aktivite tespit edilmiştir. Kontrol MRG endikasyonu olarak belirlenen; ilk MRG’de iskemik hasar olması, kontrol EEG’de epileptik aktivite bulunması ya da Bayley-III değerlendirmesinde nörogelişimsel gerilik saptanması kriterlerinden herhangi birini karşılayan toplam sekiz hastaya (%36,3) kontrol MRG yapılmıştır. Bu hastaların dördünde (%50) Bayley-III’te nörogelişimsel gerilik, üçünde (%37,5) ise kontrol MRG’de patolojik bulgu olduğu görülmüştür. Hastaların TH uygulanan dönemdeki klinik verileri ile kontrol değerlendirmeleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde ikinci gündeki Thompson skorunun yedi puan ve üzerinde olmasının Bayley-III ölçeğinde bilişsel ve motor alanda gerilik ile, transfontanel USG’de kanama saptanmasının tüm alanlarda (bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış) gerilik ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uyum gösterdiği bulunmuştur. Bunlarla birlikte yapılan korelasyon analizine göre ise ikinci ve üçüncü günlerdeki Sarnat evresi ile ikinci gündeki aEEG etkilenmesi arttıkça Bayley-III ölçeği bilişsel alan bileşik puanlarında, ikinci ve üçüncü günlerdeki Thompson skoru arttıkça uyumsal davranış bileşik puanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme olduğu saptanmıştır.

Terapötik hipoterminin güvenilirliği ve uzun dönem etkileri ile alakalı 20052010 yılları arasında geniş hasta gruplarıyla yapılan çeşitli çalışmalardan birinde Eicher ve ark. (79) TH uygulanan 17 hasta ile TH uygulanmayan 11 hastanın 12. ayda Bayley-II ölçeği ile nörogelişimsel değerlendirmelerini karşılaştırmış, hipotermi uygulanan grubun dil-bilişsel ve motor alanlarda daha az oranda gerilik gösterdiğini saptamıştır. Çalışmada yer alan hastaların %77’si Sarnat evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Hipotermi uygulanan grupta dil-bilişsel gerilik oranı %35 ve motor gerilik oranı %53, hipotermi uygulanmayan grupta ise dil-bilişsel gerilik oranı %50 ve motor gerilik oranı %64 bulunmuştur.

Shankaran ve ark. (11) çalışmasında da benzer bir araştırma daha geniş bir hasta grubuyla yapılmış, TH uygulanan 102 hasta ile TH uygulanmayan 106 hasta 18-22.

aylar arasında Bayley-II ve GMFCS ölçekleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hipotermi uygulanan grubun ciddi ensefalopati oranı %32, dil-bilişsel gerilik oranı %48 ve motor gerilik oranı %38; hipotermi uygulanmayan grubun ise ciddi ensefalopati oranı %40, dil-bilişsel gerilik oranı %60 ve motor gerilik oranı %65 olarak belirlenmiştir.

Azzopardi ve ark. (126) çalışmasında ise yaklaşık %60'ında ciddi ensefalopati bulguları olan bir örneklem içerisinde TH uygulanan 163 hasta ile TH uygulanmayan 162 hasta 18. ayda Bayley-II ve GMFCS ölçekleriyle değerlendirilmiştir. Hipotermi uygulanan grupta dil-bilişsel gerilik oranı %29 ve motor gerilik oranı %32, hipotermi uygulanmayan grupta ise dil-bilişsel gerilik oranı %46 ve motor gerilik oranı %47 bulunmuştur. Çalışma uzun dönem izleme sürdürülmüş, hastalar 6-7 yaşında IQ (*intelligence quotient*) testi ile yeniden değerlendirilmiştir. Hipotermi uygulanan grupta yer alan 145 hastanın %52'inde, hipotermi uygulanmayan grupta yer alan 132 hastanın %39'unda IQ 85 ve üzerinde saptanmıştır (127).

Bu çalışmalardaki hastaların %32-77'si Sarnat evre 3 olarak değerlendirilmiş, Bayley-II ölçeği ile dil-bilişsel etkilenmeleri %29-48 ve motor etkilenmeleri %32-53 oranlarında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Bayley-III ile değerlendirme yapılmış, bilişsel ve motor alanlarda etkilenme %13,6 iken dil alanında etkilenme %18,1 saptanmıştır. Çalışmamızdaki nörogelişimsel sonuçların daha iyi olmasındaki etkenlerin hasta grubumuzun büyük çoğunluğunu (%63,6) Sarnat evre 2 hastaların oluşturması, Sarnat evre 3 olan hastaların %9,1 gibi daha küçük bir grupta sınırlı kalması ve hastaların çoğuna (%72,7) postnatal ilk üç saat içinde TH tedavisinin başlanılmasının olduğu düşünülmüştür. Bununla beraber bahsedilen çalışmalar ile bizim çalışmamızın arasında 10 yıldan fazla bir zaman geçmiş olması; bu süreçte HİE ve TH ile ilgili bilgi, tecrübe ve tıbbi teknolojilerin gelişmesinin de göz ardı edilmemesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Weeke ve ark. (118) 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada ilk kohort grubu olan Hollanda'dan altı yılda 97 hasta, ikinci kohort grubu olan İsveç'ten ise beş yılda 76 hasta olmak üzere toplam 173 hastayı 24. ayda Bayley-III ölçeği ile değerlendirmiştir. Hastaların ortalama %14'ü ciddi ensefalopati bulguları ile TH tedavisi almış, nörogelişimsel değerlendirmede bilişsel alanda %7, motor alanda ise %8 oranında gerilik görülmüştür. Aynı hastalar okul çağında IQ testi ile değerlendirildiğinde

hastaların yalnızca %4'ü 85 puanın altında kalmıştır. Önceki çalışmalardan daha yakın bir tarihte gerçekleştirilen bu araştırmada yer alan hastaların Sarnat evre 3 olarak değerlendirilme oranları çalışmamızdan hafif yüksek, nörogelişimsel gerilik oranları ise çalışmamızın sonuçlarından hafif düşük saptanmakla beraber benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Terapötik hipotermi tedavisinin dünya genelinde yaygınlaşmaya başlaması ile birlikte düşük ve orta gelirli ülkelerden de çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Pauliah ve ark. (133) 2013'te bir meta-analiz ile düşük ve orta gelirli ülkelerde yapılan yedi çalışmanın verilerini paylaşmıştır. Toplam 567 hastanın değerlendirildiği analizin sonucunda TH'nin mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği, ancak çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki tıbbi teknolojik yetersizlikler, örneklem gruplarının heterojen olması gibi sebeplerle verilerin güvenilir olmadığı belirtilmiştir.

Thayyil ve ark. (134) 2017'de Hindistan, Bangladeş ve Sri Lanka'dan toplam 408 hasta ile bir çalışma başlatmış, hipotermi uygulanan grup ile kontrol grubu arasında ölüm veya ağır nörolojik sekel sıklıkları arasında fark saptanmamıştır.

Tsuda ve ark. (135) 2017'de Japonya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada baş ya da tüm vücut soğutma yöntemlerinden herhangi biri ile TH uygulanan 485 hastada mortalite değerlendirilmiştir. Yaklaşık %27'si Sarnat evre 3 olan çalışma grubunda üç yılda görülen toplam mortalite %2,7 ile daha önce yapılan benzer çalışmalardan düşük bulunmuş, ancak hastaların nörogelişimsel durumlarıyla ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır.

Procianoy ve ark. (136) 2019'da Brezilya'daki çalışmalarında yedi yıllık bir dönemin verileri incelenmiştir. Yaklaşık %43'ünde ciddi ensefalopati saptanan 72 hastadan 40'ı 12. ayda Bayley-III ölçeği ile değerlendirilmiş ve %45 oranında en az bir alanda gerilik saptanmıştır. Detaylı olarak bakıldığında ise bilişsel alanda %32, dil alanında %37, motor alanda ise %20 etkilenme olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın da önceki yıllarda gelişmiş ülkelerden yayınlanan çalışmalarla uyumlu olarak ciddi ensefalopatili hasta yoğunluğu yüksek olan bir grupta yapılmış olması, nörogelişimsel gerilik oranlarının çalışmamızdan daha yüksek çıkmasını açıklamaktadır.

Liu ve ark. (120) 2020'de Çin'den yayınladıkları meta-analizde 26 çalışmadan 1458 hasta 18-36. aylar arasında nörogelişimsel açıdan değerlendirilmiş, MRG ve aEEG verilerinin prognozu öngörme konusunda yol gösterici olduğu raporlanmıştır.

Aker ve ark. (137) 2021'de Hindistan'da 50 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hipotermi uygulanan ve uygulanmayan grupların 18. aydaki Bayley-III verileri kıyaslanmış ve MRG verilerinin prognoz tayini açısından önemi vurgulanmıştır. Bu çalışmada anormal MRG bulgu oranı %26, bilişsel alanda gerilik %17, motor alanda gerilik %13 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların %36,3'ünde anormal MRG bulguları saptanmış, Bayley-III değerlendirmelerimiz ise bu araştırmayla benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Boo ve ark. (138) 2022 yılında Malezya'da 44 merkezden toplam 2761 hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların %66'sına TH uygulandığı, mortalite verileri değerlendirildiğinde TH uygulanmayan hafif HİE'li hastaların da TH uygulanan orta ve ağır HİE'li hastalar kadar nörogelişimsel gerilik açısından risk altında olduğu saptanmıştır.

Düşük ve orta gelirli ülkelerden yapılan yayınlar son beş yıl içerisinde artmaya başlasa da çalışmaların çoğunun mortalite verileri ya da TH etkinliği üzerine olduğu görülmektedir. HİE ve terapötik hipotermi'nin uzun dönem sonuçlarıyla ilgili nörogelişimsel değerlendirme yapan kısıtlı sayıda çalışma bulunmakta, bu çalışmalardan bazıları ile çalışmamızın verilerinin benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Son yıllarda üzerinde en çok yoğunlaşılan konu, TH uygulanan hastaların nörogelişimsel prognozlarını erken dönemde öngörebilecek bir değerlendirme yöntemi olup olmadığıdır. Finder ve ark. (15) 2019 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmalarında 471 hasta Sarnat evrelerine göre beş gruba (sağlıklı kontrol, HİE olmayan perinatal asfiksi, TH uygulanmayan hafif HİE, orta HİE ve ağır HİE) ayrılmış ve 18-42. aylar arasında Bayley-III ölçeği ile nörogelişimsel açıdan karşılaştırılmıştır. Sonuçta, TH uygulanmayan hafif HİE grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre bilişsel alan sonuçlarının kötü olduğu, ancak TH uygulanan orta ya da ağır HİE'li vakalardan anlamlı farklarının olmadığı bildirilmiştir.

Guillot ve ark. (131) 2019'daki çalışmalarında TH başlangıç zamanının nörogelişime etkisi incelenmiştir. Postnatal ilk üç saat içinde tedavisine başlanan 36 hasta ile tedavisine 3-6. saatler arasında başlanan 28 hastanın tedavi sonundaki MRG bulguları ve 18. aydaki Bayley-III sonuçları arasında anlamlı farklılık olmadığı raporlanmıştır. Çalışma grubunun tamamını oluşturan toplam 64 hastanın %23'ü Sarnat evre 3 olarak değerlendirilmiş, %17'sinde MRG'de etkilenme görülmüş,

%18'inde ise nörogelişimsel gerilik saptanmıştır. Çalışmamıza kıyasla Sarnat evre 3 oranı yüksek ve MRG'de etkilenme oranı düşük olmasına karşın nörogelişimsel değerlendirme sonuçlarında benzerlik olduğu görülmektedir.

Morales ve ark. (132) 2021'deki çalışmalarında Sarnat değerlendirmesinin MRG bulguları ve Bayley-III sonuçları ile olan ilişkisi incelenmiştir. Buna göre Sarnat verilerinin MRG'de talamus ve bazal ganglia tutulumu ve 24. ay Bayley-III sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

MRG bulgularının prognozu öngörmedeki rolünün önemine dikkat çeken pek çok çalışmayı takiben bu konudaki araştırmalar prognoz konusunda önemli ve detaylı bilgiler verir hale gelmiştir. Trivedi ve ark. (117) 2017 yılındaki çalışmalarında MRG verileri ile 18-24. aylarda yapılan Bayley-III değerlendirmesindeki nörogelişimsel gerilik arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Hastalara postnatal 2-6. günler arasında ilk MRG, 8-12. günler arasında ise ikinci MRG yapılmıştır. İki MRG verileri kıyaslandığında iyileşme %7 iken kötüleşme %15 saptanmış, hastaların %78'inde etkilenmelerde değişiklik olmadığı görülmüştür. Nörogelişimsel değerlendirmesinde gerilik saptanan hastaların %77'sinde, geriliği olmayan hastaların ise %55'inde MRG'de etkilenme olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmayla MRG'deki hasarın boyutu arttıkça nörogelişimsel geriliğin arttığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda nörogelişimsel geriliği olan hastaların %50'sinin, nörogelişimsel açıdan normal olarak değerlendirilen hastaların ise %31,2'sinin MRG'de etkilenmesi olduğu saptanmıştır. MRG'de etkilenme sıklığı genel olarak daha düşük bulunmuş olsa da nörogelişimle olan ilişkisi konusunda literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde aynı hastaları MRG ile iki defa değerlendiren oldukça nadir çalışmalardan biri olan Trivedi ve ark. (117) çalışmasında MRG çekimleri arasında ortalama bir hafta gibi kısa bir sürenin olması, çalışmamızdaki ortalama 24-42 ayda çekilen kontrol MRG verilerinin ilk MRG ile kıyaslanması ve prognozu öngörme bakımından önemini ortaya koyması açısından oldukça önemli olarak değerlendirmekteyiz. Kontrol MRG ile değerlendirilen sekiz hastadan oluşan alt çalışma grubumuzla elde ettiğimiz sonuçlara göre ilk MRG'sinde etkilenme olan yedi hastadan üçünde (%42,8) kontrol MRG'de de patolojik bulgulara rastlanmış, gene bu gruptan üç hastada (%42,8) Bayley-III sonuçlarında en az bir nörogelişimsel değerlendirme alanında gerilik saptanmıştır.

Mitra ve ark. (128) 2018'de bildirdikleri çalışmada, postnatal ilk iki hafta içerisinde yapılan MRG ve MRS değerlendirmeleri ile 22-26. aylarda yapılan BayleyIII sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. Toplam 39 hastanın dahil edildiği bu araştırmada bilişsel alanda gerilik %34, dil alanında gerilik %38 ve motor alanda gerilik %36 oranlarında bulunmuştur. Çalışma sonunda MRS verilerinin nörogelişimsel anormallikleri öngörmede yol gösterici olduğu rapor edilmiştir.

Procianoy ve ark. (129) 2018'de yaptıkları çalışmalarında da MRG bulguları ile nörogelişimsel gerilik arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaklaşık %47'sinde ciddi ensefalopati olan 21 hasta 12-18. aylarda Bayley-III ile değerlendirilmiş, MRG'deki tutulum bölgelerine göre hangi alanlarda nörogelişimsel geriliklerin ortaya çıktığı araştırılmıştır. Buna göre internal kapsülün arka bacağında etkilenme bilişsel, dil ve motor alanların tümünde gerilik ile ilişkiliyken, talamus ve bazal ganglia ile beyaz cevher bölgelerinde etkilenme motor alanda, kortikal etkilenme ise dil alanında gerilik ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda; kontrol MRG sonuçlarına göre kortikal bölgede hafif etkilenme sekeli olan bir hastanın nörogelişimsel değerlendirmesinde anormallik görülmemiş, kortikal bölgede orta etkilenme sekeli ve beyaz cevherde ağır etkilenme sekeli olan iki hastanın ise Bayley-III ölçeğindeki tüm değerlendirme alanlarında gerilik saptanmıştır.

Tharmapoopathy ve ark. (130) 2019'daki çalışmalarında 69 hastanın MRG bulguları ile Bayley-III sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiş, hastaların %31'inde MRG'de etkilenme ve %29'unda nörogelişimsel gerilik saptanmış, anormal MRG bulgularının kötü nörogelişimsel sonuçlarla yakın ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda; Sarnat evresi, Thompson skoru, aEEG değerlendirmesi ve transfontanel USG sonuçları ile erken çocukluk dönemindeki nörogelişimsel veriler arasında anlamlı istatistiksel ilişkiler saptanmış, ancak her ne kadar nörogelişimsel geriliği olanlarda daha yüksek oranda patolojik MRG bulguları görülmüş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatür taramasında öne çıkan bazı yayınlar ile çalışmamızın ilk MRG sonuçlarının nörogelişimsel değerlendirmedeki duyarlılıkları ve kıyaslamaları Tablo 26'da özet olarak verilmiştir.

Tablo 26. MRG Bulgularının Nörogelişimsel Prognuzu Öngörme Değerleri ile Alakalı Yapılan Bazı Yayınların Çalışmamızın Sonuçları ile Karşılaştırılması (130. kaynaktan alınıp düzenlenmiştir)

	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPV (%)	NPV (%)
Rutherford ve ark. (2010)	88	82	76	91
Chalak ve ark. (2014)	73	84	84	74
Rollins ve ark. (2014)	95	84	84	74
Shankaran ve ark. (2015)	61	92	92	59
Trivedi ve ark. (2017)	77	46	47	76
Weeke ve ark. (Kohort 1) (2018)	92	95	88	97
Weeke ve ark. (Kohort 2) (2018)	42	98	88	83
Tharmapopathy ve ark. (2019)	95	94	91	98
Bizim çalışmamız	50	69	38	79

PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Ülkemizde yapılan araştırmalar incelendiğinde Akar ve ark. (139) 2011 yılındaki çalışmalarında hastalar aEEG verilerine göre gruplandırılmış, anormal aEEG bulgusu saptanan hastalara TH uygulanmıştır. Bayley-II ile 18. ayda yapılan nörogelişimsel değerlendirmede hipotermi uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2020 yılında yapılan bir tıpta uzmanlık tezinde TH uygulanan 37 hastanın 18-72. aylar arasında gelişimsel değerlendirmeleri yapılmıştır. Sarnat evresi,

TH başlangıç zamanı ve anne eğitim düzeyinin gelişime olan etkileri incelendiğinde Sarnat evresi ile hareket gelişiminin, TH başlangıç zamanı ile de dil gelişiminin ilişkili olduğu belirtilmiştir (140).

Çalışmamız, terapötik hipotermi tedavisi alan hastalarda nörogelişimsel etkilenme açısından öngörü sağlayabilecek tüm verileri incelemesi, örnekleme yer alan hastaların yaş farklarının 18 ay ile sınırlandırılarak yalnızca Bayley-III ölçeği uygulaması ile standardize edilmesi, Bayley-III'te bulunan beş alanın tamamının (bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış) değerlendirilmesi ve bu değerlendirmeye kontrol EEG ve MRG bulgularının eklenmesi ile literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde yapılan çalışmaların bazılarında örneklem sayılarının farklı olması, TH yönteminin değişkenlik göstermesi, hasta gruplarında ağır ensefalopati oranının yüksek olması, Bayley-III haricinde nörogelişimsel değerlendirme ölçeklerinin kullanılması gibi sebepler; elde edilen verilerin bizim çalışmamızın verileri ile kıyaslanmasını kısıtlamaktadır. Düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yapılan çalışmaların ise büyük bir kısmı ölüm ya da serebral palsy gibi ağır sekellerin üzerinde durmaktadır. Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde yapılan yakın tarihli araştırmalar ile düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yapılan geniş kapsamlı çalışmaların büyük kısmıyla çalışmamızın nörogelişimsel analiz sonuçlarının benzerlik gösterdiği göze çarpmaktadır. Araştırmamızda Sarnat evresi, Thompson skoru ve aEEG değerlendirmelerine ait veriler günlük olarak analiz edilmiş, anlamlı sonuçlar ilk 24 saatin ardından gelen ikinci ve üçüncü günlerde saptanmıştır. Transfontanel USG'de kanama saptanan hastaların nörogelişimsel değerlendirme sonuçlarıyla aralarında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bayley-III değerlendirmesi ile eşzamanlı olarak kontrol EEG ve MRG değerlendirmeleri yapılmış, sonuçlar alt grup analizi ile paylaşılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçları tartışmak için literatür tarandığında çalışmamıza benzer bir çalışma deseni bulunamamıştır.

Kontrol MRG değerlendirmesi için etik kurallar çerçevesinde belirlenen endikasyonlara uyan alt çalışma grubundaki hasta sayılarının az olması ve genel olarak çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı, çalışmamızın başlıca kısıtlı yanını oluşturmaktadır. Bununla birlikte hastaların Sarnat evresi, Thompson skoru, aEEG değerlendirmesi, transfontanel USG sonucu, nöbet öyküsü ve MRG bulgusu gibi

yoğun bakım takiplerinde elde edilen verilerin tümünün kullanılması; Sarnat, Thompson ve aEEG verilerinin günlük olarak analiz edilmesi; sınırlandırılan yaş aralığı sayesinde sadece Bayley-III ölçeği ile nörogelişimsel değerlendirme yapılarak olası sonuç farklılıklarının önüne geçilmesi; Bayley-III ölçeğinde bulunan tüm alanlarda (bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış) değerlendirme yapılması; nörogelişimsel testlerle eşzamanlı olarak kontrol EEG ve MRG değerlendirmelerinin yapılması ise çalışmamızın güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde terapötik hipotermi uygulanan, Yenidoğan ve Çocuk Nörolojisi Bölümü tarafından kontrolleri yürütülen hastaların %27,2'sinde Bayley-III değerlendirme alanlarından en az birinde nörogelişimsel gerilik ve %4,5'inde kontrol EEG'de epileptik aktivite saptanmıştır. İkinci gündeki Thompson skorunun 7 puan ve üzerinde olmasının bilişsel ve motor alanda gerilik ile, transfontanel USG'de kanama saptanmasının Bayley-III ölçeği ile tüm alanlarda (bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış) gerilik ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca ikinci ve üçüncü günlerdeki Sarnat evresi ile ikinci gündeki aEEG etkilenmesi arttıkça Bayley-III ölçeği bilişsel alan bileşik puanlarında, ikinci ve üçüncü günlerdeki Thompson skoru arttıkça Bayley-III ölçeği uyumsal davranış bileşik puanlarında düşme olduğu saptanmıştır. Kontrol MRG yapılan alt çalışma grubundaki hastaların %37,5'inde kontrol MRG'de patolojik bulgu ve %50'sinde Bayley-III ölçeğinde nörogelişimsel gerilik olduğu görülmüştür. Bu bulgular, HİE'ye bağlı olarak ortaya çıkabilecek sorunların ölüm ya da serebral palsi dışında çeşitli düzeylerde nörogelişimsel geriliklerle de kendini gösterebileceğini; yoğun bakım takiplerinde kullanılan Sarnat evresi, Thompson skoru, aEEG değerlendirmesi ve transfontanel USG verilerinin nörogelişimsel sonuçları öngörmede oldukça değerli olduğunu; ilk MRG'de saptanan patolojik bulguların zamanla düzelme gösterebilmesi sebebiyle tek başına MRG bulgularının prognozu öngörmede değerlendirilmesinin çok doğru olmayacağını göstermektedir. HİE nedeniyle TH tedavisi alan hastaların klinik verilerinin doğru şekilde kaydedilmesi ve bunların ışığında uzun dönem takiplerinin yapılması, olası nörogelişimsel problemlerin erken tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin erkenden alınabilmesi açısından son derece önemlidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde terapötik hipotermi uygulanan, Yenidoğan ve Çocuk Nörolojisi Bölümü tarafından kontrolleri sağlanan hastaların yoğun bakım takiplerindeki klinik özellikleri (Sarnat evresi, Thompson skoru, aEEG değerlendirmesi, transfontanel USG sonucu, nöbet öyküsü ve MRG bulgusu) ile erken çocukluk dönemlerinde elde edilen EEG, Bayley-III ölçeği ve MRG verileri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Toplam 22 hasta ile yapılan araştırmanın sonunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların 17'si (%77,3) erkek, 5'i (%22,7) kızdı.
2. Kontrol değerlendirmeler sırasındaki ortalama hasta yaşı 33,3 aydı.
3. En yüksek Sarnat evre 2 oranı %63,6 ile postnatal ikinci günde, en yüksek Sarnat evre 3 oranı ise %9,1 ile üçüncü günde saptandı.
4. Postnatal ikinci günde hastaların %36,4'ünde, üçüncü günde ise %27,3'ünde Thompson skoru 7 puan ve üzerindediydi.
5. Amplitüd entegre EEG değerlendirmesine göre orta/ağır etkilenme oranları postnatal ikinci gün %68,2 ve üçüncü gün %77,3 olarak bulundu.
6. Transfontanel USG ile değerlendirilen hastaların dördünde (%18,2) kanama bulgusu izlendi.
7. Hastaların 14'ünde (%63,6) nöbet geçirme öyküsü vardı.
8. Toplam sekiz hastanın (%36,4) ilk kranial MRG'sinde iskemik hasar bulgusu görüldü.
9. Çalışma grubunun tamamı, hastaların özgeçmişini bilmeyen bir çocuk nöroloji uzmanı tarafından kontrol konvansiyonel EEG ve Bayley-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği ile değerlendirildi.
10. EEG değerlendirmeleri sonucunda bir hastada (%4,5) epileptik aktivite tespit edildi.
11. Bayley-III ölçeği ile yapılan nörogelişimsel değerlendirmelerde bilişsel alanda üç hastada (%13,6), dil alanında dört hastada (%18,2), motor alanda üç hastada (%13,6), sosyal-duygusal alanda dört hastada (%18,2) ve

uyumsal davranış alanında beş hastada (%22,7) gerilik saptandı. Toplam altı hastada (%27,2) en az bir değerlendirme alanında, üç hastada (%13,6) ise tüm değerlendirme alanlarında gerilik görüldü.

12. Postnatal ikinci günde Thompson skorunun 7 ve üzerinde olması ile hastaların bilişsel ve motor alan değerlendirmelerinde gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum saptandı ($p < 0,05$).
13. Transfontanel USG'de kanama saptanması ile hastaların bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış alan değerlendirmelerinin tümünde gerilik saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum bulundu ($p < 0,05$).
14. Postnatal ikinci ve üçüncü günlerdeki Sarnat evresi arttıkça bilişsel bileşik puanda istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir düşüş olduğu görüldü ($p < 0,05$).
15. Postnatal ikinci gündeki aEEG etkilenmesi arttıkça bilişsel bileşik puanda istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir düşüş olduğu saptandı ($p < 0,05$).
16. Postnatal ikinci ve üçüncü günlerdeki Thompson skoru arttıkça uyumsal davranış bileşik puanda istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir düşüş olduğu görüldü ($p < 0,05$).
17. Nöbet öyküsü ve kranial MRG bulguları ile kontrol değerlendirmeler (EEG, Bayley-III ve MRG) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$).
18. İlk MRG'de iskemik hasar olması, kontrol EEG'de epileptik aktivite bulunması ya da Bayley-III ölçeği ile değerlendirmesinde nörogelişimsel gerilik saptanması kriterlerinden herhangi birini karşılayan toplam sekiz hastaya (%36,3) kontrol MRG yapılarak bunlarla bir alt çalışma grubu oluşturuldu. Bu alt çalışma grubunda yer alan hastaların üçünde (%37,5) kontrol MRG'de de patolojik bulgu, dördünde (%50) Bayley-III'te nörogelişimsel gerilik olduğu saptandı.
19. Kontrol MRG'sinde patolojik bulgu saptanan hastalardan birinde kortikal bölgede hafif etkilenme sekeli olmasına rağmen nörogelişimsel değerlendirmesinde bir anormallik görülmediği, kortikal bölgede orta etkilenme sekeli ve beyaz cevherde ağır etkilenme sekeli olan iki hastanın

Bayley-III ölçeğinde tüm değerlendirme alanlarında gerilik olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):896-901.
2. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics: 17th Edition. Nervous System Disorders: Elsevier Health Sciences; 2003. p. 561-9.*
3. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4):F346-58.
4. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr.* 1989;114(5):753-60.
5. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of birth asphyxia. *Clin Perinatol.* 2016;43(3):409-22.
6. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(6):1391-4.
7. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705.
8. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017;37(6):684-9.
9. Glass HC. Hypoxic-Ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies. *J Child Neurol.* 2018;24(1):57-71.
10. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(4):F260-4.

11. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574-84.
12. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663-70.
13. Ramos G, Brotschi B, Latal B, Bernet V, Wagner B, Hagmann C, et al. Therapeutic hypothermia in term infants after perinatal encephalopathy: the last 5 years in Switzerland. *Early Hum Dev*. 2013;89(3):159-64.
14. Hayes BC, Doherty E, Grehan A, Madigan C, McGarvey C, Mulvany S, et al. Neurodevelopmental outcome in survivors of hypoxic ischemic encephalopathy without cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):19-32.
15. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Twoyear neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr*. 2020;174(1):48-55.
16. Vannucci RC. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2000;17(3):113-20.
17. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 989-1014.
18. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* . 1991;145(11):1325-31.
19. Yurdakök M, Erdem G. İntrauterin büyüme bozuklukları. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2004:132-43.
20. Wu YW, Backstrand KH, Zhao S, Fullerton HJ, Johnston SC. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991-2000. *Pediatrics*. 2004;114(6):158490.
21. Chandra S, Ramji S, Thirupuram S. Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors in hospital births. *Indian Pediatr*. 1997;34(3):206-12.

22. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. Asphyxia in the newborn: evaluating the accuracy of ICD coding, clinical diagnosis and reimbursement: observational study at a Swiss tertiary care center on routinely collected health data from 2012-2015. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170691.
23. Giannakis S, Ruhfus M, Rüdiger M, Sabir H. Hospital survey showed wide variations in therapeutic hypothermia for neonates in Germany. *Acta Paediatr*. 2020;109(1):200-1.
24. Gebregziabher GT, Hadgu FB, Abebe HT. Prevalence and associated factors of perinatal asphyxia in neonates admitted to Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Northern Ethiopia: a cross-sectional study. *Int J Pediatr*. 2020;2020:4367248.
25. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(3):123-29.
26. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. 7th ed: McGraw-Hill; 2013.
27. Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME. *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*. 6th ed: Philadelphia: W.B. Saunders; 1991.
28. Volpe JJ, Inder TE. *Neurology of the Newborn. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy*. 6th ed: Elsevier; 2017. p. 511-63.
29. Thordstein M, Kjellmer I. Cerebral tolerance of hypoxia in growth-retarded and appropriately grown newborn guinea pigs. *Pediatr Res*. 1988;24(5):633-8.
30. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, et al. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*. 2012;130(5):878-86.
31. Duffy TE, Cavazzuti M, Cruz NF, Sokoloff L. Local cerebral glucose metabolism in newborn dogs: effects of hypoxia and halothane anesthesia. *Ann Neurol*. 1982;11(3):233-46.

32. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(3):224-34.
33. Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2014;133(6):1146-50.
34. Gluckman PD, Pinal CS, Gunn AJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention. *Semin Neonatol.* 2001;6(2):109-20.
35. Satar M, Narlı N, Kırmı E, Atıcı A, Türkmen M, Yapıcıoğlu H. Hipoksik iskemik ensefalopatili 205 olgunun değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr.* 2001;10:3641.
36. Cloherty JP. *Manual of Neonatal Care.* 7th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
37. Laptook AR. Use of therapeutic hypothermia for term infants with hypoxicischemic encephalopathy. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(3):601-16.
38. Johnston MV. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol.* 2005;15(3):234-40.
39. Johnston MV, Coyle JT. Development of central neurotransmitter systems. *Ciba Found Symp.* 1981;86:251-70.
40. McDonald JW, Roeser NF, Silverstein FS, Johnston MV. Quantitative assessment of neuroprotection against NMDA-induced brain injury. *Exp Neurol.* 1989;106(3):289-96.
41. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Neuroprotective effects of MK801, TCP, PCP and CPP against N-methyl-D-aspartate induced neurotoxicity in an in vivo perinatal rat model. *Brain Res.* 1989;490(1):33-40.
42. Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol.* 2009;36(4):835-58, vii.
43. Yurdakök M. Perinatal hipoksik-iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1997;40:571-92.

44. Hill A, Volpe JJ. Pathogenesis and management of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term newborn. *Neurol Clin.* 1985;3(1):31-46.
45. Du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(2):151-7.
46. Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics.* 1996;97(4):456-62.
47. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Hipoksik iskemik ensefalopati. *Neonataloji.* 2000:557-70.
48. Lien JM, Towers CV, Quilligan EJ, de Veciana M, Toohey JS, Morgan MA. Term early-onset neonatal seizures: obstetric characteristics, etiologic classifications, and perinatal care. *Obstet Gynecol.* 1995;85(2):163-9.
49. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish neonatal society guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:32-44.
50. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86(7):757-61.
51. Barnett CP, Perlman M, Ekert PG. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective. *Pediatrics.* 1997;99(6):797-9.
52. King T, Parer J. The physiology of fetal heart rate patterns and perinatal asphyxia. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2000;14(3):19-39; quiz 102-3.
53. Painter MJ. Fetal heart rate patterns, perinatal asphyxia, and brain injury. *Pediatr Neurol.* 1989;5(3):137-44.
54. Bharti B, Bharti S. A review of the Apgar score indicated that contextualization was required within the contemporary perinatal and neonatal care framework in different settings. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(2):121-9.

55. Use and abuse of the Apgar score. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, and Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Pediatrics*. 1996;98(1):141-2.
56. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. *J Pediatr*. 2001;138(6):798-803.
57. Buchmann EJ, Velaphi SC. Confidential enquiries into hypoxic ischaemic encephalopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(3):357-68.
58. The Apgar Score. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, and Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-22.
59. Karlo J, Bhat BV, Koner BC, Adhisivam B. Evaluation of renal function in term babies with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr*. 2014;81(3):243-7.
60. Treiber M, Gorenjak M, Pecovnik Balon B. Serum cystatin-C as a marker of acute kidney injury in the newborn after perinatal hypoxia/asphyxia. *Ther Apher Dial*. 2014;18(1):57-67.
61. Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, Laptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr*. 2014;164(3):46874.e1.
62. Risso FM, Serpero LD, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Frulio R, Michetti F, et al. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentrations. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):150-3.
63. Celtik C, Acunaş B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2004;26(6):398-402.
64. Nagdyman N, Kömen W, Ko HK, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res*. 2001;49(4):502-6.

65. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*. 2003;111(2):351-7.
66. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(2):118-25.
67. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):F18791.
68. Swaiman KF. *Pediatric Neurology: Principles and Practice*. 5th ed: Elsevier Saunders; 2012.
69. Belet N, Belet U, Incesu L, Uysal S, Ozinal S, Keskin T, et al. Hypoxicischemic encephalopathy: correlation of serial MRI and outcome. *Pediatr Neurol*. 2004;31(4):267-74.
70. Dağ Y, Fırat AK, Karakaş HM, Alkan A, Yakıncı C, Erdem G. Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda klinik etkinliği. *Diagn Interv Radiol*. 2006;12:109-14.
71. Munkeby BH, De Lange C, Emblem KE, Bjørnerud A, Kro GA, Andresen J, et al. A piglet model for detection of hypoxic-ischemic brain injury with magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2008;49(9):1049-57.
72. Montaldo P, Caredda E, Pugliese U, Zanfardino A, Delehaye C, Inserra E, et al. Continuous glucose monitoring profile during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with unfavorable outcome. *Pediatr Res*. 2020;88(2):218-24.
73. Jain L, Suresh GK. *Clinical Guidelines in Neonatology*: McGraw-Hill Education; 2019.
74. Chen G, Chen Y, Xie Y, Huang R, Chen T, Shi P, et al. Topiramate for hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e18704.

75. Guidotti I, Lugli L, Guerra MP, Ori L, Gallo C, Cavalleri F, et al. Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxicischemic encephalopathy: an observational study. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(12):1235-41.
76. Higgins RD, Raju TN, Perlman J, Azzopardi DV, Blackmon LR, Clark RH, et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr*. 2006;148(2):170-5.
77. Scafidi J, Gallo V. New concepts in perinatal hypoxia ischemia encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(2):130-8.
78. Groenendaal F, Brouwer AJ. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Hum Dev*. 2009;85(2):73-6.
79. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32(1):11-7.
80. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(5):513-30.
81. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(24):2629-39.
82. Robertson NJ, Marlow N. Depth and duration of cooling for perinatal asphyxial encephalopathy. *JAMA*. 2014;312(24):2623-4.
83. Gerrits LC, Battin MR, Bennet L, Gonzalez H, Gunn AJ. Epileptiform activity during rewarming from moderate cerebral hypothermia in the near-term fetal sheep. *Pediatr Res*. 2005;57(3):342-6.
84. Wang B, Armstrong JS, Lee JH, Bhalala U, Kulikowicz E, Zhang H, et al. Rewarming from therapeutic hypothermia induces cortical neuron apoptosis in a swine model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):781-93.

85. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):Cd003311.
86. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20(10):1402-5.
87. Guignard JP, Gilliéron P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Paediatr.* 1997;86(10):1040-1.
88. Legido A, Valencia I, Katsetos CD, Delivoria-Papadopoulos M. Neuroprotection in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: effective treatment and future perspectives. *Medicina.* 2007;67(6 Pt 1):543-55.
89. Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM, Rijken M, Torrance HL, Groenendaal F, et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):F163-5.
90. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):Cd006817.
91. Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol.* 2007;36(1):17-24.
92. van Bel F, Groenendaal F. Long-term pharmacologic neuroprotection after birth asphyxia: where do we stand? *Neonatology.* 2008;94(3):203-10.
93. Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res.* 2008;44(2):157-64.
94. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain.* 2013;136(Pt 1):90-105.
95. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015;35(3):186-91.

96. Kumral A, Tüzün F, Oner MG, Genç S, Duman N, Ozkan H. Erythropoietin in neonatal brain protection: the past, the present and the future. *Brain Dev.* 2011;33(8):632-43.
97. Fan X, Heijnen CJ, van der KM, Groenendaal F, van Bel F. Beneficial effect of erythropoietin on sensorimotor function and white matter after hypoxia-ischemia in neonatal mice. *Pediatr Res.* 2011;69(1):56-61.
98. Gonzalez FF, Fang A, Ferriero DM. Is erythropoietin the answer? *Pediatr Res.* 2011;69(1):2-3.
99. McPherson RJ, Juul SE. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(1):103-11.
100. Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, et al. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in termequivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci.* 2014;36(2):73-82.
101. Tagin M, Shah PS, Lee KS. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2013;33(9):6639.
102. Meier C, Middelans J, Wasielewski B, Neuhoff S, Roth-Haerer A, Gantert M, et al. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res.* 2006;59(2):244-9.
103. Pimentel-Coelho PM, Magalhães ES, Lopes LM, deAzevedo LC, Santiago MF, Mendez-Otero R. Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain damage: functional outcome related to neuroprotection in the striatum. *Stem Cells Dev.* 2010;19(3):351-8.
104. Harris DT. Cord blood stem cells: a review of potential neurological applications. *Stem Cell Rev.* 2008;4(4):269-74.
105. Li L, Jiang Q, Ding G, Zhang L, Zhang ZG, Li Q, et al. Effects of administration route on migration and distribution of neural progenitor cells transplanted into rats with focal cerebral ischemia, an MRI study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(3):653-62.

106. Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res.* 2006;59(5):684-9.
107. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, Aquilina K, Chakkarapani E, Dingley J. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke.* 2008;39(4):1307-13.
108. Zhong J, Zhao L, Du Y, Wei G, Yao WG, Lee WH. Delayed IGF-1 treatment reduced long-term hypoxia-ischemia-induced brain damage and improved behavior recovery of immature rats. *Neurol Res.* 2009;31(5):483-9.
109. Bonestroo HJ, Nijboer CH, van Velthoven CT, van Bel F, Heijnen CJ. The neonatal brain is not protected by osteopontin peptide treatment after hypoxiaischemia. *Dev Neurosci.* 2015;37(2):142-52.
110. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, Bann CM, McDonald SA, et al. Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F473-9.
111. Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, et al. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res.* 2018;84(6):861-8.
112. Papazian O. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medicina.* 2018;78 Suppl 2:36-41.
113. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-integrated electroencephalography improves the identification of infants with encephalopathy for therapeutic hypothermia and predicts neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *J Pediatr.* 2017;187:34-42.
114. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2005;146(4):453-60.
115. Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatr Neurol.* 2009;41(6):399-405.

116. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 1):323-8.
117. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R, Liao SM, Shimony JS, McKinstry RC, et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1491-9.
118. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, et al. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2018;192:3340.e2.
119. Shany E, Taha N, Benkovich E, Novoa R, Meledin I, Mandola A, et al. Association of cerebral activity with MRI scans in infants with neonatal encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr*. 2019;178(6):85161.
120. Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic value of clinical tests in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020;11:133.
121. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. 1st ed. USA: The Psychological Corporation; 1969.
122. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. 2nd ed. USA: The Psychological Corporation; 1993.
123. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. 3rd ed. USA: The Psychological Corporation; 2006.
124. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):39-45.
125. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr*. 2007;151(2):178-81.

126. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1349-58.
127. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(2):140-9.
128. Mitra S, Kendall GS, Bainbridge A, Sokolska M, Dinan M, Uria-Avellanal C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy lactate/N-acetylaspartate within 2 weeks of birth accurately predicts 2-year motor, cognitive and language outcomes in neonatal encephalopathy after therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F424-32.
129. Procianoy RS, Corso AL, Longo MG, Vedolin L, Silveira RC. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes in a Brazilian cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(16):2727-34.
130. Tharmapooopathy P, Chisholm P, Barlas A, Varsami M, Gupta N, Ekitzidou G, et al. In clinical practice, cerebral MRI in newborns is highly predictive of neurodevelopmental outcome after therapeutic hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:127-33.
131. Guillot M, Philippe M, Miller E, Davila J, Barrowman NJ, Harrison MA, 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 Paediatr Open*. 2019;3(1):e000442.
132. Morales MM, Montaldo P, Ivain P, Pant S, Kumar V, Krishnan V, et al. Association of Total Sarnat Score with brain injury and neurodevelopmental outcomes after neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(6):66972.
133. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58834.
134. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob Health*. 2021;9(9):e1273-e85.

135. Tsuda K, Mukai T, Iwata S, Shibasaki J, Tokuhisa T, Ioroi T, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. *Sci Rep.* 2017;7:39508.
136. Procianoy RS, Corso AL, Schoenardie BO, de Oliveira GPF, Longo MG, Silveira RC. Outcome and feasibility after 7 years of therapeutic hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol.* 2020;37(9):955-61.
137. Aker K, Thomas N, Adde L, Koshy B, Martinez-Biarge M, Nakken I, et al. Prediction of outcome from MRI and general movements assessment after hypoxicischaemic encephalopathy in low-income and middle-income countries: data from a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(1):32-8.
138. Boo NY, Neoh SH, Chee SC. An observational study of therapeutic hypothermia and factors associated with mortality in late-preterm and term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy in a middle-income country. *Front Pediatr.* 2022;10:894735.
139. Akar M, Aydemir Ö, Oğuz ŞS, Erdeve Ö, Aydemir C, Gökmen T, et al. Tüm vücut soğutma yöntemi ile hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ansefalopatili yenidoğanların değerlendirilmesi. 2011;46(4):286-91.
140. Hasanoğlu E. Hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile hipotermi uygulanan bebeklerin erken çocukluk döneminde gelişimsel değerlendirmeleri [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2020.