



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULANAN  
YENİDOĞANLARDA BEYİN KAYNAKLI  
NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Esmâ Tuğba KAŞIKÇI MERMER**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**  
**Doç. Dr. Abdullah Barış AKCAN**

**AYDIN-2020**

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULANAN  
YENİDOĞANLARDA BEYİN KAYNAKLI  
NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Esmâ Tuğba KAŞIKÇI MERMER**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**  
**Doç. Dr. Abdullah Barış AKCAN**

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-  
18066 proje numarası ile desteklenmiştir

**AYDIN-2020**

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Abdullah Barış Akcan'a, ihtisas sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Sayın Prof. Dr. Ayşe Fahriye Tosun olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, tez çalışmamda emeğini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Münevver Kaynak Türkmen'e, çalışma esnasındaki nazik yardımları için Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi çalışanlarına ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hayatım boyunca beni koşulsuz destekteleyen aileme ve eşim Uzm. Dr. Sinan Mermer'e teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
RESİMLER DİZİNİ .....	IX
GRAFİKLER DİZİNİ .....	X
TABLolar DİZİNİ .....	XI
EKLER DİZİNİ .....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tanım .....	3
2.2. Tarihçe .....	4
2.3. İnsidans .....	4
2.4. Etiyoloji .....	4
2.5. Patofizyoloji .....	6
2.6. Klinik .....	10
2.7. Beyin Hasarının Nöropatolojisi .....	13
2.7.1. Term İnfantlarda Nöropatoloji .....	13
2.7.2. Nörofizyolojik Monitörizasyon .....	14
2.7.3. Nörogörüntüleme .....	16
2.8. Tanı ve Değerlendirme .....	16
2.8.1. Tanı Kriterleri .....	18
2.9. Tedavi .....	21
2.9.1. Doğum Odası Yönetimi .....	21
2.9.2. Terapötik Hipotermi .....	22
2.9.2.1. Terapötik Hipoterminin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri .....	23

2.9.2.2. Terapötik Hipoterminin Respiratuvar Etkileri .....	23
2.9.2.3. Terapötik Hipoterminin Hematolojik Etkileri .....	24
2.9.2.4. Terapötik Hipoterminin Gastrointestinal ve Nefrolojik Etkileri .....	24
2.9.2.5. Terapötik Hipoterminin Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri .....	25
2.9.2.6. Terapötik Hipotermi Tedavi Kriterleri ve Uygulanışı .....	26
2.10. Prognoz .....	28
2.10.1. Doğumdan Sonraki 0-6 Saat .....	28
2.10.2. Doğumdan Sonraki 6-72 Saat .....	28
2.10.3. Taburculuk Öncesi .....	28
2.10.4. Taburculuk Sonrası Takip .....	29
2.11. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) .....	30
2.11.1. Nörotrofinler .....	30
2.11.2. BDNF Sentezi, Salınması ve Etki Mekanizmaları .....	31
2.11.3. BDNF ve Genetik .....	34
2.11.4. BDNF'nin Santral ve Periferik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri .....	35
2.11.5. BDNF ve Hipoksik İskemik Ensefalopati .....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
3.1. Çalışma Planı .....	40
3.1.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri .....	40
3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri .....	41
3.2. Serum BDNF Düzeylerinin Ölçülmesi .....	42
3.3. İstatistiksel Çalışmalar .....	45
4. BULGULAR .....	46
5. TARTIŞMA .....	61
5.1. Sonuç Olarak .....	72
5.2. Çalışmamızın Dezavantajları .....	73
5.3. Çalışmamızın Avantajları .....	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	75
7. ÖZET .....	77

8. ABSTRACT .....	79
KAYNAKLAR.....	81
EKLER.....	95



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**HİE:** Hipoksik İskemik Ensefalopati

**BDNF:** Brain Derived Neurotrophic Factor, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

**MgSO<sub>4</sub>:** Magnezyum Sülfat

**ATP:** Adenozin Trifosfat

**Ca<sup>+2</sup>:** Kalsiyum

**O<sub>2</sub>:** Oksijen

**CO<sub>2</sub>:** Karbondioksit

**NO:** Nitrik Oksit

**K<sup>+</sup>:** Potasyum

**NAD:** Nikotinamid Adenin Dinükleotit

**NADH:** NAD<sup>+</sup> hidrojen iyonu

**Na<sup>+</sup>:** Sodyum

**pH:** Power of Hydrogen

**H<sup>+</sup>:** Hidrojen

**Cl<sup>-</sup>:** Klor

**nNOS:** Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

**DNA:** Deoksiribonükleik Asit

**AIF:** Apoptosis Inducing Factor

**NMDA:** N-Methyl D-Aspartic Acid

**AMPA:** 2-Amino 3-Hidroksi -5 Metil-4 - İzoksazol- Propionik asit

**H<sub>2</sub>O:** Dihidrojen monoksit

**mGlu reseptör:** Metabotropik Glutamat Reseptörü

**ER:** Endoplazmik Retikulum

**VDCC:** Voltage-Dependent Calcium Channel, Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalı

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen Peroksit

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>:** Oksit

**IP<sub>3</sub>:** İnozitol Trifosfat

**EEG:** Elektroensefalogram

**aEEG:** amplitüd EEG

**μV:** Mikro volt  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**°C:** Santigrat  
**AAP:** American Academy of Pediatrics  
**PT:** Protrombin zamanı  
**PTT:** Parsiyel tromboplastin zamanı  
**CGH:** Comparative Genomic Hybridization  
**mmol/L:** Milimol / litre  
**BE:** Baz açığı  
**MRS:** Manyetik Rezonans Spektroskopi  
**pCO<sub>2</sub>:** Parsiyel Karbondioksit Basıncı  
**QTc:** Corrected QT aralığı  
**mmHg:** Milimetre civa  
**MAP:** Mitojenle Aktiflenen Protein  
**IL-1β:** İnterlökin 1 beta  
**TNF-α:** Tümör Nekroz Faktör alfa  
**MCP1:** Monocyte Chemoattractant Protein  
**g:** gram  
**NT:** Nörotrofin  
**NGF:** Nöronal Büyüme Faktörü  
**Trk:** Tirozin Kinaz  
**Grb:** Growth factor receptor bound protein  
**Sos:** Son of sevenless  
**Ras:** Rat sarkoma virus ile ilgili  
**Raf:** Rapidly accelerated fibrosarcoma  
**MAPK:** Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinaz  
**cAMP:** Siklik adenzin monofosfat  
**Bcl-2:** B-cell lymphoma 2  
**BAD:** Bcl-2 associated death promoter  
**kDa:** kilo dalton  
**mBDNF:** Matür BDNF



**VpS10p:** Vacuolar protein-sorting 10 protein  
**PI-3K:** Fosfatidil inozitol 3 kinaz  
**PLC $\gamma$ :** Fosfolipaz C gama  
**Erk ½:** Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2  
**NF- $\kappa$ B:** Nükleer Faktör kappa B  
**JNK:** c-Jun N-terminal kinase  
**CREB:** cAMP response element binding protein  
**SNP:** Single nucleotid polymorphism  
**Val:** valin  
**Met:** metiyonin  
**mRNA:** Messenger ribonükleik asit  
**SSS:** Santral Sinir Sistemi  
**PVL:** Periventriküler Lökomalazi  
**NPY:** Nöropeptid Y  
**NSE:** Nöron Spesifik Enolaz  
**UCH-L1:** Ubiquitin Karboksi Terminal Hidrolaz-L1  
**GFAP:** Glial Fibriler Asidik Protein  
**ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay  
**pg/mL:** pikogram / mililitre  
**C/S:** sezaryen  
**NSVY:** Normal Spontan Vajinal Yol  
**AST:** Aspartat aminotransferaz  
**ALT:** Alanin aminotransferaz  
**g/dL:** gram/ desilitre  
**U/L:** Ünite / litre  
**Epo:** Eritropoietin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HİE'nin hücresel patogenezi. ....	9
Şekil 2. Hipoksik-iskemik beyin hasarı paternleri .....	13
Şekil 3. aEEG görüntülerinin sınıflaması .....	15
Şekil 4. Nöronlarda BDNF sentezi, paketlenmesi ve salınımı .....	32
Şekil 5. Matür ve proBDNF'nin etki yolları .....	33
Şekil 6. BDNF'nin reseptörleri ve sinyalizasyon yolları .....	34
Şekil 7. Nöron büyümesi üzerinde BDNF'nin farklı etki modları .....	36
Şekil 8. Hipoksi-iskemiden sonra nöronal sağ kalımda BDNF mekanizmaları.....	38
Şekil 9. Çalışmaya alınan olguların gruplanması .....	47

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Servo kontrollü total hipotermi cihazı örneği.....	22
<b>Resim 2.</b> Antijen kaplı plağa serum örneklerinin konulması.....	43
<b>Resim 3.</b> Örnekler substrat çözeltisi konulduğunda .....	43
<b>Resim 4.</b> Örnekler stop solüsyon konmuş, okunmaya hazır halde .....	44
<b>Resim 5.</b> ELISA mikropalak okuyucu .....	44



## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1.</b> Kontrol ile vaka grupları arasında BDNF1 düzeyleri karşılaştırılması.....	52
<b>Grafik 2.</b> Vaka ve kontrol gruplarının BDNF1, BDNF3, BDNF5 ortalamalarının karşılaştırılması.....	53
<b>Grafik 3.</b> Vaka ve kontrol gruplarında BDNF düzeylerinin zaman ile değişimi.....	54
<b>Grafik 4.</b> Hafif ve orta- ağır HİE gruplarının BDNF düzeyleri değişimlerinin karşılaştırılması.....	55



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo I.</b> Perinatal asfiksini etiyojisi .....	3
<b>Tablo II.</b> Hipoksik iskemik ensefalopati nedenleri.....	5
<b>Tablo III.</b> Sarnat evrelemesi.....	12
<b>Tablo IV.</b> Thompson skorlaması .....	20
<b>Tablo V.</b> Çalışmaya alınan olguların demografik verileri.....	49
<b>Tablo VI.</b> Yatış zamanı, transport şekli ve vücut ısısının hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo VII.</b> Vaka ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo VIII.</b> Hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında BDNF düzeyleri karşılaştırılması .....	55
<b>Tablo IX.</b> Kontrol grubu ile hafif ve orta- ağır HİE grupları arasında BDNF düzeyleri karşılaştırılması.....	56
<b>Tablo X.</b> Hafif ve orta-ağır HİE gruplarının Thompson 1 ve 5. gün skorları karşılaştırılması	56
<b>Tablo XI.</b> Thompson skorları ile BDNF1,3,5 düzeyleri arasında yapılan ilişki testi* sonuçları .....	57
<b>Tablo XII.</b> Vaka grubu doğum odası canlandırma uygulamaları .....	58
<b>Tablo XIII.</b> Kranial MRG ve aEEG tetkikleri için, patolojik ve normal saptanan olguların BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	58
<b>Tablo XIV.</b> Hafif ve orta HİE grupları olguların yatışında alınan kan gazı parametreleri .....	59
<b>Tablo XV.</b> Hafif ve orta- ağır HİE gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması .....	60

## EKLER DİZİNİ

<b>Ek 1.</b> Etik Kurul Onam Formu .....	95
<b>Ek 2.</b> Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	96
<b>Ek 3.</b> Hasta Bilgi Formu .....	102
<b>Ek 4.</b> Fizik Muayene Formu .....	103
<b>Ek 5.</b> Olgu Rapor Formu.....	104
<b>Ek 6.</b> Sarnat evrelemesi formu .....	105
<b>Ek 7.</b> Thompson skorlaması formu .....	106



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksi nedeniyle oluşan bir beyin hasarıdır. Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğan ölümlerinin, serebral palsinin ve mental retardasyonun en önemli nedenlerinden biridir [1, 2]. Dünyada yılda ortalama olarak 130 milyon doğum olmakta, dört milyon yenidoğan perinatal asfiksi tanısı almakta ve bunlardan bir milyona yakını ölmekte, benzer sayıda yenidoğanda da ciddi ve uzun vadeli nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkmaktadır. HİE, ortalama olarak 1000 canlı doğumda 1-8 oranında görülmektedir [3].

Hipoksinin derecesine ve süresine göre tüm organlar etkilenir; etkilenen organlar içinde en duyarlı olanı beyindir. Beyin dokusunu soğutmanın nöroprotektif etkisinden faydalanılması amacıyla, bu iş için tasarlanmış bir cihaz yardımı ile vücut ısısının belli bir aralıkta ve belli bir süre tutulmasını sağlayarak yapılan tedaviye terapötik hipotermi denir [4].

Terapötik hipotermi, orta ve ağır hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda ölüm ve nörolojik sekel oranlarında azalmaya yol açmış ve standart bir tedavi haline gelmiştir [5]. Terapötik hipotermi, standart tedavi protokolleri arasına girmesine rağmen neonatal HİE, hala yenidoğan ölümlerinin ve uzun dönem kötü nörolojik prognozun en önemli nedenlerinden olmaya devam etmektedir [5-7].

Günümüzde halen, ensefalopatik yenidoğanlarda gelişen beyin hasarının başucu değerlendirmesi klinik muayene ve elektroensefalogram değerlendirmeleri üzerine kuruludur. Fakat bu değerlendirmelerin sübjektif olmaları, bu konuda ileri düzey tecrübe ve uzmanlık gerektirmeleri ve sedatifler gibi birçok faktör ile değişebilmeleri gibi sınırlılıkları vardır. Nöroterapötikler geliştirmek ve neonatal HİE tedavisinde sonuçları iyileştirebilmek için beyin hasarının biyobelirteçleri tanımlanmaya çalışılmaktadır. Periferik kanda bakılabilen ve uç organ hasarını yansıtan biyobelirteçler, benzer sınırlılıklar olmadan objektif kantitatif değerlendirme sağlayabilirler. Ayrıca klinisyene tedavi etkinliğini akut olarak değerlendirme ve prognoz hakkında tahmin yürütme olanağını sunabilirler.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu

sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir [8]. Literatürde BDNF ve neonatal HİE arasındaki ilişkiye yönelik az sayıda çalışma olup bu konudaki veriler kısıtlıdır. Çalışmamızda yenidoğan döneminde ve sonrasında ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan hipoksik iskemik ensefalopatide serum BDNF düzeylerini araştırmak, evre I HİE hastaları ile terapötik hipotermi uygulanan evre II ve evre III HİE hastalarının serum BDNF düzeylerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Diğer bir amacımız ise serum BDNF düzeyleri ile olguların günlük olarak değerlendirildiği klinik ve nörolojik skora sistemi olan Thompson skorlaması [9] arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), beyinin oksijen ve glukoz gibi hayati kaynaklarla beslenmesinin, geri dönüşümsüz hasara neden olacak kadar önemli miktarda kesilmesi anlamına gelir. Beyin oksijenden yoksun kaldığında, sonuç hipoksik ensefalopatidir ve beyne giden kan akımının azalması beyin iskemisine neden olur [1]. Beyinin kan akımının azalması bölgesel veya şiddetli hipoksi ve jeneralize iskemi ile sonuçlanan kardiyopulmoner arrestte olduğu gibi yaygın olarak gelişebilir. İskemiye bağlı oksijen ve karbondioksit değişimlerinde bozulma olduğunda sonuç asfiksidir [10].

HİE, vakaların çoğunda, doğumdan önce intrauterin asfiksi nedeniyle plasentada gaz değişiminin bozulması sonucu gelişir. Doğumdan sonra, akut respiratuar distres sendromu, tekrarlayan apne, kalpte ağır sağdan sola şant ve kalıcı fetal dolaşım nedeniyle gelişen solunum yetmezliği de HİE'ye neden olabilir [1].

Perinatal asfiksinin sık görülen sebepleri Tablo I'de gösterilmiştir [1].

**Tablo I.** Perinatal asfiksinin etiyojisi

KAYNAK	ETİYOLOJİ
<b>Maternal</b>	Hemorajiye sekonder hipotansiyon, spinal anestezi, uterusun vena kava ve aortaya basısı, anestezi sırasında hipoventilasyon, maternal akciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon, uzamış membran rüptürü
<b>Plasenta</b>	Plasenta dekolmanı, oksitosinin yarattığı kontraksiyon ile plasentanın tam dolumunu engellemesi, kokaine bağlı uterin vasküler yapısının kontraksiyonu, toksemiye bağlı plasental yetmezlik, postmatürite
<b>Umbilikal kord</b>	Kord kompresyonu, kord düğümlenmesi, kordun uygun şekilde klemplenmemesi
<b>Yenidoğan</b>	Uygun resüsitasyon uygulanmaması, siyanotik kalp hastalığı, respiratuar distres sendromu, mekonyum aspirasyon sendromu, çoğul doğum, makat geliş, gelişme geriliği, Rh immünizasyonu

Neonatal HİE, perinatal asfiksi nedeniyle oluşan bir beyin hasarı olup; yenidoğan ölümlerinin, serebral palsinin ve mental retardasyonun en önemli nedenlerinden biridir [1, 2]. Dünyada ortalama olarak yılda 130 milyon doğum olmakta, dört milyon yenidoğan perinatal asfiksi tanısı almakta ve bunlardan bir milyona yakını ölmekte, benzer sayıda yenidoğanda da ciddi ve uzun vadeli nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati, ortalama olarak 1000 canlı doğumda 1-8 oranında görülmektedir [3]. Hipoksik iskemik ensefalopatinin sonuçları yıkıcı ve kalıcıdır; hasta, aile ve toplum için büyük bir yük oluşturmaktadır.

## **2.2. Tarihçe**

İlk kez 1862 yılında J.W.Little, anormal perinatal olaylarla, bunu izleyen nörolojik bozukluklar ve serebral hasar arasında ilişki olduğuna dikkat çekmiştir. İzleyen yıllarda ilgili prenatal ve perinatal olaylar konusunda çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Sarnat & Sarnat'ın 1970'li yıllarda yaptıkları çalışmalar, perinatal asfiksi tanımı ve evrelemesi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Hill ve Volpe'nin 1980'li yıllarda fizyopatoloji ve nöropatoloji üzerinde yaptığı çalışmalar ışığında günümüzdeki yeni tedavi denemelerine kadar gelinmiştir [11, 12].

## **2.3. İnsidans**

HİE'nin görülme sıklığı toplumdan topluma değişiklik göstermekle birlikte, dünyada genel olarak 1000 canlı term yenidoğanda 2-9 olarak bildirilmektedir. Etkilenen yenidoğanların %15 - 20'si postnatal dönemde kaybedilirken, %25'i çocuklukta engelli olarak yaşamını sürdürmektedir [13]. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayımladığı verilere göre, ülkemizde HİE sıklığı binde 2,6 (19857 canlı doğumda 93 bebekte), yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ise %1,2'dir [14].

## **2.4. Etiyoloji**

HİE, %20 antepartum, %35 intrapartum, %35 ante ve intrapartum ve %10 postpartum nedenlere bağlı gelişir. Maternal diyabet, intrauterin büyüme kısıtlılığı, maternal enfeksiyon, maternal hipotansiyon, kronik hipertansiyon, hızlı doğum eylemi, uzamış doğum

ve erken membran rüptürü en sık görülen antepartum ve intrapartum nedenlerdir (Tablo II) [15].

**Tablo II.** Hipoksik iskemik ensefalopati nedenleri

<b>Antepartum</b>	<b>Maternal Risk Faktörleri</b>	<b>Fetal Risk Faktörleri</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endokrin hastalıklar (diyabet vb.)</li><li>• Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar</li><li>• Epilepsi</li><li>• Preeklampsia</li><li>• İlaçlar (lityum, MgSO<sub>4</sub> vb.)</li><li>• Son trimesterde kanama, derin anemi</li><li>• Anne yaşı (&gt;35)</li><li>• Multiparite, ciddi enfeksiyonlar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çoğul gebelik</li><li>• Prematürite</li><li>• Postmaturite</li><li>• İntrauterin büyüme geriliği</li><li>• Konjenital anomaliler</li><li>• Fetal enfeksiyonlar</li><li>• Fetal anemi</li><li>• Fetal disritmi</li></ul>
<b>İntrapartum</b>	<b>Plasenta ve Kord</b>	<b>Diğer Risk Faktörleri</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plasenta previa</li><li>• Ablasyo plasenta</li><li>• Umbilikal kord prolapsusu</li><li>• Kord anomalileri</li><li>• Umbilikal arter/ven anomalileri</li><li>• Dar nuchal kord</li><li>• Küçük plasenta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anormal geliş</li><li>• Sezaryen ile doğum</li><li>• Vakum/forseps kullanımı</li><li>• Erken membran rüptürü</li><li>• Mekonyumlu amniyotik sıvı</li><li>• &lt;30 dk., &gt;2 saat süren doğumlar</li><li>• Doğum indüksiyonu</li><li>• Sedatif kullanılması</li></ul>
<b>Postpartum</b>	<b>Risk Faktörleri</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciddi akciğer hastalığı (mekonyum aspirasyonu, respiratuar distres sendromu, pnömoni)</li><li>• Konjenital kalp hastalığı</li><li>• Sepsis ve şok</li><li>• Tekrarlayan apne</li><li>• Nöromusküler hastalıklar</li><li>• Ciddi anemi</li><li>• Prematürite</li><li>• Kardiyovasküler kollaps (sepsis, ciddi kan kaybı, adrenal hemoraji)</li></ul>	

## 2.5. Patofizyoloji

Perinatal asfiksini patofizyolojisinde primer olay, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıdır. Bunun sonucunda oksijen (O<sub>2</sub>) ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) değişimi bozulmakta ve arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir [13,16]. Hipoksik iskemik ensefalopatide nörolojik hasarın asıl mekanizması, hipoksik iskemi, glukoz ve oksijenin azalması sonucu gelişen enerji açığının, hücre disfonksiyonu ve hücre ölümü ile sonlanan biyokimyasal olaylar kaskatını başlatmasıdır [2].

Substrat tükenmesi, hücrede adenzin trifosfatın (ATP) üretimini bozar ve enerji üretimi kesintiye uğrar. İskeminin süresi uzadıkça etkilenen beyin bölgeleri de artar. İskeminin, eksitotoksik hasara yol açan olaylar dizisini harekete geçirmesiyle, kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) homeostazının bozulması ve oksijen ilişkili serbest radikal üretiminin artması nöronal hasara yol açar [1]. İlk önce beynin en savunmasız bölgeleri olan beyin sapı, hipokampus ve serebral korteks gibi bölgeler etkilenir. Nöronal hasar iskemi süresince ilerler ve sonunda geri dönüşümsüz hale gelir [17].

Asfiksi nedeniyle serebral kan akımında oluşan değişiklikler önemlidir. Perinatal asfiksiyi takiben erken dönemde serebral vasküler direncin düşmesi, kardiyak output'un düzenlenmesi ve sistemik hipertansiyon gelişmesi ile beyin kan akımı artırılmaya çalışılır. Asfiksiye bağlı serebral perfüzyonun azalması ile serebral küçük damarlar dilate olarak serebral kan akımı kompanze edilir. Sistemik kan basıncındaki değişmelere rağmen serebral kan akımının korunması otoregölasyon mekanizmasıdır [18]. Serebrovasküler otoregölasyon beynin normal fonksiyonel aktivitesini sağlayan sistemdir ve serebral kan akımını sabit tutmak için damarların kontraksiyon ve dilatasyon mekanizmalarını kullanır. Büyük serebral kan damarları otoregölasyonda arteriollerden daha önemlidir. Serebral arteriyel tonusun kontrolünde birçok kimyasal madde önemlidir. Nitrik oksit (NO) vasküler endoteldeki Ca<sup>+2</sup>'a bağlı potasyum (K<sup>+</sup>) kanalı üzerinden vasküler dilatasyon yapar, endotelin-1 ve prostanoidler ise vazokonstriksiyonda rol oynarlar [19]. Hipoksi, hiperkarbi ve hipoglisemi ile birlikte otoregölasyonu olumsuz etkiler. Hipoksi nedeniyle otoregölasyonun bozulmasıyla, serebral arteriollerin basınç değişikliğine ve CO<sub>2</sub> konsantrasyonuna verdiği cevap da değişir, bu ise basınçtan bağımsız serebral kan akımında değişmelere neden olur [13].

Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve bunun sonucu oluşan primer ve sekonder enerji yetmezliği, serebral hasarın patogenezinin sorumludur. Santral sinir sistemindeki hücre ölümüne, moleküler ve hücre düzeyinde bakıldığında iki farklı faz tanımlanmıştır. Birinci faz; reperfüzyon ve reoksijenasyon sırasında oluşur; ikinci faz ise saatler sonra başlar, bu süre 72 saati bulabilir [20]. Birinci faz esnasında asfiksi, nikotinamid adenin dinükleotid'in (NAD) hızlı bir şekilde NADH'a dönüşmesine sebep olur. Enerji ihtiyacı karşılanamayınca aerobikten anaerobik metabolizmaya kayma olur, bu da glikolizin hızlanmasına neden olur ve laktat üretimi artar. Aynı zamanda trikarboksilik asit siklüs (TCA) ara ürün konsantrasyonu azalır ve yüksek enerjili fosfat üretimi azalır. Bu değişiklikler fosfokreatinde hızlı düşmeye ve beyin ATP konsantrasyonunda azalmaya neden olur. ATP konsantrasyonunda azalma ile özellikle sodyum ( $\text{Na}^+$ )- $\text{K}^+$  pompası görevlerini yerine getiremez. İyon pompasının fonksiyonu bozulduğunda nöronal membran değişime uğrar. Normalde bazı nöronlar hiperpolarize bazıları ise depolarizedir. Eğer anoksi devam ederse, bütün hücreler hızlı ve belirgin depolarizasyona uğrarlar ve membran potansiyeli tamamen kaybolur [21].

Hücre içi ve dışı pH'daki azalma membran potansiyellerinin değişmesine öncülük etmektedir. Hipoksi, laktat üretilmesine ve hücre içi asidoza neden olur. Hücre dışı asidoz, hücre içindeki hidrojen ( $\text{H}^+$ ) iyonu ve laktatın hücre dışına çıkması sonucunda oluşur. Nöronal membran potansiyelinin ortadan kalkması ile hücre içine  $\text{Na}^+$ , klor ( $\text{Cl}^-$ ) ve  $\text{Ca}^{+2}$  girişi ve hücreden  $\text{K}^+$  çıkışı olur. Bu durumlarla birlikte glutamin salınımının artması ve geri alımının azalması ile birlikte ekstraselüler konsantrasyonu artar [22].

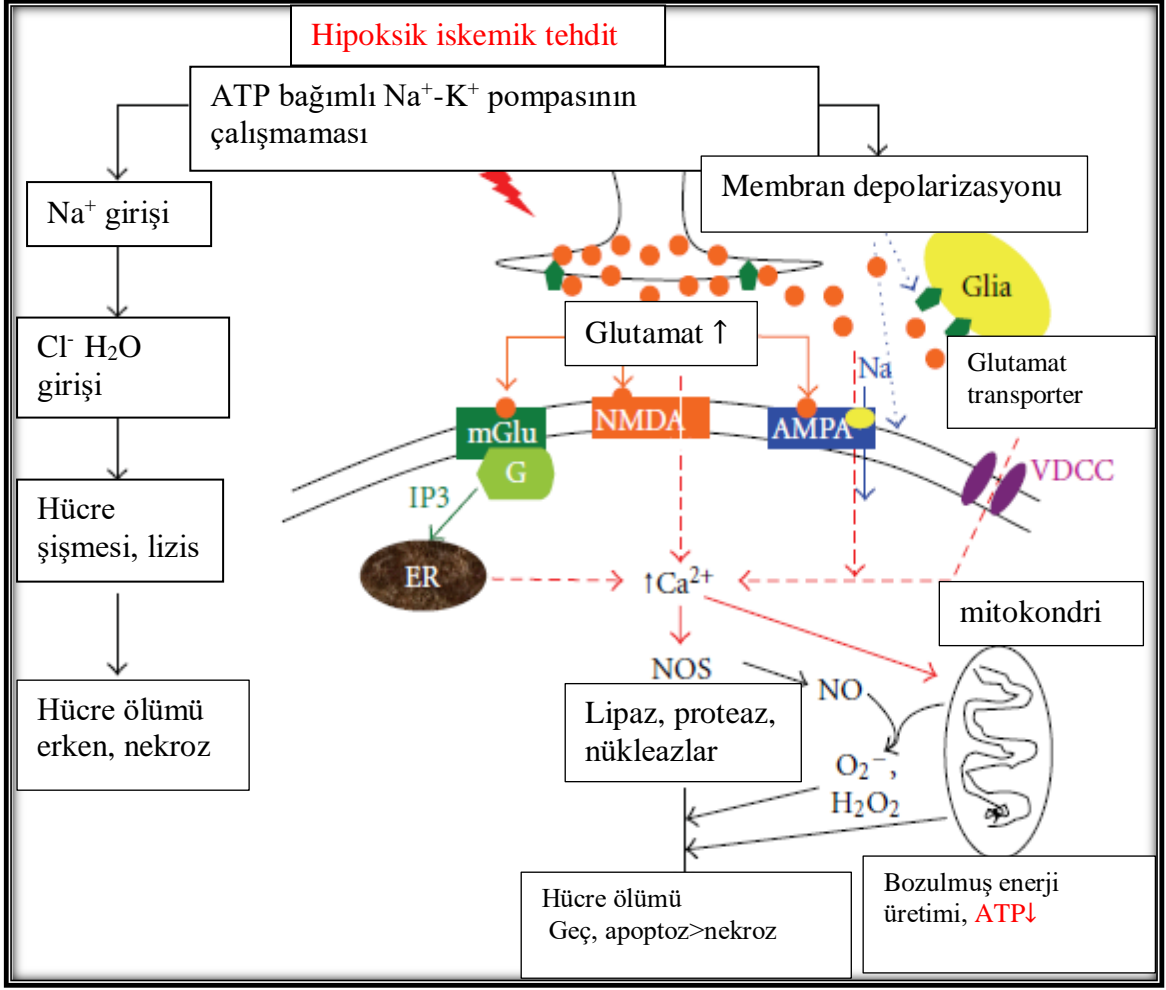
Asfiksiye bağlı nöron hasarında önemli durumlardan biri de eksitotoksisitedir. Hipoksi esnasında ekstraselüler glutamattaki artma, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına ve hücre ölümüne neden olur. Glutamata bağlı iyon kanalları ile fazla miktarda  $\text{Na}^+$ , hücre içine girer, beraberinde  $\text{Cl}^-$  ve su hücre içine girerek osmotik lizise neden olur. İntraselüler  $\text{Ca}^{+2}$ 'daki sürekli artış toksik kaskadı uyarır, bu da nekrotik hücre ölümüne neden olur [23].

Sitozolik  $\text{Ca}^{+2}$ 'nın zararlı etkileri arasında, NO oluşturmak için nöronal nitrik oksit sentazının (nNOS) aktivasyonu bulunur. Sitozolik  $\text{Ca}^{+2}$  artışı, bunun yanında, serbest radikallerin oluşumu ve fosfolipazların aktifleştirilmesiyle hücresel lipidlerin bozulması,

proteazların aktivasyonu ile sellüler proteinlerin, nükleazların aktivasyonu ile sellüler deoksiribonükleik asitin (DNA) bozulması ve mitokondrial hasarlanmadan da sorumludur [2].

Mitokondriyal dış zar geçirgenliğinin artışı, sırasıyla, mitokondriden sitokrom C'nin salınımına, kaspaz 9 ve 3'ün aktivasyonuna ve apoptozise neden olan apoptoz indükleyici faktörün (AIF) ortaya çıkışına yol açar. Hücrel enerji yetmezliği, asidoz, glutamat salınımı, hücre içi  $Ca^{+2}$  birikimi, lipid peroksidasyonu ve NO nörotoksitesinin birleşik etkileri, hücrenin temel bileşenlerini bozarak hücre ölümüyle sonuçlanır [22]. Hipoksi-iskemi sonrası hücre ölümü, temel olarak hasarın ciddiyetine ve hücrenin olgunlaşma durumuna bağlı olarak nöronal nekroz ve apoptoz nedeniyle olur. Sıklıkla erken hücre ölümü nekrotik ve ilerleyen dönemde hücre ölümü apoptotik görünmektedir. Perinatal beyinde yaygın ölüm şekli apoptozis olup; hem kaspaz bağımlı hem de kaspaz bağımsız apoptotik hücre ölümü mekanizmaları kabul edilmiştir [2].

Düşük şiddetli tehditlerde, bir eksitotoksikite kaskadını izleyen membran depolarizasyonu ve temelde apoptozis ile gecikmiş hücre ölümüne yol açan oksidatif stres oluşur [20]. Kalıcı membran depolarizasyonu sonucunda aşırı presinaptik glutamat salınımı, glia ve nöral terminallerde glutamat taşınmasının tersine çevrilmesi ve N-metil D-aspartik asit (NMDA) ve olgunlaşmamış 2-Amino 3-Hidroksi- 5 metil- 4- izoksazol- propionik asit (AMPA) reseptörleri aracılığıyla hücreye ciddi  $Ca^{+2}$  girişi olur. Sitolik  $Ca^{+2}$ 'nin zararlı etkileri arasında, nükleazların aktivasyonu yoluyla fosfolipazın ve hücrel DNA'nın aktivasyonu ve bunun sonucunda hücrel lipidlerin parçalanmasına yol açması vardır. Ayrıca nitrik oksit sentazın (NOS) artmasıyla serbest radikallerin ve nitrik oksidin (NO) oluşumunun artması dahil olmak üzere bir çok farklı yol ile hücre hasarı oluşmaktadır [23]. Bu yollar şekil 1'de gösterilmiştir [2].



Şekil 1. HİE'nin hüresel patogenezi.

AMPA: a-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propiyonat; ER: endoplazmik retikulum; mGlu: metabotropik glutamat; NMDA: N-metil-D-aspartik asit; NOS: nitrik oksit sentaz; VDCC: voltaj bağımlı kalsiyum kanalları,  $O_2^-$ : süperoksit iyonu,  $H_2O_2$ : hidrojen peroksit, IP3: inozitol trifosfat [2].

Deneyisel çalışmalar nöronda gözlenen ilk değişimin mitokondriyal şişlikten kaynaklanan sitoplazmik vakuolizasyon olduğunu göstermektedir. İmmatür ve matür beyinde, hüresel elemanların hipoksi-iskemiye duyarlılık sırası nöron > oligodendroglia > astrosit > mikroglia şeklindedir. İmmatür nöronlarda apoptotik hücre ölümü, matür nöronlarda nekrotik hücre ölümü daha baskındır [2].

Asfiksiye bağlı hasar ve hücre ölümünün ikinci fazında yavaş hücre ölümü (apoptoz) gerçekleşir. Serbest radikaller, inflamatuvar sitokinler ve endojen büyüme faktörleri apoptozu başlatan başlıca faktörlerdir [22].

Akut zedelenmeyi ve resusitasyonu takiben beynin oksidatif metabolizması kısmen veya tamamen düzelmeye başlar ve bu dönem latent faz olarak adlandırılır. Latent fazı geç hasarlanma dönemi olarak adlandırılan ikincil bozulma dönemi izler. Serebral perfüzyon ve oksijenasyonun normal haline gelmesini takip eden 6-48 saat içinde hasarın ikinci aşaması meydana gelir. Bu dönemde nöronal ve glial hücre ölümleri meydana gelir [24].

## 2.6. Klinik

Çeşitli organların hipoksiye duyarlılığı, gebelik yaşına bağlı olarak değişmektedir. Hipoksiye fetal cevap, akciğerlere, cilde, iskelet kaslarına ve abdominal organlara kan akışının azalması, beyin ve kalp kan akışının sürdürülmesi ile karakterizedir. Bununla birlikte, kalıcı hipoksemi bu otheregölasyonun başarısız olmasına neden olur ve serebral kan akımı pasif bir basınç haline gelir [10]. Kalp ve böbrekler gibi diğer organlar da hipoksik-iskemik tehlide açıktır. Geç ikinci ve erken üçüncü trimesterde, kalbin büyük glikojen rezervi bu organı hasara karşı korur, bu glikojen rezervi; tükenmeden önce hipokseminin etkisinin azalmasını sağlar. Üçüncü trimesterin sonlarında, kalpte sınırlı bir glikojen rezervi vardır, bu nedenle organ hipoksik-iskemik hasara daha yatkındır. Ciddi hipokside çeşitli derecelerde böbrek hasarı kaçınılmaz olur, kapiller endotel bütünlüğü bozulur ve hematüri kliniği gelişebilir [1].

Asfiksiye bağlı hasarın nöropatolojik özellikleri 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 [2].

Ensefalopatik yenidoğanda bilinç durumu anormal (hiperalert, huzursuzluk, letarji), tonusu ve postürü bozuk, primitif refleksleri kaybolmuş, spontan hareketleri azalmış, solunum ve beslenme sorunları gelişmiş olabilir. Doğum salonunda sıklıkla Apgar skoru düşük, ağlaması güçsüz olabilir veya hiç ağlamayabilir [16].

Doğumdan sonra klinik belirtiler multiorgan tutulumuyla ilişkilidir ve aşağıdakileri içerir [1]:

- Bilinç düzeyinde azalma, zor uyarılma ve koma durumu
- Moro, emme, palmar- plantar yakalama reflekslerinin azalması veya olmaması
- Tonus azalması, genellikle aksiyal



- Derin tendon refleksi önce hiperaktif ve patolojik, ardından hipoaktif
- Nöbetler
- Solunum fonksiyonunun azalması ve ventilatör desteği ihtiyacı
- Kardiyovasküler fonksiyonların bozulması ve vazopressör ihtiyacı
- Karaciğer, böbrekler, adrenaller, gastrointestinal sistem, kemik iliği gibi organlarda ortaya çıkan bulgular

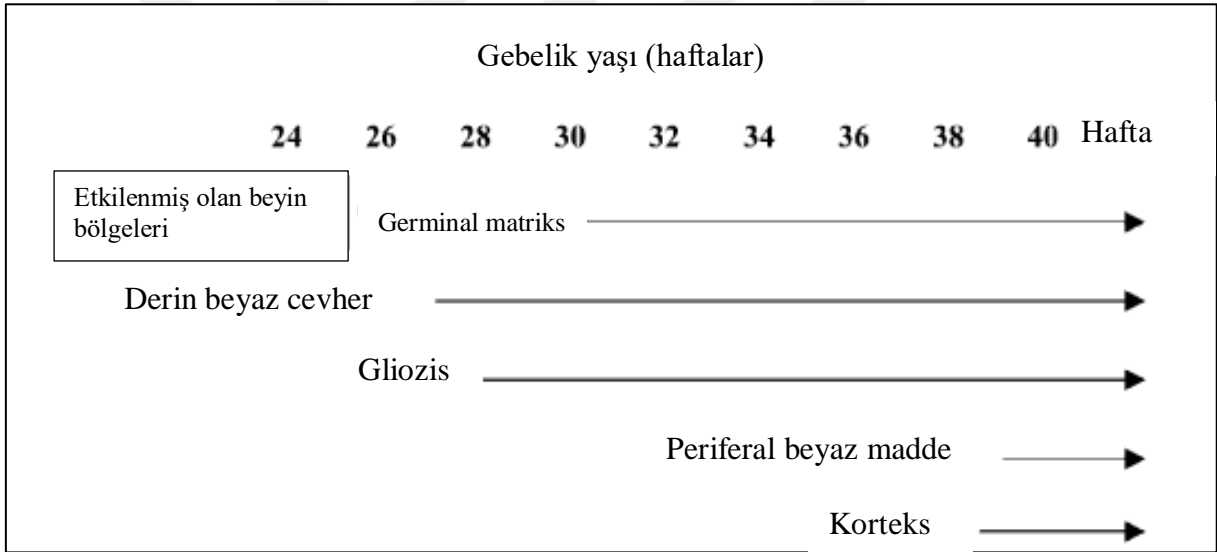
Diğer organlarda belirtilerin oluşması, klinisyene hasarın zamanını tahmin etmede yardımcı olabilir. BUN ve kreatinin artışı ile seyreden, ancak hematüri olmadan hızla iyileşen böbrek tutulumunun varlığı, hipoksik iskemik beyin hasarının doğumdan iki veya daha fazla gün önce meydana geldiğini göstermektedir. Kemik iliğinin hipoksik-iskemik hasara cevabı, lenfosit sayısında  $10.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde bir artış, beyin hasarının ilk iki saati içinde normoblast sayımında  $2.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde artış şeklindedir. Lenfosit sayısı 24 saat içinde, normoblast sayısı 24-36 saat içinde normale gelir [25]. Erken belirtilere dayanarak, HİE Sarnat evrelemesine göre üç aşamada sınıflandırılır (Tablo III) [26].

**Tablo III.** Sarnat evrelemesi

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

## 2.7. Beyin Hasarının Nöropatolojisi

Hipoksik-iskemik beyin yaralanmasında beyin lezyonlarının yerleştiği bölgeler gebelik yaşı, asfiksi şiddeti ve süresine bağlıdır. Birinci ve ikinci trimesterdeki iskemik hasarlar şizensefaliye, polimikrogriye ve hidranensefaliye neden olur. Geç ikinci ve erken üçüncü trimesterdeki hasarlar germinal matriks, intraventriküler ve/veya parankimal kanamaya, porensfali ve periventriküler lökomalaziye yol açar. Geç üçüncü trimesterdeki iskemik hasarlar parasagittal enfarktüse, ulegriaya (daralmış ve skarlı serebral girus yapısı, mantar görünümünde giruslar), multikistik ensefalomalaziye, pontosubiküler (pontin nükleuslar ve hipokampüsün subiculum kısmı) nöronal nekroza ve serebellar sklerozise yol açabilir. Şekil 2’de gebelik haftasına göre asfiksiden etkilenen beyin bölgeleri gösterilmiştir [1].



Şekil 2. Hipoksik-iskemik beyin hasarı paternleri

### 2.7.1. Term Bebeklerde Nöropatoloji

Selektif nöronal nekroz; asfiksiye bağlı nöron hasarının en sık karşılaşılan tipidir. Nöropatolojik görünüm nöron ve astrosit kaybı şeklinde olup, sıklıkla serebral korteks, talamus, serebellar korteks, beyin sapı ve ön boynuz hücrelerinde görülür. Serebral korteks ve talamustaki lezyonlar bilinç düzeyinde azalma ile; serebral korteks, diensefalon ve orta beyin yapılarındaki zedelenmeler konvülsiyon ile; korteks, serebellum ve spinal kord lezyonları kas

tonusu ve koordinasyon bozukluklarıyla; beyin sapı zedelenmesi ise ekstraoküler kas bozuklukları, görme kaybı, solunum ve emme-yutma bozukluklarıyla kliniğe yansır [13].

Parasagittal serebral hasar; term yenidoğanlarda sık karşılaşılan lezyonlardan birisidir. Nöropatolojik görünümü, iyi diferansiye olmuş hücrelerin ölümü şeklindedir. Serebral korteksin parasagittal bölgesinde, ön, orta ve arka serebral arterlerin beslediği serebral korteks ve subkortikal beyaz maddede görülür [27]. Genellikle bilateral ve simetrik ve sistolik kan basıncındaki ani düşüş sonucu oluşur. Üst ekstremitelerde daha belirgin olacak şekilde proksimal güçsüzlük ve hipotoni şeklinde kliniğe yansır ve prognozu kötüdür [16].

Status marmoratus; bazal ganglion ve talamusta görülen, nadir bir nekroz tipidir. Nöropatolojik görünüm nöron kaybı, kapiller proliferasyon ve hipermyelinizasyon şeklindedir ve makroskopik görünümünden dolayı status marmoratus adı verilmiştir [27]. Nadir görüldüğünden dolayı, klinik yansımaları tam olarak bilinmemekle birlikte entellektüel bozukluk, koreoatetoz, distoni ve tremorlara sebep olabilir [16].

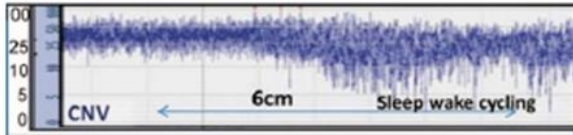
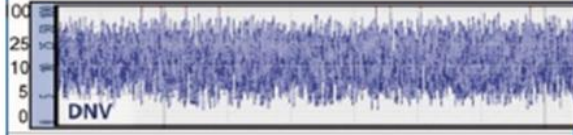
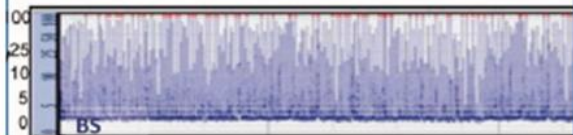

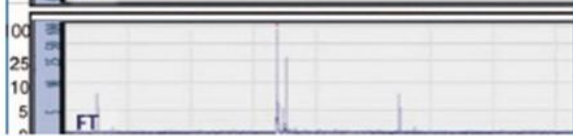
Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz; serebral infarkt, porenselali, hidrosefali ve multikistik ensefalomalazi olarak görülür. En sık görülen şekli serebral infarktlardır. İnfarkt genellikle tek taraflıdır ve en sık orta serebral arterin besleme alanında görülür. İnfarktların nedeni, tromboembolizm ve kortikal venöz trombozlarla bağlı fokal vasküler tıkanmadır. İnfarktlara bağlı kistik kaviter lezyonlar oluşur [27]. Bu lezyonlar yenidoğan döneminde asemptomatik olabildiği gibi fokal konvülsiyonlara ve hemipareziye sebep olabilir [16].

### **2.7.2. Nörofizyolojik Monitörizasyon**

Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneğine göre; devamlı elektroensefalogram (EEG) veya bunun yokluğunda amplitüd EEG (aEEG) ile izlem ensefalopati derecesini belirlemede ve iyileşme sürecinin izleminde, aynı zamanda da oluşabilecek nöbetlerin tahmin edilmesinde çok önemlidir [28]. Nöromonitörizasyon olmadan yapılan klinik değerlendirme yanıltıcı olabilir, çünkü nöbet olmayan hareketler nöbetmiş gibi yorumlanabilir [29, 30].

Amplitüd EEG, tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ile kayıt sağlar. Avantajı, yorumlamak için ileri bir eğitime gereksinim olmamasıdır. İlk 36 saatte aEEG'de uyku uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi prognozu gösterir. Aşağıdaki sınıflandırma şeması aEEG bulgularını tanımlamak için önerilir [31]:

- Sürekli normal voltaj: Alt amplitüdün yaklaşık 7-10  $\mu\text{V}$  ve üst amplitüdün 10-25  $\mu\text{V}$  olduğu sürekli aktivite.
- Sürekli olmayan normal voltaj: Alt amplitüdün her zaman 5  $\mu\text{V}$  altında ve üst amplitüdün 10  $\mu\text{V}$  üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivite.
- Burst supresyon: Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 (2)  $\mu\text{V}$  ve  $>25$   $\mu\text{V}$  amplitüdü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin.
- Sürekli aşırı düşük voltaj: Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5  $\mu\text{V}$  civarında veya altında)
- Aktivitenin olmadığı, düz çizgi: 5  $\mu\text{V}$  altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)
- aEEG’de görülen bulguların yorumu Şekil 3’de özetlenmiştir. Traseleri hafif bozuk veya normal olan hastaların uzun dönem sonuçları iyi, ciddi bozukluğu olan hastaların uzun dönem sonuçları kötü olarak rapor edilmiştir [16].

Voltaj sınıflaması		Patern sınıflaması
Normal trase alt çizgi 5 mV üzerinde, üst çizgi 10 mV üzerinde		CNV: Sürekli normal voltaj
Orta derecede anormal alt çizgi $\leq 5$ mV, üst çizgi $> 10$ mV		DNV: Sürekli olmayan normal voltaj
		BS: Burst süpresyonu
İleri derecede anormal alt sınır $< 5$ mV üst sınır $< 10$ mV		LV: Düşük voltaj
		FT: Düz trase, izoelektrik

Şekil 3. aEEG görüntülerinin sınıflaması

### 2.7.3. Nörogörüntüleme

Beyin hasarının varlığını ve yerleşimini belirlemek ve nörolojik sonucu tahmin etmek için ensefalopatili bebeklere beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılması önerilmektedir [32]. Beyin MRG, kortikal ve beyaz madde yaralanmasını, derin gri madde lezyonlarını, arteriyel enfarktüsü, kanamayı, gelişimsel beyin malformasyonlarını ve yenidoğan ensefalopatisinin altta yatan nedenlerini tespit etmek için en hassas görüntüleme aracıdır [32].

Transfontanel ultrason (USG), kanama veya ventrikülomegali varlığını belirlemek için bir başucu aracı olarak kullanışlıdır; ancak hipoksik-iskemik bir olaydan sonra, akut dönemde genellikle normaldir [24]. Bilgisayarlı tomografide (BT), beyin parankiminin yeterli çözünürlüğünü elde etmek için yüksek radyasyon dozlarına ihtiyaç duyulduğundan bebeklerde nadiren kullanılır. Bilgisayarlı beyin tomografisinin bu hastalarda önceliği ve tanısal değeri yoktur [16].

Manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı MRG postnatal üçüncü ile beşinci günlerde çekilmesi uygundur. Hipotermi alan hastalarda tam olarak MRG çekilme günü ile ilgili kanıt değeri yüksek çalışmalar olmasa da yedinci güne kadar MRG çekilebilmektedir [33].

### 2.8. Tanı ve Değerlendirme

Yenidoğan ensefalopatisinin tanısı potansiyel etiyolojilerin araştırılmasını gerektirir. Bu değerlendirme, neonatal klinik durumun değerlendirilmesini ve maternal tıbbi öykü, obstetrik geçmiş, intrapartum faktörler (fetal kalp hızı izleme sonuçları ve akut başlatıcı olaylar dahil) ve plasenta patolojisi dahil olmak üzere neonatal ensefalopatiye potansiyel olarak katkıda bulunan tüm faktörlerin değerlendirilmesini içermelidir [32].

Doğumdan sonra umbilikal kordondan kan, prematüre veya mekonyumlu doğumlarda, vajinal doğumlarda travma riski olan omuz veya yan geliş pozisyonlarında, intrapartum maternal ateş  $>38^{\circ}\text{C}$  veya kanama varlığında, ciddi intrapartum kardiyotokograf bozukluklarında alınabilir. Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) Fetus-Yenidoğan Komitesi, 5. dakika Apgar skorunun  $\leq 5$  olması durumlarında da umbilikal kan örneği alınması ve kan gazının asfiksi açısından değerlendirilmesini önermektedir [16].

Oligüri, kardiyomiyopati veya anormal karaciğer fonksiyon testlerinin varlığı global hipoksik-iskemik bir olaya işaret edebilir. Nörogörüntüleme, yenidoğan ensefalopatisinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar ve beyin hasarının yapısı, şekli ve ciddiyeti hakkında bilgi sağlayabilir [33, 34]. Tromboembolik bozuklukların öyküsü, önceki gebelikte fetus kaybı, maternal enfeksiyon ve maternal ilaç kullanımı dahil olmak üzere, tam bir anne ve aile öyküsü alınmalıdır. Yenidoğanda metabolik düzensizlikler, sıradışı kokular, dismorfik özellikler ve konjenital anomaliler, doğuştan gelen bir metabolik hastalık veya genetik bozukluk varlığına işaret edebilir [32].

Hipoksik iskemik ensefalopati ön tanısı olan hastayı değerlendirirken aşağıdaki testlerin mümkün olduğunca yapılması etiyoloji ve tedavi açısından yönlendirici olacaktır [32]:

- pH ve baz açığını belirlemek için umbilikal arter ve venden kan örnekleri
- Plasenta ve umbilikal kordun makroskopik ve histolojik incelemesi, plasentada vasküler lezyon, enfeksiyon, inflamasyon veya umbilikal kord trombozu gibi bir nedenin kanıtlanmasını sağlayabilir.
- Olası enfeksiyon, kanama ve/veya trombositopeniyi değerlendirmek için tam kan sayımı değerlendirilmelidir.
- Arteriyel kan gazları ve serum kalsiyum, magnezyum, glukoz ve elektrolitlerin düzeyleri için biyokimyasal analizler yapılabilir. Bunlar tedavinin başında ve gerektiğinde tekrar değerlendirilmelidir.
- Karaciğer enzimleri ve serum kreatinin diğer uç organlardaki hasarı belirlemek için ölçülür.
- Sepsisi dışlamak için bakteriyel kan kültürleri ve spesifik bir etkenden şüpheleniliyorsa viral serolojik çalışmalar için kan örneği alınabilir.
- Yaygın intravasküler koagülopatiyi ekarte etmek için kanama varsa, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve D-dimer gibi pıhtılaşma testleri yapılmalıdır.
- Elektroensefalografi klinik veya elektrografik nöbet olup olmadığını belirlemek ve arka plan elektrikselsel aktiviteyi değerlendirmek için gereklidir, çünkü bu bulgular neonatal ensefalopatinin tedavi ve prognozunu etkileyebilir. Elektroensefalografi monitörizasyonuna genellikle yaşamın ilk gününde (tedaviden önce veya tedavi sırasında)

başlanır ve elektrografik nöbetler mevcutsa EEG izlemeye en az 24 saat veya daha uzun süre devam edilir.

- Beyin MRG tetkikinin dört ila yedi günlükken yapılması planlanır.
- Yenidoğan ensefalopatisinin olası metabolik nedenlerini dışlamak amacıyla amonyak, laktat ve piruvat, serum amino asitleri ve idrar organik asitleri dahil olmak üzere doğumsal metabolizma bozuklukları için özel testler yapılabilir.
- Çocuğun dismorfik olması veya doğumsal anomaliler göstermesi durumunda genetik test (örnek: sitogenetik ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon [CGH] mikrodizi analizi) önerilmektedir.
- Menenjit neonatal ensefalopatinin belirti ve semptomlarını taklit edebildiğinden, intrakranial enfeksiyon şüphesi varsa (örneğin; ateş, lökositoz, döküntü, kan kültürü pozitifliği ve/veya maternal herpes lezyonu) lomber ponksiyon yapılabilir.

### **2.8.1. Tam Kriterleri**

Aşağıdaki olaylar intrapartum veya peripartum hipoksik olaylara eşlik ettiği takdirde HİE gelişimini artırır, bu klinik durumlar ensefalopati varlığında sorgulanmalı ve kayıt altına alınmalıdır;

#### **I. Aşağıdaki bulguların veya akut olayların eşlik etmesi [13, 16]:**

- Apgar skoru 5. ve 10. dakikada  $<5$  olması
- Fetal umbilikal kan gazında  $\text{pH} < 7,00$  veya baz açığı (BE)  $< -12$  mmol/L
- MRG veya manyetik rezonans spektroskopisi (MRS)'da HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi
- Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması

#### **II. Akut peripartum-intrapartum olayın eşlik etmesi [13, 16]:**

- Doğumda uterus rüptürü, ablasyo plasenta, kord prolapsusu, maternal hipotansiyon, amniyon sıvı embolisi, maternal hipoksemi, maternal kardiyovasküler kollaps, vasa previa veya fetomaternal kanama olması
- Görüntülemelerde tipik bulguların olması, derin gri cevherde zedelenmeler, kortikal hasar (sınır zonlarında)



- Şu durumların olmaması: anormal fetal büyüme, maternal enfeksiyonlar, fetomaternal kanama, neonatal sepsis, kronik plasental lezyonlar

**III.** Tanı için klinik bulguların ötesinde bazı evreleme sistemleri de kullanılmaktadır. Sarnat ve Sarnat evrelemesi (Tablo III) ayrıca Thompson skoru da yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir (Tablo IV) [9]. Bu skorlamada günlük olarak puanlama yapılır ve bebeğin aldığı puana göre uzun dönem sonuçları ile ilgili klinik öngörü sağlanabilir [9, 16].

Tanı için ek biyobelirteçlerle ilgili literatürde yayınlar mevcuttur ancak tanıyı desteklemek için herhangi bir belirteç rutin olarak önerilmemektedir [35].

Sarnat evre 1 olarak değerlendirilen hastalara terapötik hipotermi başlanması konusunda yeterli bilimsel kanıt olmamasına rağmen bir kısmında ilerde nörolojik hasarın geliştiği unutulmamalıdır [16].

Tanı kriterlerini karşılamayan (kord kan gazında  $pH > 7$ , BE -12 ile -16 arasında, gebelik yaşı 34-35 hafta, postnatal yaşı 6-12 saat arasında olan bebekler), hipotermi tedavisi başlama kriterleri tam olarak netleşmemiş hastalar konsültan hekim ve yoğun bakım sorumlusu veya öğretim üyesi ile tartışılır. Hastanın tedaviden göreceği kar/zarar dengesi, tedavinin başarısı, hastanın ileriki dönem izlemi, hukuksal boyutu değerlendirilir ve ailenin bilgilendirilmesi ile de nihai karar verilerek terapötik hipotermiye başlanıp başlanılmayacağına karar verilir [16].

**Tablo IV.** Thompson skorlaması

<b>Belirti</b>	0	1	2	3
<b>Tonus</b>	Normal	Hipertonik	Hipotonik	Flask
<b>Bilinç</b>	Normal	Hiperalert	Letarjik	Komatöz
<b>Nöbet</b>	Yok	Günde 3'ten az	Günde 2'den fazla	
<b>Postür</b>	Normal	Kortikal yumruk, çevirme	Distal fleksiyon	Deserebre
<b>Moro</b>	Normal	Parsiyel	Yok	
<b>Yakalama</b>	Normal	Az	Yok	
<b>Emme</b>	Normal	Az	Yok	
<b>Solunum</b>	Normal	Hiperventilasyon	Apne	Solunum desteği
<b>Fontanel</b>	Normal	Gergin	Bombe	

<b>Tarih</b>							
<b>Saat</b>							
<b>Tonus</b>							
<b>Bilinç</b>							
<b>Nöbet</b>							
<b>Postür</b>							
<b>Moro</b>							
<b>Yakalama</b>							
<b>Emme</b>							
<b>Solunum</b>							
<b>Fontanel</b>							
<b>Total</b>							

## 2.9. Tedavi

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma sonucunda terapötik hipoterminin, orta ve ağır derece hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda ölüm ve nörolojik sekel oranlarını azalttığı görülmüş ve terapötik hipotermi standart bir tedavi haline gelmiştir. On bir randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde 1505 term ve geç preterm bebekte bu sonuçlar kanıtlanmıştır [5]. Cochrane derlemelerindeki bu sonuçlara göre bu 11 çalışmanın sekizinde (1344 bebek) 18 ay sonunda ölüm ve nörogelişimsel bozukluk hipotermi grubunda %46 (312/678) iken, kontrol grubunda bu oran %61'dir (409/666). Aynı karşılaştırma ölüm için yapıldığında hipotermi grubunda ölüm %25 iken kontrol grubunda %34 bulunmuştur. Sekiz çalışmadaki 917 bebeğin nörogelişimsel değerlendirilmeleri sonucunda ise nörogelişimsel bozukluk hipotermi alan hastalarda %26 (130/495) iken bu oran kontrol grubunda %39 (166/422) bulunmuştur [5].

### 2.9.1. Doğum Odası Yönetimi

Doğum salonunda amaç, uzun dönem sekelleri engellemek için beyin ve diğer organların yeterli perfüzyonunu sağlamaktır. Yeterli ventilasyon ve dolaşımın acilen düzeltilmesi için canlandırma basamakları, Türk Neonatoloji Derneği Doğum Odası Yönetimi Rehberi'nde belirtilen önerilere göre yapılır [16, 36].

Hiperoksi, özellikle beyin ve miyokarda serbest oksijen radikallerinin yol açtığı reperfüzyon hasarını arttıracığından bundan kaçınılmalıdır. Dokuların tekrar oksijenasyonu hızlı ama kontrollü olmalıdır. [16]. Hipoksik iskemik ensefalopati gelişme riski olan bebekte solunum yetmezliğinin düzeltilmesi önemlidir. Parsiyel karbondioksit basıncı (pCO<sub>2</sub>) düzeyi serebral kan akımını etkilediği için, normal sınırlarda tutulmalıdır. İlk stabilizasyondan sonra kan gazlarının yakından izlenmesi gerekir [16, 36].

Hipertermi ve hipoglisemiden kaçınılmalıdır. Asfiksi geliştiği düşünülen ve neonatal ensefalopati olacağı öngörülen bebeklerin radyant ısıtıcıları kapatılarak resusitasyona devam edilmelidir [16].

Plasental kan akımının kesintiye uğramasıyla çoklu organ hasarı gelişen bebeklerde hacim yüklenmesi sonucu akciğer kompliyansı azalır ve pulmoner ödem gelişebilir. Hacim yüklenmesi, akut tübüler nekroz ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği veya uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı ortaya çıkar. Ancak doğum salonundaki sıvı

yüklemeleri de buna katkıda bulunabileceğinden bu bebeklere doğum salonunda hacim genişleticiler dikkatli kullanılmalıdır. Canlandırma ve stabilizasyonu takiben, sistemik ve serebral fonksiyonların monitörize edilebileceği bir merkezde izlenmeleri sağlanmalı ve sonraki tedaviler hızla planlanmalıdır [16, 36].

### 2.9.2. Terapötik Hipotermi

Vücut ısısı belli bir süre belli bir aralıkta tutularak beyin dokusunu soğutmanın nöroprotektif etkisinden faydalanılır. Hipotermi, soğuk jel pedler, soğutulmuş dondurulmuş kalıp ve benzeri aküler yardımı ile yapılırsa veya ısıtma özelliği olan küvöz, radyant ısıtıcı, açık yatak gibi cihazlar kapatılarak uygulanırsa, pasif hipotermi olarak adlandırılır. Hipotermi, tedavi amaçlı ve bu iş için tasarlanmış bir cihaz yardımı ile yapılırsa “terapötik hipotermi”, “aktif soğutma” denir [4, 13, 32]. Aşağıda günümüzde kullanılan bir terapötik hipotermi cihazı örneği gösterilmiştir (Resim 1).



**Resim 1.** Servo kontrollü total hipotermi cihazı örneği.

### **2.9.2.1. Terapötik Hipoterminin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri**

Hipotermi hem kalp hızında hem de kardiyak debide metabolik hıza paralel lineer bir azalmaya neden olur ve bu etki patolojik değil fizyolojik bir etki olarak düşünülmelidir [37]. Hipotermi sinoatriyal düğümde diyastolik repolarizasyonu yavaşlatarak kalp hızını azaltır. Miyokardın iletim zamanını ve mutlak refrakter periyodun süresini uzatır. Sempatik otonom sinir sisteminin kalp hızı üzerindeki etkisini azaltır. Ek olarak, neonatal terapötik hipotermi sırasında QTc'de (düzeltilmiş QT aralığı) bir artış görülmesine rağmen, bu aritmi riskinin artışıyla ilişkili değildir [38]. Terapötik hipoterminin yenidoğanlarda kan basıncı parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen bazı çalışmalar, soğutma sırasında ortalama arteriyel kan basıncında değişiklik olmadığını veya 10 mmHg'ye kadar bir artış olduğunu açıklamaktadır [39, 40]. Terapötik hipotermi uygulanan asfiktik yenidoğanlarda inotropik destek gerektiren hipotansiyon riskinde artış olmaz. Soğutulmuş ve normotermik bebekler arasında inotrop (ortalama arteriyel kan basıncı ile değerlendirilen) gereksiniminde bir fark olmamasına rağmen, soğutulmuş bebeklerde inotrop desteğinin daha uzun süre kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır [41].

Genel olarak, terapötik hipotermi uygulanan yenidoğanlarda kardiyak output'taki düşüşün kalp hızındaki fizyolojik düşüğe bağlı olduğu görülmektedir. Terapötik hipotermi sırasında venöz sistemin konstrüksiyonu ve sedasyon (spontan hareketlerin azalmasına neden olur) venöz dönüşün azalmasına ve düşük kardiyak ön yüke neden olur. Bununla birlikte, terapötik hipotermi sırasında kardiyak output düşerken, total periferik dirençteki artışın (hipoksinin neden olduğu serebral otoregülasyon kaybının yanı sıra) serebral perfüzyonun korunmasına yol açtığı da görülmektedir [37].

Terapötik hipotermi yapılan hastaların %5'inde sinüs bradikardisi görülebilir. Cochrane derlemelerinin sonuçlarına göre terapötik hipotermi majör kardiyak aritmilerde, ağır hipotansiyona (MAP=ortalama arteriyel basınç<40 mmHg) ve inotrop gerektirecek hipotansiyon sıklığında artışa neden olmamaktadır [5, 16].

### **2.9.2.2. Terapötik Hipoterminin Respiratuvar Etkileri**

Hipoterminin en önemli fizyolojik etkilerinden biri, kan gazı ölçümleri üzerinde olan etkileridir. Bu hastalara resüsitasyon sırasında CO<sub>2</sub> içermeyen hava verildiğinden, hipotermi pCO<sub>2</sub> üzerinde, pO<sub>2</sub> üzerindeki etkisinden daha büyük bir fizyolojik etkiye sahip

olacaktır [42]. Sıcaklık düştükçe, metabolizma hızının düşmesi CO<sub>2</sub> üretiminde düşüğe neden olur. Kanda pCO<sub>2</sub>'de düşme, CO<sub>2</sub>'nin kanda çözünürlüğünde azalmaya ve serebral kan akımında azalmaya neden olur. Core ısısının azalmasına bağlı olarak metabolik hız azaldıkça pCO<sub>2</sub>, 37°C'nin altındaki her bir derece düşüş için %3–4 düşer [43]. Hipotermiye bağlı parsiyel karbondioksit basıncında azalma olurken, pH değerinde artış olur. Vücut ısısının 37°C'nin altındaki her bir derece düşüş için kan pH'ı 0.012-0.016 puan artar. Hipotermi uygulanmış yenidoğanda pCO<sub>2</sub>'nin kabul edilen normal aralığını artırmak, alkaloz riskini azaltarak beyin kan akışındaki olası azalmayı önlemiş olur. Perinatal asfiksi sonrası serebral alkalozun daha ciddi hipoksik beyin hasarı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür fakat terapötik hipotermi ile alkalozun şiddetinde artış olmadığı gösterilmiştir [37]. Hipoterminin laktat seviyeleri üzerindeki etkisi kesin olmadığı için, hipotermi tedavisinin asidoz riskini artırmadığı rapor edilmektedir [44].

Pulmoner vasküler direnç bazen hipotermi sırasında artabilir. Bununla birlikte, hipotermi ile yapılan çalışmaların meta-analizleri persistan pulmoner hipertansiyonda önemli bir artış veya tedavi uygulanmış bebeklerde inhale NO kullanımında artış göstermemiştir [37].

### **2.9.2.3. Terapötik Hipoterminin Hematolojik Etkileri**

Hipoterminin trombosit aktivasyonunu değiştirdiği ve trombosit agregasyonunu arttırdığı ve özellikle core sıcaklık 34 derecenin altına düştüğünde, hem pıhtılaşma hem de fibrinolitik kaskadlarda yer alan reaksiyonların kinetiğini azalttığı görülmektedir. Asfiksi gelişmiş olan bebekte, uzamış hipoksinin etkileri, soğutma başlamadan önce hemostatik ortamı çoktan değiştirmiş olabilir. Asfiksi gelişmiş bebeklerin trombositopeniye eğilimi olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, hipotermi sırasında enfeksiyon ve sepsis riskinde teorik bir artış vardır. Hipoksik iskemik hasar, yaygın enflamasyona, kemokin salınımına ve doğal ve adaptif immün sistemlerin aktivasyonuna yol açar [44].

### **2.9.2.4. Terapötik Hipoterminin Gastrointestinal ve Nefrolojik Etkileri**

Hipotermi, bildirilen az sayıda olumsuz etki ile birlikte, batın içi organlar için bir dizi yararlı etki sağlayabilir. Periferik vazokonstriksiyonda olduğu gibi, hem yetişkin hem de yenidoğan piglet çalışmaları hipotermi sırasında bağırsaklara kan akışının azaldığını bildirmiştir [45, 46]. Terapötik hipotermi nekrotizan enterokolit riskini arttırmaz, ancak

terapötik hipotermiden sonra birkaç izole intestinal perforasyon vakası bildirilmiştir. Terapötik hipotermi ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarını ve bağırsaktaki geçici iskemi ile ilişkili mikrovasküler geçirgenliği azaltabilir [37]. Terapötik hipotermi, ensefalopati nedeniyle tedavi edilen bebeklerde kan şekeri anormallikleri riskini arttırmıyor gibi görünmektedir [47].

Karaciğer ve böbrekler de hipoksik iskemik hasara karşı özellikle hassastır ve işlevleri uzun vadeli sonuçlar açısından çok önemlidir. Hipotermi sırasında karaciğerin metabolik kapasitesi de azalır. Bazı çalışmalar hipotermimin karaciğer ve böbrekler için koruyucu etkisi olabileceğini göstermiştir [43, 44]. Bilindiği kadarıyla, terapötik hipotermi uygulanan bebeklerde diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği henüz bildirilmemiştir. Meta analizler, yenidoğan hipotermi çalışmalarında böbrek veya karaciğer fonksiyonlarında anlamlı bir fark bulmamıştır, ancak soğutulmuş yenidoğanlarda hepatik yetmezlik ve böbrek yetmezliği riskinde azalma yönünde bir eğilim de yoktur [5].

#### **2.9.2.5. Terapötik Hipotermimin Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri**

Vücut ısısındaki her 1°C'lik düşüş beyin metabolizmasında %6-10'luk bir azalmaya neden olur. Hipotermi tedavisinin etkinliği beyin hasarının şiddetine ve hastanın genetik özelliklerine göre değişebilir. Tedavinin başarılı olabilmesi için hızlı ve hasar gelişir gelişmez tedaviye başlamak çok önemlidir. Belli bir süre ve aynı aralıkta soğutmak tedavi etkinliği için şarttır. Isıtmanın yavaş ve tedrici yapılması son derece önemlidir [37].

Perinatal asfiksiden sonra, nöroprotektif bir tedavi olarak terapötik hipotermimin önemli fizyolojik etkisi, serebral ve tüm vücut metabolizmasındaki azalmadır. Bazal ve serebral metabolizma hızları, merkez sıcaklıktaki her bir derece düşüş için % 5-8 azalır [48]. Metabolik hız azaldıkça, glukoz, oksijen ve yüksek enerjili fosfat kullanımının azalması, asfiksiye ikincil enerji yetmezliğini azaltır [49].

İskemi ve reperfüzyon hasarı hücre nekrozu ve apoptozu arttırabilir. Apoptozun gelişmesi birkaç olayla birlikte olur: bunlardan mitokondrial disfonksiyon sonrasında kaspaz enzimleri aktive olur ve diğer hücre enerji metabolizması sorunları oluşur. Hipotermi tedavisi bu basamakların başlamasını engeller, ya da başlamış basamakları durdurur. Apoptozis diğer mekanizmalara göre daha geç başladığından ve uzun süre devam ettiğinden, hipotermi tedavisinin terapötik pencere döneminde başlanması önemlidir. Deneysel olarak hipotermimin

iyon pompalarındaki disfonksiyonu düzelttiği, hücre içine giren kalsiyum miktarını düşürdüğü ve böylece nörotoksiteyi azalttığı gösterilmiştir [4, 16, 37].

İskemi reperfüzyon hasarı beyinde enflamasyon oluşmasını başlatır ve bu da ikincil olarak beyin hasarına neden olur. İskemi-reperfüzyon proenflamatuvar sitokinler olan interlökin (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), bir kemokin olan monosit kemotaktik protein (MCP1) ve proenflamatuvar mediatörlerin mikroglialar ve dolaşan lökositler içinde artışına neden olur [37]. Beyin hasarından sonra vasküler permeabilitedeki artışı ödem takip eder. Hipotermi bu değişiklikleri matriks metalloproteinazların aktivitesini azaltarak düzeltir. İskemi ve reperfüzyonun tetiklediği enflamasyon genellikle serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile beraber seyreder. Bunlar süperoksit, peroksinitrit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir. Bu olayların sonunda yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin peroksidasyonu meydana gelir. Hipotermi tek başına hasar görmüş hücrelerin içindeki serbest oksijen radikallerinin tamamını temizleyemez, ancak endojen antioksidan mekanizmaların başa çıkacağı düzeylere indirebilir [16, 37].

#### **2.9.2.6. Terapötik Hipotermi Tedavi Kriterleri ve Uygulanışı**

Büyük randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre aşağıdaki kriterlere bakarak tanı ve hipotermi tedavisine karar verilebilir;

Tedavi kriterleri [16, 50]:

1. Gebelik yaşı  $\geq 36$  hafta ve  $\leq 6$  saatten küçük bebekler
2. Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan pH  $\leq 7,00$  veya BE  $\leq -16$  mmol/L olması
3. 10. dakika Apgar skoru  $< 5$  veya devam eden resusitasyon ihtiyacı
4. Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması
5. Bazı çalışmalar aEEG bulgularını da eklemektedir: En az 20 dakika kayıt sonrası orta ya da ağır anormal trase ya da nöbet paterni
6. pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklere ek iki bulgusu (Apgar skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun olması) pozitif olduğunda tedavi başlanması uygundur



Tedavi için dışlama kriterleri [16, 50]:

1. Altı saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler (konsültan kararı ile değişebilir)
2. 34 haftanın altında bebekler
3. 2000 gramın altında bebekler (selektif baş soğutma için alt sınır 1800 g'dır)
4. Tanıdan emin olunamayan durumlar veya neonatal ensefalopatiye neden olabilen diğer durumların dokümanite edilmiş olması, konjenital metabolik hastalıklar, kardeş öyküsü ile (indeks vaka) 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, çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati
6. Maternal koriyoamniyonit, trizomiler (13,18) veya çoklu organ anomalileri

Terapötik hipotermi uygulamak için selektif baş soğutma veya tüm vücut soğutma tercih edilebilir. Tüm vücut soğutma daha çok tercih edilen, daha çok deneyim kazanılmış bir yöntemdir [16]. Çalışmalarda hedeflenen vücut ısısı aralığı 32,5 ile 35°C arası değişmektedir. Optimal rektal veya özefagiyal ısı 34±0,5°C'dir. Optimal tedavi süresi 72 saattir. Isıtılırken nöbet geçiren bebeklerin tedavisi 96 saate uzatılmalıdır (ek 24 saat). Isıtma süresinde rektal ısı saatte 0,5°C'den daha hızlı yapılmamalıdır, vücut ısısı nihai olarak 37°C'den (±0,2) daha yukarı çıkarılmamalı sonraki 24 saat hipertermi yönünden bebek yakın takip edilmelidir. Isıtma sırasında hasta nöbet geçirirse soğutmaya 24 saat daha devam edilmelidir [16].

Hipotermi tedavisi yapılan bebeklere anti-ödem tedavi amacıyla steroid veya mannitol verilmemelidir. Erken dönemde ortaya çıkan ve tedaviye yanıtı yetersiz olan uzun süren nöbetler kötü prognozla ilişkilidir. Yenidoğan konvülziyonlarının tedavi prensipleri geçerlidir, rutin olarak profilaktik antikonvülzan verilmesi önerilmez [16, 32].

En önemli sorunlardan biri de şüpheli bir şekilde intrapartum hipoksiden geçip daha sonraki değerlendirmeleri normal olan yenidoğanlardır. Bazı yenidoğanlar bu süreci atlatıp daha stabil bir döneme girebilir ve hatta bazı bebekler ilk saatlerinde asemptomatik iken daha sonra nöbet geçirebilirler. Bu süreç hipotermi başlama saati olan ilk altı saatten çok sonra ortaya çıkabilir. Bu bebeklere nasıl yaklaşılması gerektiği konusunda hala bir konsensus yoktur ve çalışmalar devam etmektedir. Yeterli kanıt olmasa da bu gibi hastalara tedavi verilmesine eğilim giderek artmaktadır [16].

## **2.10. Prognoz**

Neonatal ensefalopati varlığı, perinatal olaylarla kalıcı beyin hasarı arasında önemli bir etyolojik bağlantı olarak kabul edilir. Hafif neonatal HİE vakalarında prognoz iyiyken, ağır vakalarda mortalite ve nörogelişimsel bozukluk riski yüksektir. Prognoz öngörülerini aşağıdaki zamanlama gruplarına göre kategorize edilebilir [51, 52].

### **2.10.1. Doğumdan Sonraki 0-6 Saat**

Çalışmalarda orta derecede veya ciddi HİE olan vakalarda prognozu öngörmek için şu üç faktör kullanılmıştır; bir dakikadan uzun süreyle göğüs kompresyonu, solunumun 20 dakikadan sonra başlaması ve baz açığının  $-16$  mmol/L'den fazla olması. Bu üç faktörden hiçbirinin olmadığı durumda ciddi kötü prognoz oranı %46 iken, herhangi birinin varlığında %64 olmaktadır. İkisinin varlığında %76, her üçünün de varlığında %93'tür. Anormal aEEG traselerinin de ölüm veya orta-ciddi özürlülük açısından öngörü değeri vardır [51, 52].

### **2.10.2. Doğumdan Sonraki 6-72 Saat**

Ensefalopatinin Sarnat evrelemesi, nöbet varlığı, spontan aktivite ve beyin sapı fonksiyonlarına odaklanan klinik muayene, prognoz için prediktiftir. MRG ve MRS'de internal kapsülün arka bacağında normal hiperintensitenin kaybı, sulama alanı (watershed) veya bazal gangliyon/talamus baskın patern, laktat/kolin oranının yüksek, N-asetil aspartat/kolin oranının düşük olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Diffüzyon tensör görüntülemesindeki anormallikler uzun dönem prognoz ile korele değildir. aEEG'de burst supresyon veya sürekli olmayan zemin aktivitesi ölüm veya ciddi özürlülük durumunu öngörmesi açısından önemlidir [13, 32].

### **2.10.3. Taburculuktan Önce**

Postnatal birinci haftada nörolojik muayenenin normal olması büyük oranda normal prognoz ile ilişkilidir. Oral beslenmenin başlaması iyi bir prognostik göstergedir. Nörogörüntülemeledeki lezyonlar beyin ödemi geriledikçe kaybolabilir veya daha da belirginleşebilir [52].

#### 2.10.4. Taburculuktan Sonra Takip

Postnatal üçüncü ayda mikrosefali veya 12 aylık olduğunda anormal nörolojik muayene, beş yaşında kötü nörogelişimsel sonlanım ile ilişkilidir. Doğum-dört ay arasındaki süreçte, baş çevresinin %3,1'den fazla azalması (ölçülen baş çevresi / yaşa göre ortalama baş çevresi x %100), 18 aydan önce mikrosefali gelişimini yüksek oranda öngörmektedir [52]. Baş büyüme hızının suboptimal olması ile birlikte MR görüntülemesinde orta dereceli serebral beyaz cevher değişikliği olması kötü nörogelişimsel sonlanım için daha iyi bir belirleyici olabilir [33]. Uzun dönem ayaktan takibi yapılan bebeklere ise Bayley II ve son zamanlarda özellikle Bayley III motor ve psikososyal gelişimsel değerlendirme indeksleri kullanılmaktadır [16].

## 2.11. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir (NT) [53].

### 2.11.1.Nörotrofinler

Periferik sinir sisteminin gelişimi, uygun bağlantıları sürdürmek için programlanmış yaygın bir hücre ölümü fazı içermektedir. Nöronlar, hedef nöronlardan üretilen hayatta kalma faktörleri için yarışır ve başarılı olan nöronlar gerekli nöronal ağlar için uygun olmalarına göre seçilirler [54]. Nörotrofinler nöral plastisite açısından önemli hücre içi faktörlerdir. Nörotrofinler periferik nöronların belirli alt popülasyonlarının aksonal büyümesine ve hayatta kalmasına aracılık eder [55]. Günümüzde birçok nörotrofin bilinmektedir. Nöron büyüme faktörü (NGF), nörotrofik faktörlerin en çok bilineni ve en eskisidir. Nöron büyüme faktörü (NGF), BDNF, nörotrofinler (NT-3, NT-4, NT 4/5 ve NT-6) memeli NT protein ailesini oluşturur [56]. Nörotrofinler merkezi sinir sisteminde hücre ölümünün programlanmasında ve yürütülmesinde görev alırlar. Nörotrofinler çeşitli iç ve dış nedenlere bağlı olarak azalma gösterdiklerinde beyinde etkiledikleri nöronların ölümü ile sonuçlanan biyolojik olaylar zinciri tetiklenir [53].

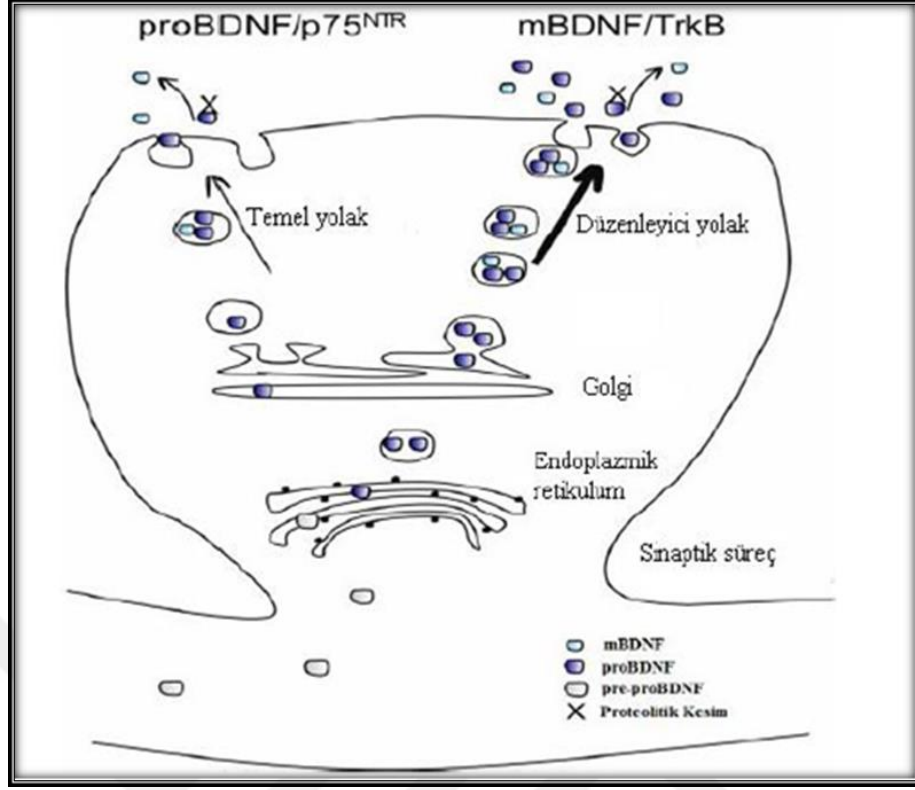
BDNF de dahil olmak üzere tüm nörotrofinler, başlangıçta 118-120 amino asitlik, proteazlar tarafından olgun proteinlere ayrılan pronörotrofinler olarak sentezlenir. Nörotrofin öncüllerinin etki alanı yalnızca olgunlaşmış nörotrofin katlanmasına ve salgılanmasına yardımcı olmak değil aynı zamanda aktif bir sinyal molekülü olarak da çalışmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde, pronörotrofinler olgun muadillerine kıyasla büyük ölçüde zıt etkiler göstermektedir [57].

Nöron büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofik faktörlerin çoğunun reseptörüne tropomyozin ilgili kinaz A (Trk A) denir. Tropomyozin ilgili kinaz (Trk) proteinleri reseptör olarak membranlarda yer alır ve NGF, BDNF gibi önemli nörotrofinler bunlara bağlanır. Trk'nın ekstrasellüler kısmında nörotrofin için ligand bağlayıcı saha, sitoplazmik kısmında ise bir protein tirozin kinaz bulunur. Nörotrofinler Trk reseptörüne bağlandığında protein kinaz aktive olur ve Grb, Sos gibi birleşecek proteinleri yakına çağırır. Bunu G proteini olan Ras'ın

aktivasyonu izler. Aktive olmuş Ras, bir seri proteinin fosforilasyonunu başlatır. Raf (Rapidly accelerated fibrosarcoma) adlı bir protein kinazı aktive eder. Raf ise başka bir protein kinaz olan mitojenle aktive edilmiş protein kinazı (MAPK) aktive eder. Bu, pek çok substrat proteinini fosforile etmek suretiyle siklik AMP (cAMP) bağımlı protein kinaz gibi etkiler gösterir. Bu reseptörlerin nöronal sinaptik plastisitede rolleri vardır. Ras protein aktivasyonu diğer önemli protein olan Bcl-2 ile ilişkili ölüm destekleyici protein (Bcl-2 associated death promoter: BAD) protein üretiminin durmasına sebep olmaktadır. BAD, apoptotik sürecin içinde yer almaktadır ve bu sürecin durması veya yavaşlaması hücrenin zarar görmesini engellemektedir. Nörotrofik faktörler başka bir reseptör üzerinden daha etki gösterebilirler. Bu reseptör daha düşük bağlanma özelliği gösterdikleri p75 nörotrofin reseptörü (p75 NTR)'dir. Bu reseptörler, Trk B reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturur ve sinyal iletimini modüle eder [56] .

### **2.11.2. BDNF Sentezi, Salınması ve Etki Mekanizmaları**

BDNF 1982'de keşfedilmiş ve başlangıçta küçük bir dimerik protein olarak tanımlanmıştır. BDNF, nöronların büyümesinden sorumlu 13.5 kilodalton (kDa) ağırlığında dimerik bir proteindir [58, 59]. İnsan BDNF'si domuz, fare ve rat BDNF'si ile homologtur [60]. BDNF'nin proBDNF ve olgun BDNF olmak üzere iki türü vardır. Öncül molekül pre-proBDNF endoplazmik retikulumda öncül dizisinden kesilir, 32 kDa boyutunda proBDNF oluşur. ProBDNF 32 kDa boyutunda, prodomain içinde N-glikozile edilmiş ve glikosülfatlanmış kalıntılar ile 247 amino asit içeren bir öncü proteindir [56]. ProBDNF hücre içinde furin ve pro-konvertaz enzimleri tarafından kesilerek ya da proBDNF olarak salındıktan sonra, hücre dışında matriks metalloproteinazlar ve plazminin katalizlediği enzimatik reaksiyonlarla pro formundan yaklaşık 14 kDa'luk olgun BDNF (mBDNF) formuna dönüştürülür [61, 62]. Şekil 4'te BDNF sentez ve salınımı gösterilmiştir [62].



Şekil 4. Nöronlarda BDNF sentezi, paketlenmesi ve salınımı

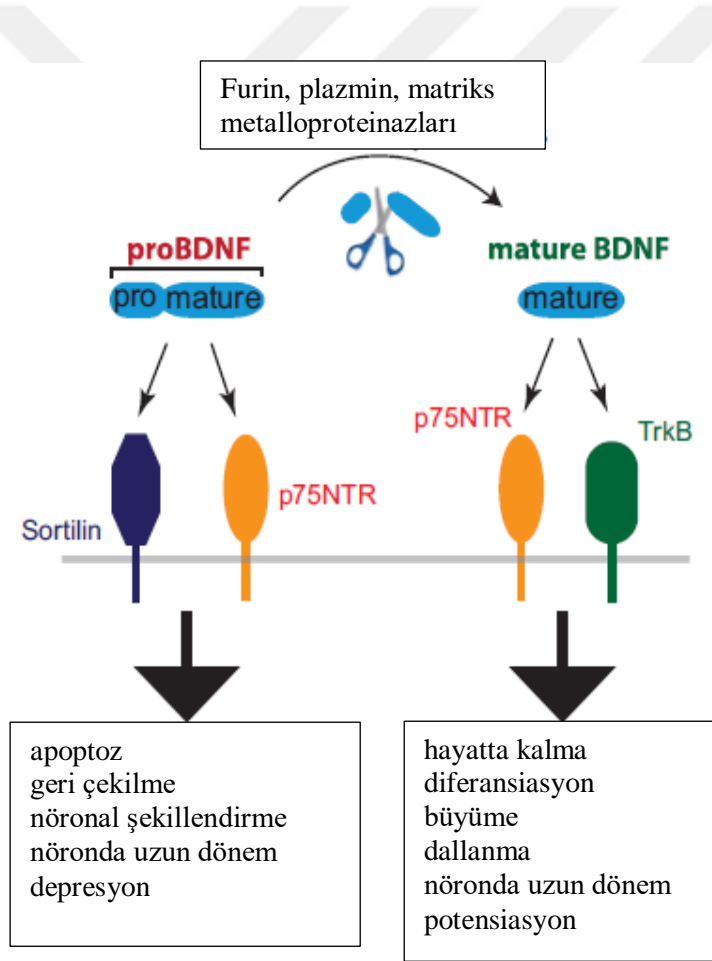
Hücre dışı BDNF'nin iki formu, proBDNF ve olgun BDNF, farklı şekillerde hareket eder. Örneğin, olgun BDNF'nin sağ kalımı teşvik edici etkilerinin aksine, proBDNF'nin gelişimsel motor nöron programlanmış hücre ölümü ve işlev görmeyen nöronal bağlantıların motor akson şekillendirilmesinde aktif bir rol oynadığı saptanmıştır [63].

Kültür ortamındaki hipokampal nöronlarda hem düşük hem de yüksek frekanslı nöronal aktivitelerin proBDNF seviyelerini arttırdığı görülmüştür. Bununla birlikte, sadece yüksek frekanslı nöronal aktivite doku plazminojen aktivatörü salgılanmasına neden olur, bu da proBDNF'nin olgun BDNF'ye dönüşmesine neden olur. Olgun BDNF, yenidoğan beyninin veya gelişen beynin iskemik yaralanmadan korunmasında çok önemlidir. ProBDNF seviyeleri, perinatal dönemde en yüksek seviyede iken, yaşla azalarak, yetişkinlikte tespit edilebilir düzeylere iner [56].

Olgun ve proBDNF'nin farklı reseptörler üzerinden etki göstermeleri, zıt etkilerini açıklamaktadır. Olgun BDNF tercihen reseptör tirozin kinaza (TrkB) bağlanır ve aktive eder. BDNF, TrkB reseptörleri üzerinden sinaptik iletimi ve sinaptik plastisiteyi artırır. Ek olarak BDNF, transmembran reseptörlerinden tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bir üyesi olan

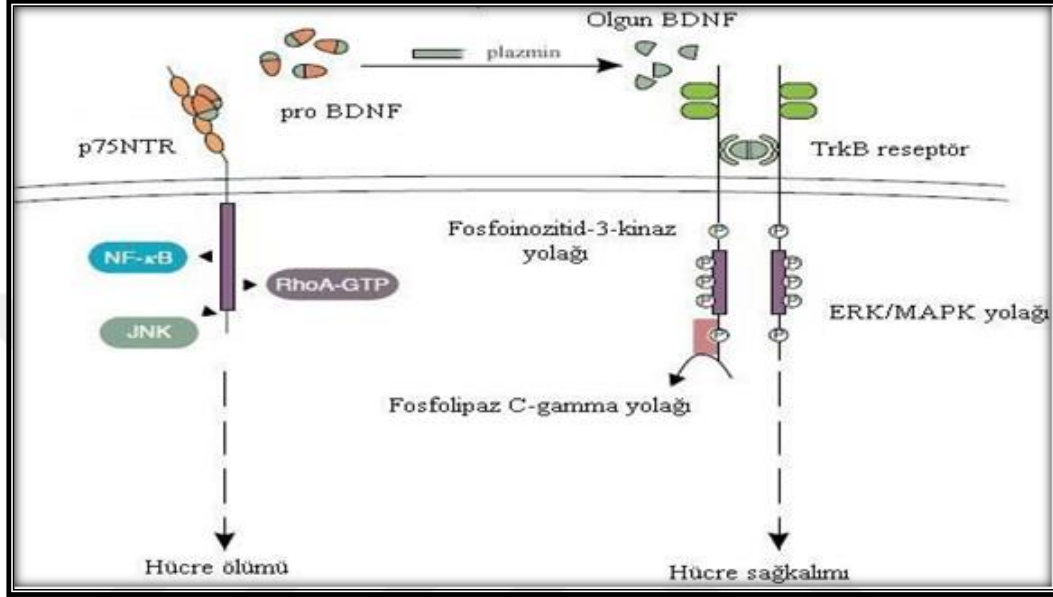
p75 nörotrofin reseptörüne (p75NTR) bağlanabilir. ProBDNF, p75NTR'ye yüksek afinite ile bağlanır. ProBDNF'nin p75NTR'ye bağlanması nöronal apoptozisi teşvik eder [53]. ProBDNF ek olarak Vps10p reseptör ailesinin bir üyesi olan sortilin reseptörüne de bağlanır. Pro ve olgun BDNF'nin, Trk, p75NTR ve sortilin gibi farklı reseptörlere bağlanması, hücrel tepkilerin de farklı olmasına neden olmaktadır [64].

BDNF'nin yüksek affiniteli reseptörü TrkB, düşük affiniteli reseptörü ise p75NTR'dir [65, 66]. BDNF, TrkB reseptörüne bağlandıktan sonra fosfotidil inozitol-3 kinaz (PI-3K), fosfolipaz C gamma (PLC $\gamma$ ) ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (Erk  $\frac{1}{2}$ ) gibi büyüme ve sağkalım sinyal yollarını aktive eder [67]. Matür ve pro BDNF'nin farklı reseptörler üzerinden gelişen zıt etkileri Şekil 5'te gösterilmiştir [53].



Şekil 5. Matür ve proBDNF'nin etki yolları

Presinaptik alandaki mBDNF veya proBDNF sırasıyla TrkB ve p75NTR kompleksleri olarak alınıp aksonlarda dinein, dinaktin ve diğer düzenleyici proteinler aracılığıyla hücre gövdesine doğru geri taşınır [68]. Şekil 6'da pro ve matür BDNF'nin kullandığı sinyal yolları gösterilmiştir.



Şekil 6. BDNF'nin reseptörleri ve sinyalizasyon yolları

### 2.11.3. BDNF ve Genetik

BDNF'nin gen ifadesinin düzenlenmesinde, nöronal sağkalım ve sinaptik plastisite ile ilişkili genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (cAMP response element binding protein: CREB)'in etkisi vardır. CREB fosforillendiğinde transkripsiyonu aktifleştirir ve nöronal aktiviteye, hormonlara ve büyüme faktörleri gibi uyarılara karşı cevap oluşturur [69]. BDNF Val66Met, insan BDNF genindeki ortak tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olup, valin (Val) ile metiyoninin (Met) yer değiştirmesi ile ortaya çıkar. BDNF Val66Met polimorfizmi, şizofreni, kaygı bozuklukları ve HİE sekeline ait psikiyatrik bozuklukları araştıran çalışmalarda kullanılmıştır [56].

BDNF mRNA ekspresyonu nöronal aktiviteyle pozitif ilişki gösterir. BDNF mRNA ve protein düzeyleri hipokampus, amigdala, koku sisteminin projeksiyon bölgeleri, prefrontal serebral korteks iç ve dış tabakalarının piramidal tabakaları, hipotalamus, neokorteks, serebellum, striatum, talamus ve superior kollikulus bölgelerinde tespit edilmiştir [70]. Bulbus olfaktoriusta, medulla spinaliste ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde de



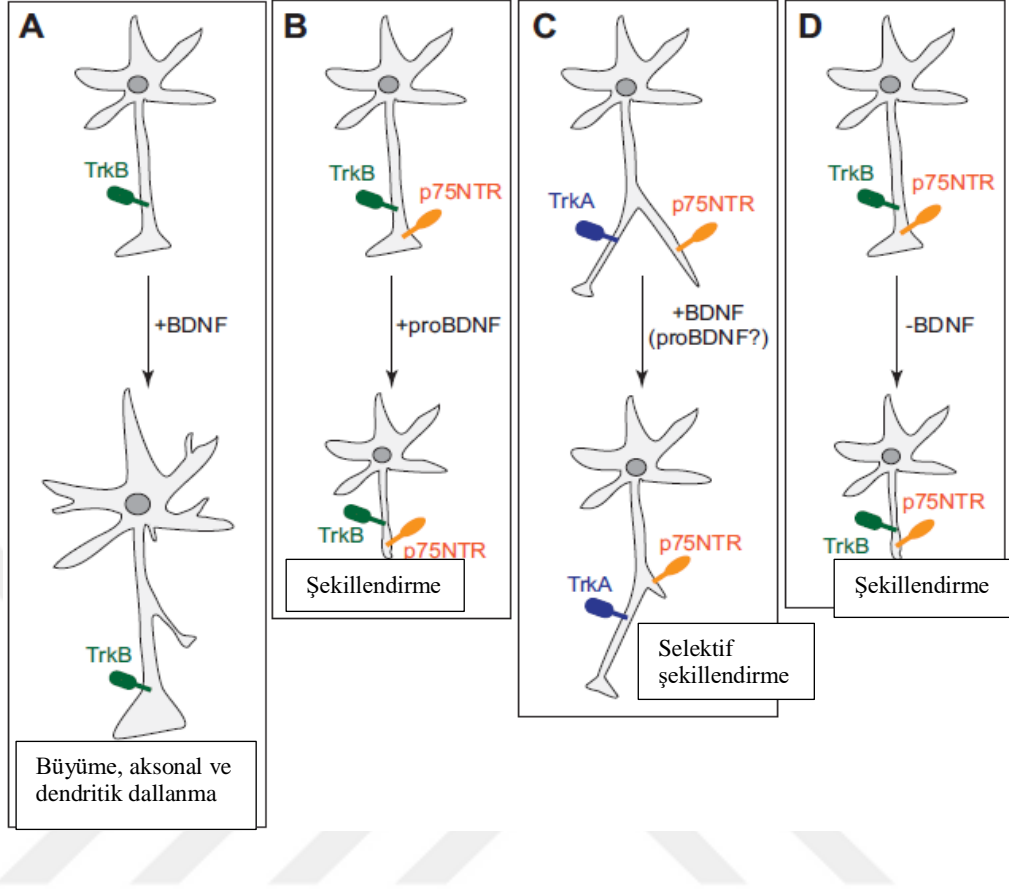
BDNF mRNA'sı tespit edilmiştir. BDNF mRNA ekspresyonu fizyolojik ve patolojik durumlarda değişmektedir. Öğrenme ve hafıza stimülasyonu gibi olgularda BDNF mRNA ekspresyonu artmaktadır [71].

#### **2.11.4. BDNF'nin Santral ve Periferik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri**

BDNF, santral sinir sisteminde (SSS) yaygın olarak bulunmaktadır. SSS nöronları ve astrositler tarafından salgılanmakta ve nöronların büyümesi, farklılaşması, rejenerasyonu ve onarımına destek olmaktadır. Dolaşımdaki BDNF'nin kaynağı henüz aydınlatılamamıştır. Farelerde kan beyin bariyerinden BDNF'nin iki yönlü geçişi gösterilmiştir. BDNF santral sinir sistemine ek olarak iskelet kasında da sentezlenir. Fiziksel egzersiz dolaşımdaki ve beyindeki BDNF konsantrasyonunda artışa neden olur. Ancak, düz kas hücrelerinde üretilen BDNF, oto- ve parakrin olarak etki eder ve dolaşıma serbest bırakılmaz. Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretmezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli uyarılar ile salarlar [72]. Bu sebeple trombositler insan vücudunda tek BDNF taşıma sistemi olarak gözükmemektedir [73]. Santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki vardır [74]. Halen bu ilişkiyi açıklayan iki hipotez mevcuttur. Birincisi trombositlerdeki BDNF'nin, kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden sistemik dolaşıma geldiği [72], diğer hipotez ise trombositlerden salınabilen BDNF miktarının serumdaki BDNF miktarını yansıttığı şeklindedir [75].

Başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronlar ile periferik duyu nöronlarının yaşamasını sağlamak olan BDNF, dendritlerin büyümesinde, piramidal nöronların dendritik dallanmasında ve sinaptik plastisitede rol oynamaktadır [53]. BDNF nöronların canlı kalması ve farklılaşması için önemli rolü olan bir nörotrofindir [76]. Embriyolojik hayatta nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasında rol oynarken, erişkin beyinde travma veya iskemi gibi durumlarda nöron ölümlerini önleyerek hücre canlılığının devamına önemli katkı sağlar [77]. BDNF'nin presinaptik nörotransmitter salınımını arttırdığı ve sinaptik yapılanmayı hızlandırdığı, TrkB aracılığı ile dopamin salınımını regüle ettiği rapor edilmiştir [8].

Matür BDNF ve proBDNF'nin santral ve periferik sistem nöronları üzerindeki etkileri Şekil 7'de gösterilmiştir [53].



**Şekil 7.** Nöron büyümesi üzerinde BDNF'nin farklı etki modları

(A) BDNF, akson ve dendrit büyümesi ve dallanmasını arttırmak için TrkB ile sinyal verir. (B) BDNF öncüsü proBDNF'nin zıt bir etkisi vardır. Nöron büyümesini kısıtlamak için p75NTR ile sinyal verir. (C) TrkB'nin yokluğunda BDNF, akson şekillendirmesini uyararak için p75NTR'yi aktive eder. (D) BDNF'nin ani geri çekilmesi büyüme durdurmakla kalmayıp, aynı zamanda aksonların ölmesine de yol açar

BDNF'nin santral sinir sistemi üzerindeki tanımlanmış etkileri şunlardır;

- Anti-apoptoz etki: Kanıtlar BDNF'nin, anti-apoptotik etkisi ile nöronların hayatta kalması için faydalı olduğunu göstermiştir. Bu etkisini Bcl-2 anti-apoptoz proteininin ekspresyonunu artırarak [78] ve hücre içi aşırı kalsiyum yüklenmesini önleyerek sağlamaktadır [79].
- Anti-inflamatuar etki: Hipoksik iskemik beyin hasarı yaşamış farelerde intranasal uygulanan BDNF'nin, TNF- $\alpha$  ve IL-10 gibi inflamatuvar moleküllerin sentez ve salınımını azalttığı görülmüştür [80].

- Anti nörotoksik etki: BDNF, konsantrasyona bağı olarak glutamat sitotoksitesine direnç gösterir. Kültür ortamındaki kortikal nöronlarda, özellikle dopamin nöronlarında glutamat ve NO donörlerinin neden olduğu nörotoksiteyi inhibe ettiği görülmüştür [81].

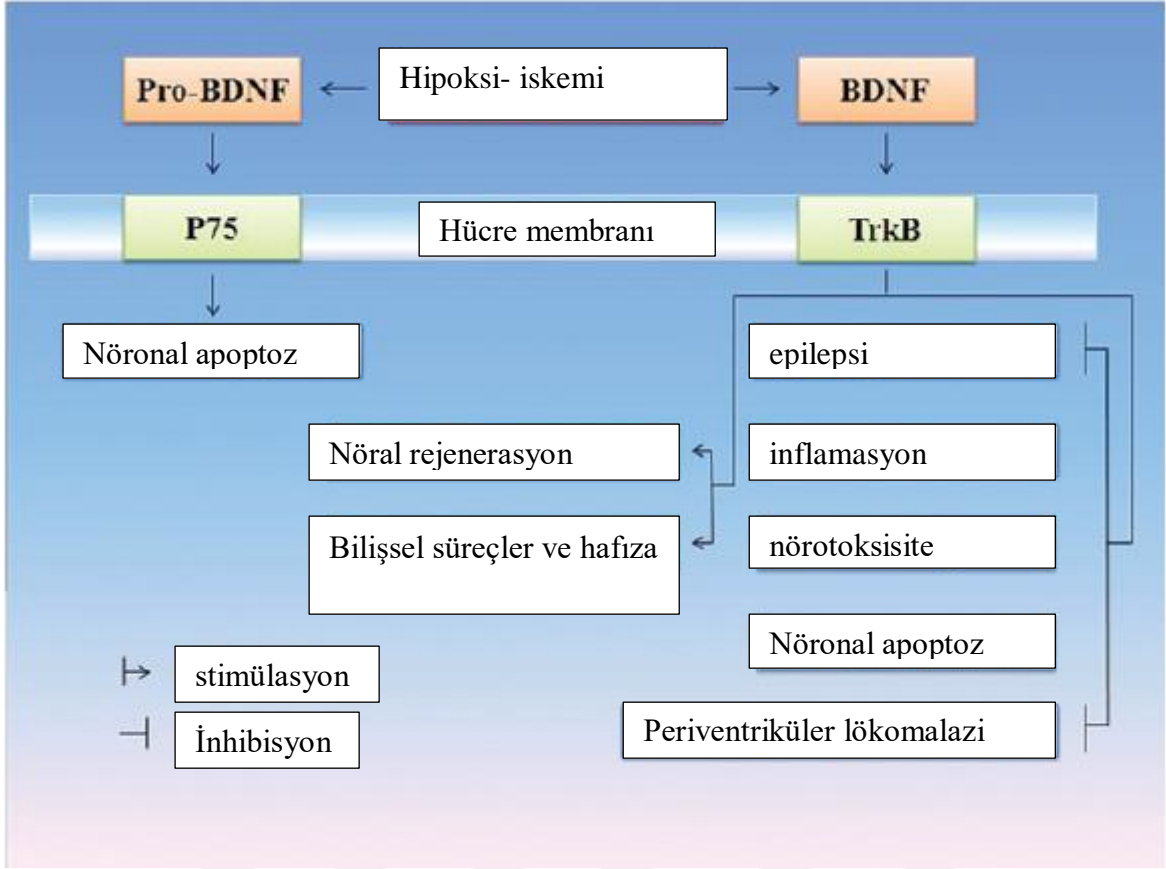
- Nöronal rejenerasyonu teşvik etme: BDNF sinaptik bölgelerde devamlılık gösteren rejeneratif sinyallerin oluşmasına ortam sağlar. Dendritlerde ve dendritik dallarda yapısal kararsızlığı uyarır ve sinyal aktivitelerinin spesifik morfolojik değişikliklere dönüştürülmesine yardımcı olur [82]. Ayrıca BDNF, MAP1B, MAP2 veya sinaptofizin gibi aksonal yayılma ve sinaptogenez sağlayan markırların ekspresyonunu artırabilir [83].

- Periventriküler lökomalaziye (PVL) karşı koruma: PVL oluşturulması amaçlanan bir hayvan çalışmasında, BDNF'nin lezyonların oluşmasını engellediği görülmüştür [84].

- Anti-epileptik etki: BDNF'ye bağı Trk aktivasyonu nöropeptid Y (NPY) artışına neden olmaktadır. NPY'den yoksun bırakılan hayvanlar nöbetlere karşı daha hassastır. BDNF'nin hipokampus içine infüzyonu, epilepsi gelişimini azaltır veya geciktirir [85].

- Bilişsel işlevlere ve bellek kazanımına katkılar: BDNF'nin geçici ön beyin iskemisinden sonra sinaptik iletim ve bilişsel işlevler için koruyucu etkisi vardır. Hayvan deneylerinde istemli egzersizin (dışarıdan verilen hiçbir uyaran olmadan gelişen hareket paterni) hipokampus içindeki BDNF'yi yükselttiği ve sıçanlarda travmatik beyin hasarından sonra bilişsel performansta iyileşme sağladığı görülmüştür [86]. BDNF ayrıca kalıcı bellek oluşumuna katkıda bulunmaktadır [87]. Bu etkiler Şekil 8'de gösterilmiştir [56].

BDNF erişkin hasta gruplarında psikiyatrik bozukluklarda, nörodejeneratif hastalıklarda da çalışılmıştır. BDNF'nin psikiyatrik bozukluklarda rolü olduğu, duygu durum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir [88, 89]. Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki BDNF ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır [90-93].



Şekil 8. Hipoksi-iskemiden sonra nöronal sağ kalımda BDNF mekanizmaları

### 2.11.5. BDNF ve Hipoksik İskemik Ensefalopati

Terapötik hipotermi uygulanan/uygulanmayan HİE'li olgularda değişik beyin hasarı biyomarkırları araştırılmıştır. Bunlar arasında nöron spesifik enolaz (NSE) [94, 95], ubiquitin karboksi terminal hidrolaz-L1 (UCH-L1) [96], S100B protein [95, 97], glial fibriler asidik protein (GFAP) [98], Tau protein [99], beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) [100] ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

Ciddi serebral hemorajisi olan prematürelere inceleyen bir çalışmada, prematürelere kord kanı BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş [101]. Bir başka çalışmada ise ciddi asfiksisi olan hastalarda BDNF konsantrasyonu özellikle ilk 72 saatte kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Eğer HİE olan yenidoğanlarda serum BDNF konsantrasyonu ısrarla yüksek seyrederse, bu bulgunun ciddi beyin hasarının ve zayıf prognozun bir göstergesi olabileceği belirtilmiş [102]. Benzer çalışmalarda, tekrarlayan ölçümlerde serum BDNF düzeylerinin

HİE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, klinik bulguları daha ağır olan hastalarda hafif HİE'li hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüş [103, 104]. Hipoksik iskemik hasarın etkilerini araştıran bir hayvan çalışmasında, hipoksik hasarın başında ve hasardan dört saat sonra beyin ve serumda ölçülen BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu saptanmış [105]. Beyin yapısı prematür insan beyni ile eşdeğer düzeyde olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise, asfiksi yaşamış ve takiben hipotermik şartlarda tutulmuş sıçanlarda beyin dokusunda BDNF düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış [106]. Neonatal HİE hastalarında sağlıklı yenidoğanlara göre ve ağır HİE hastalarında hafif HİE'li hastalara göre serum BDNF düzeylerinin daha yüksek saptanması, hasarın şiddeti arttıkça nöroprotektif etkinin, dolayısıyla BDNF salgısının artması şeklinde yorumlanmıştır.

Bahsedilen çalışmalarda saptanan ortak bulguları özetleyecek olursak;

- Perinatal asfiksi hastalarında serum BDNF değerlerinin, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması beklenmektedir.
- Perinatal asfiksinin derecesi arttıkça (klinik skorlamalara göre), serum BDNF düzeylerinin de artması beklenmektedir.
- Sağlıklı kontrollerde ve perinatal asfiksi vakalarında, bazal değerlere göre ilerleyen günlerde alınan örneklerde BDNF değerleri daha yüksek saptanmaktadır.
- Terapötik hipotermi uygulamasının perinatal asfiksi hastalarının serum BDNF düzeyleri üzerindeki etkisi ile ilgili net bir veri sağlayan çalışmaya rastlanmamıştır.
- Perinatal asfiksi hastalarının Thompson skorları ile serum BDNF düzeyleri ilişkisini değerlendiren çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışma ile yenidoğan döneminde ve sonrasında ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan hipoksik iskemik ensefalopatide serum BDNF düzeylerini belirlemek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Diğer amacımız ise evre 1 HİE olarak değerlendirilen hastalar ile terapötik hipotermi uygulanan HİE evre 2 ve evre 3 hastalarının serum BDNF düzeylerini karşılaştırmak, serum BDNF düzeyleri ile olguların günlük olarak değerlendirildiği klinik ve nörolojik skorlama sistemi olan Thompson skorlaması arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni (02.08.2018 tarihli 27 no'lu karar) (Ek-1) alındıktan sonra, 02.08.2018 ve 02.08.2019 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen ve kriterleri karşılayan olgular değerlendirilerek yapılmıştır.

#### 3.1. Çalışma Planı

Çalışma süresi boyunca Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne perinatal asfiksi ve neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanısı ile yatırılan, Sarnat evrelemesi ve Thompson skorlaması, nörolojik muayene ile değerlendirilen ve hipotermi tedavisi uygulanan (Sarnat'a göre evre 2 ve evre 3 HİE) veya uygulanmayan (Sarnat'a göre evre 1 HİE) term yenidoğanlar vaka grubunu oluşturmuştur. Yaşamın ilk beş gününde, Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Servisi'nde anne yanında izlenen veya yenidoğan polikliniğine başvuran ve başka bir nedenle kan alınacak olan sağlıklı term yenidoğanlar kontrol grubunu oluşturmuştur.

HİE ön tanısı ile sevk edilen fakat tanı kriterlerini tam karşılamayan olgular, kliniğimize sevk edilmeden önce şüpheli perinatal asfiktik sürece maruz kalmış olmaları ve pasif hipotermi koşullarında sevk edilmiş olmaları da dikkate alınarak, vaka grubuna (Sarnat evre 1) dahil edilmiştir. Tanı kriterlerini kısmen karşılayıp hipotermi tedavisi başlama kriterlerine uymayan olgular konusunda ilgili yenidoğan yoğun bakım sorumlu öğretim üyesinin görüşü doğrultusunda hareket edilmiştir. Bu görüş hastanın klinik durumu, tedaviden göreceği fayda-zarar dengesi ile ilgili klinisyenin aile ile de durumu görüşerek verdiği tedavi kararını içermektedir.

##### 3.1.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Prematüre yenidoğanlar (<36 gestasyon haftası)
- Preeklampatik anne bebekleri
- Gestasyonel diabetes mellituslu anne bebekleri
- Konjenital malformasyonu, kromozom anomalisi, şüpheli doğumsal metabolik hastalığı olan bebekler

- Konjenital kalp hastalığı olan bebekler
- Doğumunun üzerinden 6 saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler (konsültan kararı ile değişebilir)
- 2000 g altında olan bebekler
- Tanıdan emin olunamayan durumlar veya neden olabilen diğer durumların dökümente edilmiş olması
- Çok ağır veya yaygın parankimal kraniyal kanamalar
- Çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati
- Maternal koriyoamniyonit

### **3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

- İzlemede indirekt hiperbilirubinemi gelişen kontrol grubu hastaları
- Bilgilendirme formunu imzalamamış hastalar
- Terapötik hipotermi tedavisi sırasında çok ağır veya yaygın parankimal kraniyal kanama gelişen ve bu nedenle hipotermi tedavisi sonlandırılmak zorunda kalan hastalar

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların ailelerine ayrıntılı bilgi verilerek rızaları ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna imzaları alınmıştır (Ek-2). Ailelerden onam alındıktan sonra, tüm hasta gruplarının doğum bilgileri, Apgar skorları, tıbbi soy geçmiş bilgileri, laboratuvar verileri ebeveynlerden ve takip dosyalarından edinilmiş, araştırmacı ve deneyimli neonatolog tarafından fizik muayeneleri yapıp bulgular kaydedilmiştir (Ek-3, Ek-4). Bilgiler olgu rapor formuna kaydedilmiştir (Ek-5). Vaka ve kontrol grupları için aynı olgu rapor formu kullanılmıştır. Vaka grubundaki olguların yatışta yapılan Sarnat evrelemesi ve izlemede yapılan Thompson Skorlaması verileri kaydedilmiştir (Ek-6, Ek-7). Vaka grubundaki olgulara hipotermi tedavisi verilip verilmemesi konusundaki karar sürecine müdahale edilmemiş; bu karar, hastayı değerlendiren sorumlu klinisyen tarafından, aile ile görüşülerek ve ailenin sözlü ve yazılı onamı alınarak verilmiştir. Vaka grubu, klinik değerlendirme sonucu saptanan Sarnat evrelemesi dikkate alınarak oluşturulmuştur. Vaka grubunun, klinik izlemede çalışmadan bağımsız olarak yapılan (BDNF dışındaki) kan tetkik ve görüntüleme sonuçları olgu rapor formlarına kaydedilmiştir.

Kontrol grubundaki sağlıklı yenidoğanların ailelerinden de onam alınarak, çalışma için alınan kan örnekleri dışındaki, anne yanı ve poliklinik izlemlerindeki ön tanılara yönelik tetkik ve görüntüleme sonuçları kayda alınmamış ve veri analizinde kullanılmamıştır.

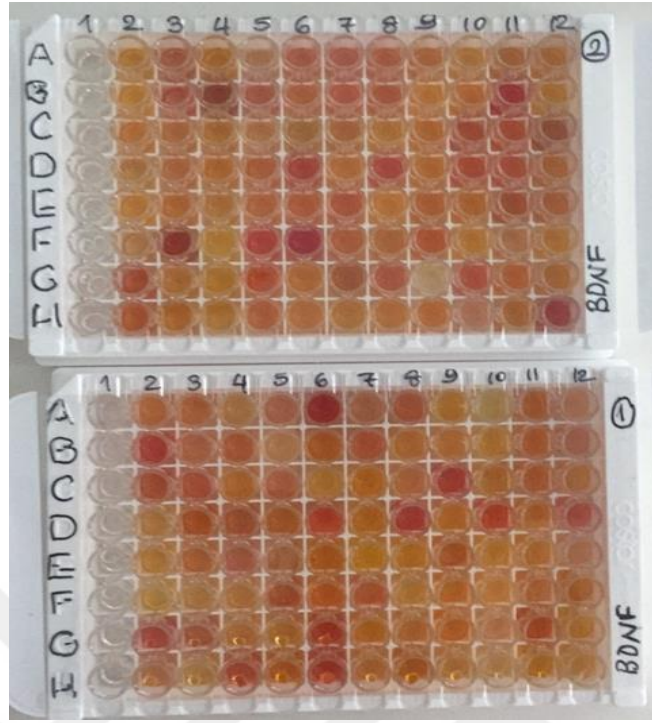
Vaka ve kontrol grubundaki tüm olgulardan yaşamın ilk altı saati içerisinde, 72. saatinde ve 5. gününde BDNF düzeyi için 4 ml kan alınmıştır. Çalışmaya bir yıl süresince 30 vaka, 30 kontrol olmak üzere toplam 60 olgu dahil edilmiştir.

### **3.2. Serum BDNF Düzeylerinin Ölçülmesi**

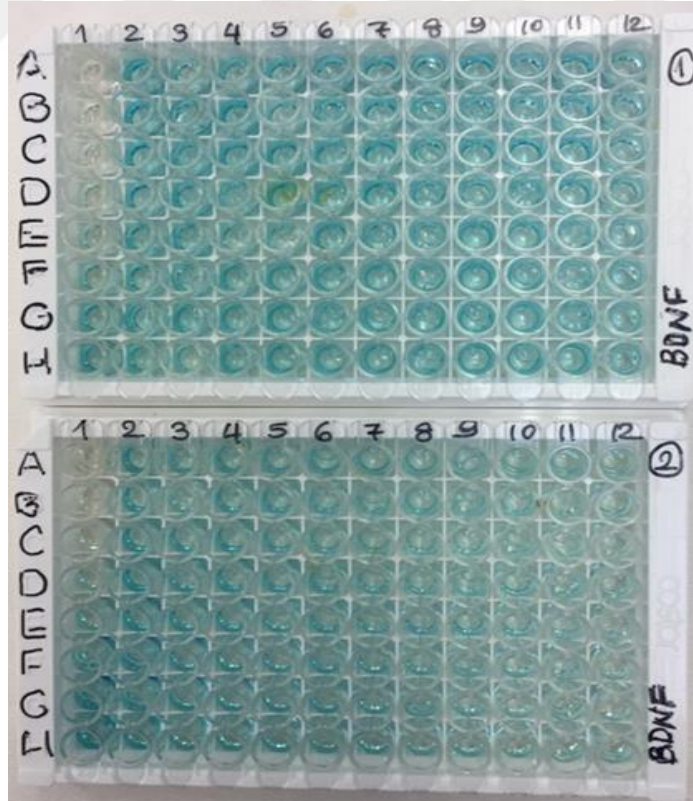
Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubu olgularının her birinden üçer kez BDNF düzeyi için kan örneği alınmıştır. Vaka grubunda, ilk kan örneği yaşamın 0-6. saati içerisinde, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce alınmıştır. Terapötik hipotermi uygulanan vakalarda ikinci kan örneği, ısıtmaya geçiş aşamasında alınmıştır. Jelli düz tüpe alınan kan örnekleri 5.000 g/5 dakika santrifüj edilmiş, ayrılan serum örnekleri BDNF analizi yapılncaya kadar -80°C’de derin dondurucuda saklanmıştır.

Serum örneklerinde BDNF düzeyleri Elabscience ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ticari kiti (Katalog No: E-EL-HOO10, Human BDNF) kullanılarak çalışılmıştır. Çalışma sırasında örnekler antijen kaplı plağın kuyucuklarına konmakta (Resim 2), 37°C’de enkübe edilmekte, daha sonra antikor eklenmektedir. Yıkama basamaklarından sonra substrat solüsyonu eklenmektedir (Resim 3). Mavi renkler oluştuktan sonra reaksiyonu sonlandırıcı reaktif eklenmekte (Resim 4) ve oluşan sarı renk mikropłak okuyucuda (Resim 5) (ELx800) 450 nm’de okunmaktadır. Örneklerdeki konsantrasyonlar kitin içinden çıkan standartlar yardımı ile cihaz tarafından çizilen grafikten otomatik olarak hesaplanmaktadır. BDNF kitinin sensitivitesi 18,75 pg/mL olup, örneklerdeki BDNF konsantrasyonunu saptama aralığı 31,25-2000 pg/mL’dir.

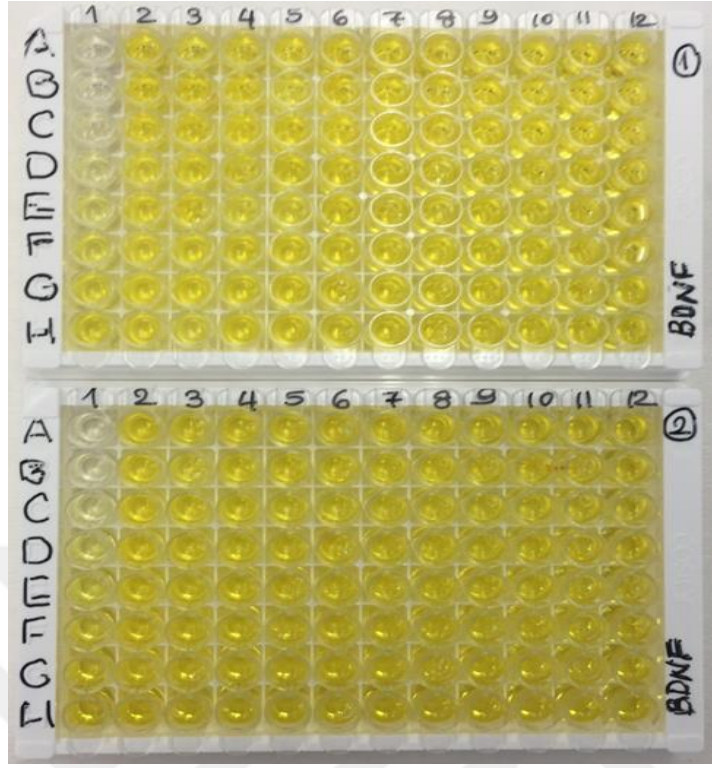




**Resim 2.** Antijen kaplı plağa serum örneklerinin konulması



**Resim 3.** Örneklere substrat çözeltisi konulduğunda



**Resim 4.** Örneklere stop solüsyon konmuş, okunmaya hazır halde



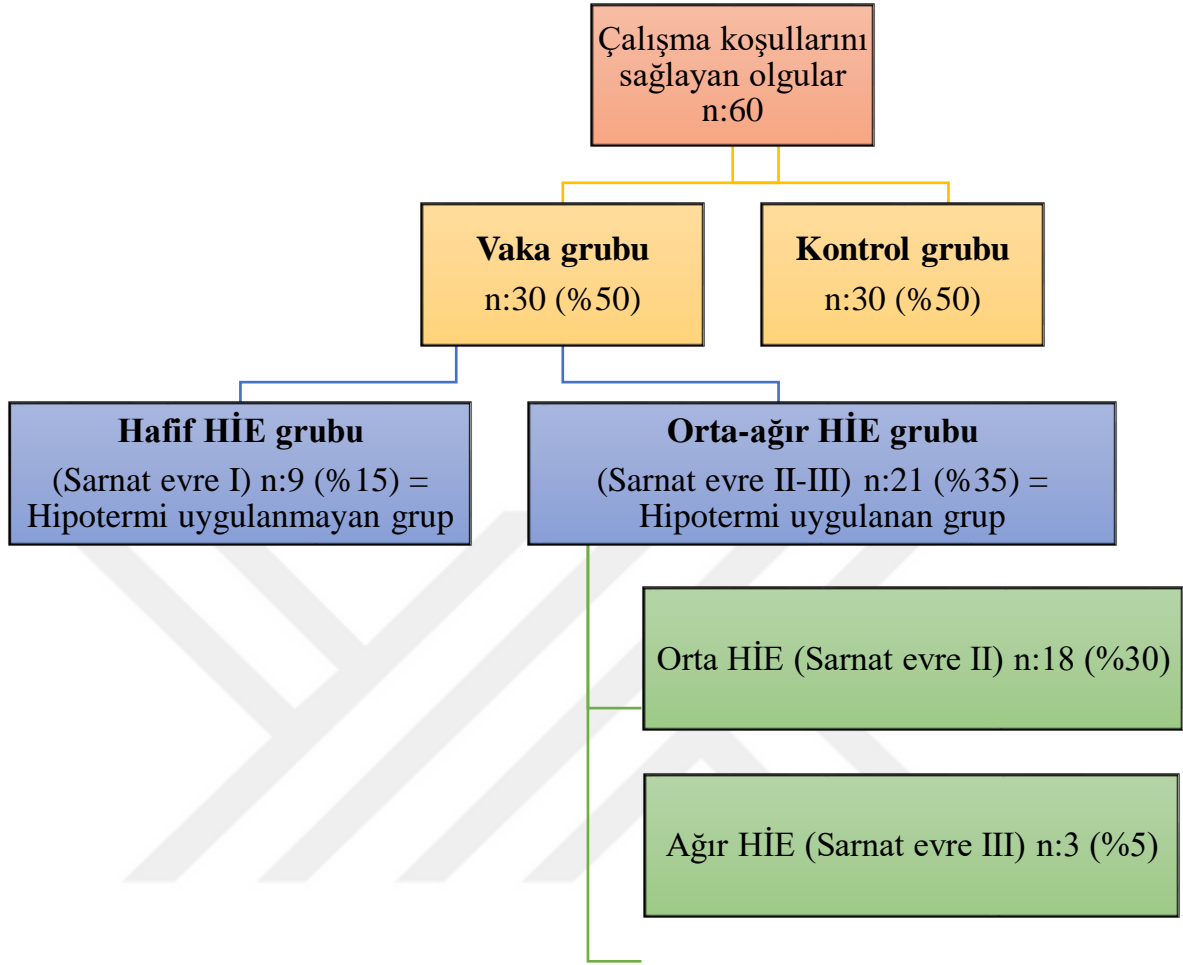
**Resim 5.** ELISA mikroplak okuyucu

### 3.3. İstatistiksel Çalışmalar

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler “ortalama±standart sapma, en düşük-en yüksek” ve “ortanca, %25-%75. persantil” tanımları kullanılarak; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro- Wilk testi” ile analiz edilmiştir. Sayısal değişkenlerde gruplar arası farklılık olup olmadığı normalliğe göre; “Student-T testi” ya da “Mann-Whitney U testi” ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı “Chi-Square (ki-kare testi)” ile incelenmiştir. Tekrar eden ölçümler “Friedman testi” ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arası ilişki “Pearson” veya “Spearman korelasyon analizi” ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 02.08.2018 ile 02.08.2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Bu sürede çalışmaya kriterlere uyan 30'u vaka 30'u kontrol olmak üzere toplam 60 olgu dahil edilmiştir. Vaka grubu, Sarnat evre I (n:9) hastalarından oluşan hafif HİE grubu ve Sarnat evre II (n:18) ile evre III (n:3) hastalarının birleşiminden oluşan, orta-ağır HİE (n:21) grubundan oluşturulmuştur. Hafif HİE grubundaki dokuz hastaya, terapötik hipotermi tedavi kriterlerini karşılamadıklarından, terapötik hipotermi tedavisi uygulanmamıştır. Orta-ağır HİE grubundaki 21 hastanın tamamına terapötik hipotermi uygulanmıştır. Bu nedenle hafif HİE grubu aynı zamanda "non-hipotermi grubu", orta-ağır HİE grubu ise "hipotermi grubu" kısaltmaları ile belirtilmiştir. Bu iki grup karşılaştırılırken, aynı zamanda hipotermi tedavisinin klinik ve laboratuvar parametreleri üzerindeki olası etkileri de değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgu grupları Şekil 9'da gösterilmiştir.



**Şekil 9.** Çalışmaya alınan olguların gruplanması

Vaka grubunda 15 kız, 15 erkek hasta, kontrol grubunda ise 16 kız, 14 erkek hasta bulunmaktadır. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,796$ ). Hafif HİE grubunda dört kız beş erkek olgu, orta-ağır HİE grubunda 12 kız dokuz erkek olgu olup, bu iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,694$ ).

Gebelik yaşı ortanca ve dağılım değerleri vaka grubunda 38,5 (37-40), kontrol grubunda 37 (37-38) hafta saptandı. Gebelik yaşı ortanca ve dağılım değerleri hafif HİE grubunda 38 (37-40), orta-ağır HİE grubunda 40 (38-40) hafta olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,380$ ).

Çalışmaya alına 60 olgunun doğum ağırlıkları değerlendirildiğinde, en düşük ve en yüksek doğum ağırlıkları sırasıyla 2150 gram ve 4300 gram saptandı. Ortalama doğum ağırlıkları vaka grubunda  $3120\pm395$  g, kontrol grubunda  $3084\pm443$  g olup (Tablo V); vaka ve kontrol grupları arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,506$ ). Hafif HİE ve orta-ağır HİE gruplarının ortalama doğum ağırlığı değerleri  $3133\pm341$  g ve  $3114\pm424$  g olup; iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,803$ ).

Vaka ve kontrol gruplarının doğum şekilleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 26 olgunun (%87) sezaryen (C/S), dört olgunun (%13) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğduğu, vaka grubunda ise 16 olgunun (%53) sezaryen, 14 olgunun (%47) NSVY ile doğduğu görüldü (Tablo V). Kontrol grubunda sezaryen doğum oranının daha fazla olduğu görüldü ve doğum şekli açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ( $p=0,010$ ). Bunun öncelikli sebebi, kontrol grubundaki olguların, hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde yatan ve birçoğunun elektif C/S ile doğan bebeklerden oluşmasıdır.

Doğumdaki prezentasyonlar incelendiğinde kontrol grubundaki 30 olgunun tamamının doğumda verteks geliş olduğu, vaka grubunda ise 28 olgunun doğumda verteks geliş iki olgunun makat geliş olduğu saptandı.

Vaka ve kontrol gruplarının Apgar skorları değerlendirildiğinde, vaka grubunda 1. dk Apgar skoru ortalamasının  $3,5\pm2$ , 5. dk Apgar skoru ortalamasının da  $6,2\pm1,19$  olduğu görüldü. Kontrol grubunda 1. ve 5. dakika Apgar skorları  $8,3\pm0,6$  ve  $9,4\pm0,5$  olarak saptandı. Vaka grubunda kontrol grubuna göre Apgar 1. ve 5. dk skorları beklendiği gibi anlamlı daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo V).

**Tablo V.** Çalışmaya alınan olguların demografik verileri

	<b>Vaka grubu</b> (n:30)	<b>Kontrol grubu</b> (n:30)	<b>Hafif HİE grubu</b> (n:9)	<b>Orta-ağır HİE grubu</b> (n:21)
<b>Cinsiyet</b>				
Kız	16 (%53)	15 (%50)	4 (%44)	12 (%57)
Erkek	14 (%47)	15 (%50)	5 (%56)	9 (%43)
<b>Gebelik yaşı</b>				
Ortanca	38,5	37	38	40
%25- %75	37-40	37-38	37-40	38-40
<b>Doğum ağırlığı (g)</b>				
Ortalama±SS	3120±395	3084±443	3133±341	3114±424
En düşük- en yüksek	2425-4040	2150-4300	2425-3565	2450-4040
<b>Doğum şekli</b>				
C/S	16 (%53)	26 (%87)	2 (%22)	14 (%67)
NSVY	14 (%47)	4 (%13)	7 (%78)	7 (%33)
<b>Apgar 1. dk skoru</b>				
Ortalama±SS	3,5±2	8,3±0,6	3,6±2	3,42±2,13
En düşük- en yüksek	0-8	7-9	2-7	0-8
<b>Apgar 5. dk skoru</b>				
Ortalama±SS	6,2±1,19	9,4±0,5	7±1,11	5,85±2,12
En düşük- en yüksek	2-10	8-10	5-8	2-10

Vaka ve kontrol grubu olgularının anne yaşları incelendiğinde iki grup için ortalama anne yaşları 28,2±6,18 yıl olarak gözlemlendi. Tüm olgular değerlendirildiğinde, en düşük anne yaşı 17, en yüksek anne yaşı 44 bulundu. Vaka ve kontrol grubu arasında olguların anne yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,103).

Vaka grubundaki 30 olgunun tamamı kliniğimize başka bir merkezden sevk ile kabul edilmiştir. Perinatal asfiksi ön tanısı ile sevk edilen bu hastaların hipotermi tedavisi açısından ilk altı saat içinde değerlendirilmesi çok önemli olduğundan, bu hastaların yoğun bakım ünitemize yatış saatleri doğumdan itibaren geçen zaman olarak kaydedildi. Vaka grubundaki olguların ortalama hastaneye yatış zamanı  $3,55\pm 1,47$  saat olarak saptandı. Ortalama hastaneye yatış zamanı hafif HİE grubunda  $3,44\pm 1,66$  saat, orta-ağır HİE grubunda  $3,59\pm 1,42$  saat olarak saptandı. İki grup arasında hastaneye yatış zamanı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,834$ ).

Perinatal asfiksi nedeniyle sevk edilen hastalar için, terapötik hipotermi uygulanabilen bir merkeze ulaşana kadar geçen sürede, yenidoğan canlandırma masasında ısıtıcının açılmaması, transport küvöz ısıtıcısının kapalı tutulması (pasif hipotermi) uygulamaları Türk Neonatoloji Derneği tarafından önerilmektedir. Bu nedenle vaka grubundaki olguların transport şekilleri “pasif hipotermi uygulaması var” ve “pasif hipotermi uygulaması yok” olarak kaydedildi. Hafif HİE grubunda sekiz olgunun, orta-ağır HİE grubundaki 18 olgunun pasif hipotermi uygulaması ile sevk edildiği görüldü. Bu iki grup arasında tanımlanan transport şekli açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yine sevk edilme şekli ile bağlantılı olduğundan, ayrıca perinatal asfiksideki koruyucu etkisinden ve BDNF düzeyleri üzerindeki bilinen etkilerinden dolayı, kliniğimize yatan vaka grubundaki tüm olguların yatışındaki vücut ısısı değerleri kaydedildi. Bu verilerden yapılan analizlerde 30 kişilik vaka grubunda ortalama yatış vücut ısısı değeri  $35,2\pm 1,52$  °C olarak saptandı. Tüm çalışma grubunda yatışta en düşük vücut ısısı değeri 31,5 °C, en yüksek vücut ısısı değeri 37,2 °C bulundu. Hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında yatıştaki vücut ısısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,821$ ) (Tablo VI).

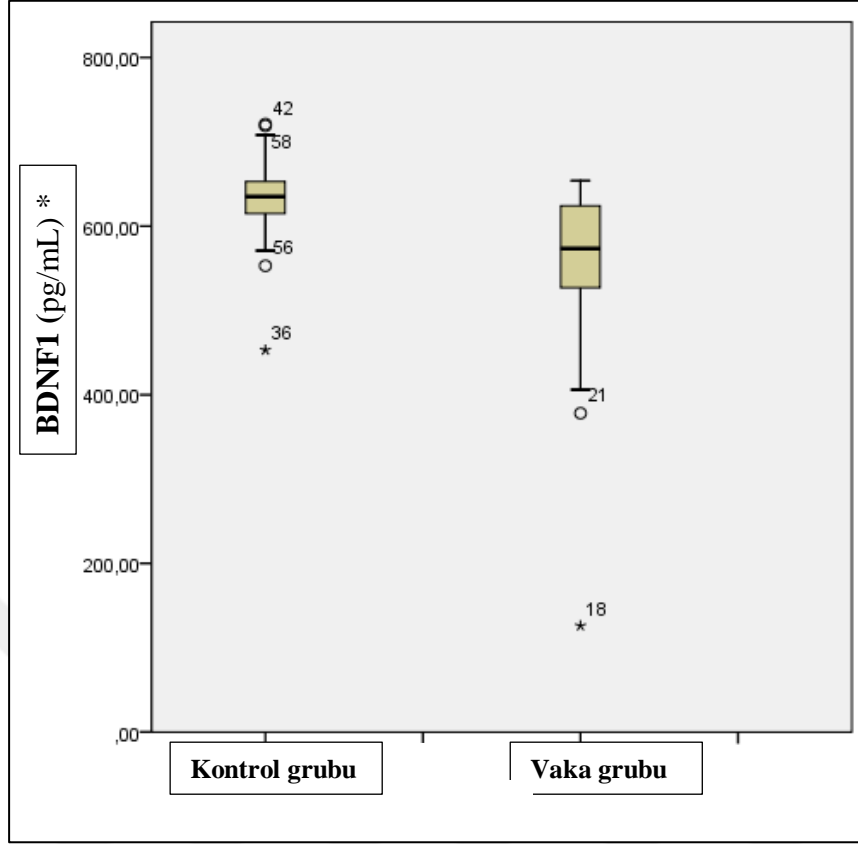


**Tablo VI.** Yatış zamanı, transport şekli ve vücut ısısının hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında karşılaştırılması

	<b>Hafif HİE grubu (n:9)</b>	<b>Orta-ağır HİE grubu (n:21)</b>	<b>p</b>
<b>Yatış zamanı (saat)</b>			
Ortalama ± SS	3,44 ±1,66	3,59 ±1,42	0,834
En düşük- en yüksek	1-6	1,5-6	
<b>Transport şekli</b>			
Pasif soğutma			
Var (n, %)	8 (%89)	18 (%85 )	>0,05
Yok (n, %)	1 (%11)	3 (%15)	
<b>Vücut ısısı (°C)</b>			
Ortalama ± SS	35,6 ±1,19	35,12 ±1,65	0,821
En düşük- en yüksek	33,0-37,2	31,5-36,8	

BDNF düzeyi ölçümleri, çalışma metodunda da bahsedildiği gibi, vaka ve kontrol grubundaki olguların her birinden üçer kez yapılmıştır. Birinci örnekler yaşamın 0-6. saatinde (BDNF1), ikinci örnekler yaşamın 3. günü (BDNF3), üçüncü örnekler de yaşamın 5. günü (BDNF5) alınmıştır. Orta - ağır HİE grubundaki bir olgu yaşamın ilk 24 saati içinde kaybedildiğinden ve hafif HİE grubundaki bir olgudan da beşinci gün teknik sebeplerle kan alınamadığından, vaka grubunda 30 adet BDNF1 düzeyi, 29 adet BDNF3 düzeyi, 28 adet BDNF5 düzeyi verisi değerlendirilmeye alınmıştır. Kontrol grubundaki 30 hastanın tamamının üç ayrı BDNF düzeyi verisi mevcuttur.

BDNF1'in vaka ve kontrol grupları içerisinde değerlendirilmesinde, ortalama BDNF1 değeri vaka grubunda 545,73±108,5 pg/mL, kontrol grubunda 633,77±53,61 pg/mL olarak saptandı. Grupların ortalama değerleri incelendiğinde, vaka grubunun BDNF1 değerleri kontrol grubunun BDNF1 değerlerine göre istatistiki olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0,001$ ). BDNF1 değerlerinin vaka ve kontrol gruplarındaki ortalama düzeyleri Grafik 1'de gösterilmiştir.



**Grafik 1.** Kontrol ile vaka grupları arasında BDNF1 düzeyleri karşılaştırılması

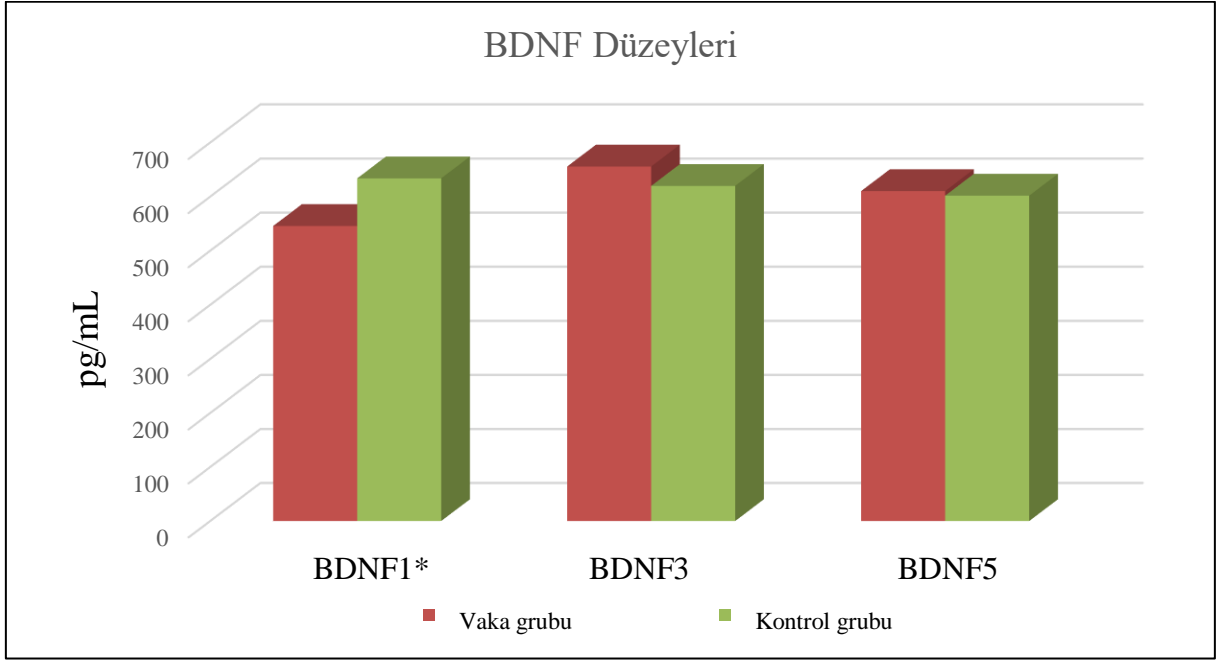
\* Vaka ve kontrol grubu arasında BDNF1 için  $p < 0,001$

Vaka ve kontrol grupları içerisinde BDNF3 değerleri incelendiğinde, ortalama BDNF3 değerleri vaka grubunda  $655,65 \pm 179,9$  pg/mL, kontrol grubunda  $619,83 \pm 64,13$  pg/mL olarak saptandı. İki grup arasında BDNF3 değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,485$ ).

BDNF5 değerleri vaka ve kontrol grupları içerisinde değerlendirildiğinde, ortalama BDNF5 değerleri, vaka grubunda  $610,25 \pm 31,57$  pg/mL, kontrol grubunda  $601,76 \pm 46,8$  pg/mL olarak saptandı. İki grup arasında BDNF5 değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,657$ ) (Tablo VII) (Grafik 2).

**Tablo VII.** Vaka ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

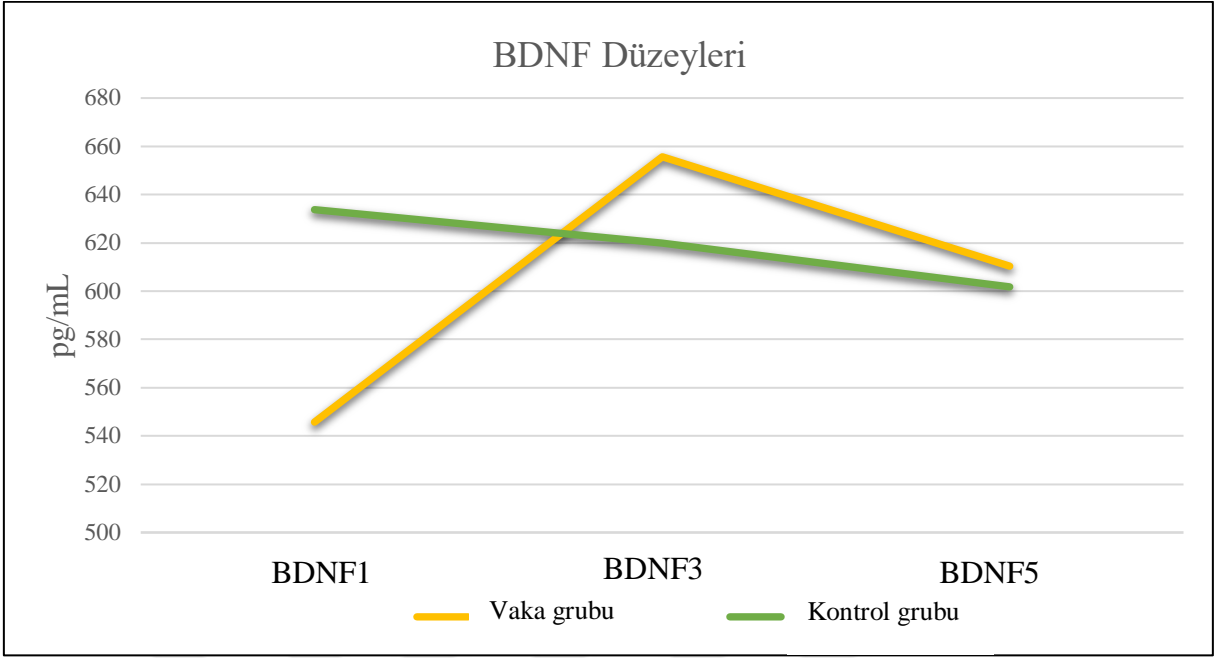
	<b>Kontrol grubu n:30</b>		<b>Vaka grubu n:30</b>		<b>p</b>
	n	Ortalama ± SS En düşük- en yüksek	n	Ortalama ± SS En düşük- en yüksek	
<b>BDNF1</b> pg/mL	30	633,77 ± 53,61 453-721	30	545,73 ± 108,5 126-654	<b>&lt;0,001</b>
<b>BDNF3</b> pg/mL	30	619,83 ± 64,13 511-899	29	655,65 ± 179,9 542-1505	0,485
<b>BDNF5</b> pg/mL	30	601,76 ± 46,80 477-675	28	610,25 ± 31,57 554-679	0,657



**Grafik 2.** Vaka ve kontrol gruplarının BDNF1, BDNF3, BDNF5 ortalamalarının karşılaştırılması

\*  $p < 0,001$

Vaka ve kontrol grubunun BDNF düzeyi değişimleri incelendiğinde, bu iki grubun zaman ile BDNF düzeylerindeki değişimlerin birbirinden farklı olduğu görülmektedir (Grafik 3). Kontrol grubundaki olguların BDNF5 düzeyleri BDNF1 düzeylerine göre daha düşük saptandı ( $p=0,002$ ). Vaka grubunda BDNF3 ve BDNF5 düzeyleri, BDNF1 düzeylerine göre anlamlı daha yüksek saptandı ( $p=0,015$ ,  $p=0,004$ ).



**Grafik 3.** Vaka ve kontrol gruplarında BDNF düzeylerinin zaman ile değişimi

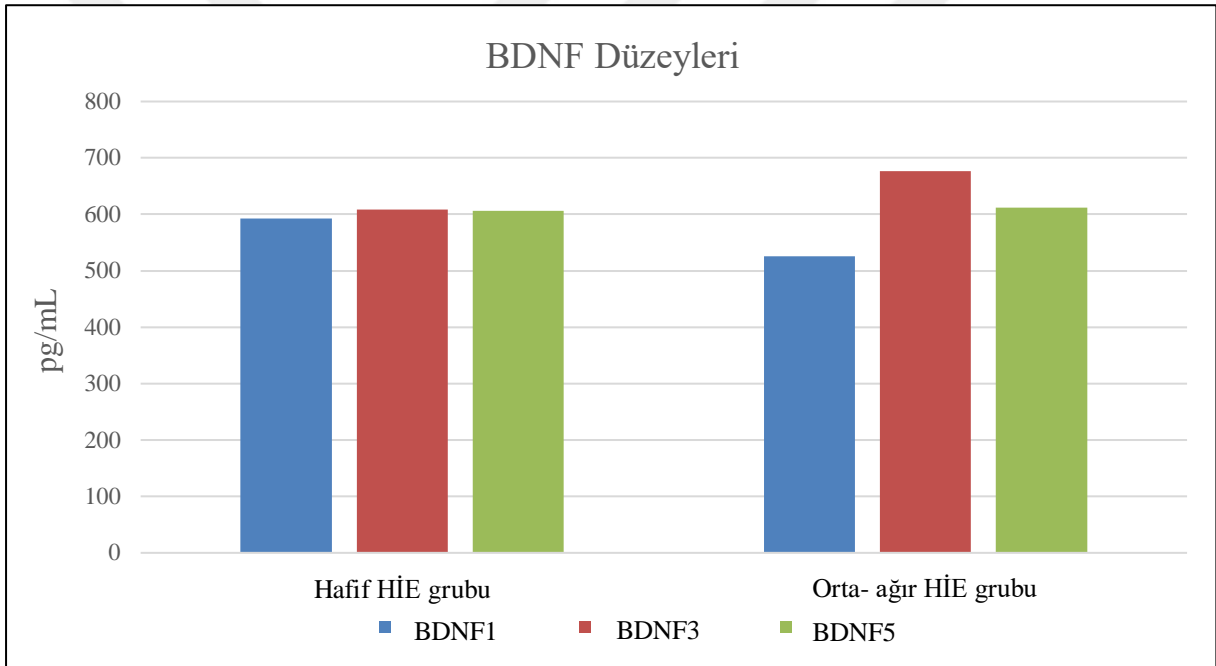
BDNF düzeyleri, hafif ve orta-ağır HİE gruplarında incelendiğinde, ortalama BDNF1 düzeyleri hafif HİE grubunda  $592,22 \pm 33,36$  pg/mL, orta-ağır HİE grubunda  $525,80 \pm 123,4$  pg/mL olarak saptandı. İki grup arasında BDNF1 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,174$ ).

Ortalama BDNF3 düzeyi hafif HİE grubunda  $608,22 \pm 48,34$  pg/mL, orta-ağır HİE grubunda  $677 \pm 212,6$  pg/mL saptandı. Rakamsal olarak orta-ağır HİE grubunun ortalaması daha yüksek görünse de, iki grup arasında BDNF3 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,069$ ).

Ortalama BDNF5 düzeyleri, hafif HİE grubunda  $605,87 \pm 25,64$  pg/mL, orta-ağır HİE grubunda  $612 \pm 34,10$  pg/mL olarak saptandı. Bu iki grup arasında BDNF5 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo VIII) (Grafik 4).

**Tablo VIII.** Hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında BDNF düzeyleri karşılaştırılması

	Hafif HİE grubu (n:9)		Orta-ağır HİE grubu (n:21)		p
	n	Ortalama ± SS En düşük- en yüksek	n	Ortalama ± SS En düşük- en yüksek	
<b>BDNF1</b> (pg/mL)	9	592,22±33,36 556-654	21	525,80±123,4 126-654	0,174
<b>BDNF3</b> (pg/mL)	9	608,22±48,34 580-731	20	677±212,6 542-1505	0,069
<b>BDNF5</b> (pg/mL)	8	605,87±25,64 571-634	20	612±34,10 554-679	0,722



**Grafik 4.** Hafif ve orta- ağır HİE gruplarının BDNF düzeyleri değişimlerinin karşılaştırılması

Hafif HİE grubundaki hiçbir olguya terapötik hipotermi uygulanmadığını göz önünde bulundurarak, hafif HİE ve kontrol grubu arasında da BDNF1,3,5 değerleri açısından analiz yapıldı. Hafif HİE grubundaki olgular ile kontrol grubundaki olgular arasında BDNF1 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı, hafif HİE grubunun BDNF1 ortalaması kontrol grubu olgularına göre daha düşük bulundu ( $p=0,012$ ). Bu iki grup arasında BDNF3 ve BDNF5 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,142$ ,  $p>0,05$ ). Orta-ağır HİE grubunun BDNF1,3,5 düzeyleri ile kontrol grubunun BDNF1,3,5 düzeyleri

karşılaştırıldığında; orta-ağır HİE grubunun ortalama BDNF1 değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ). Yine bu iki grup arasında BDNF3 ve BDNF5 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,968$ ,  $p=0,572$ ) (Tablo IX).

**Tablo IX.** Kontrol grubu ile hafif ve orta- ağır HİE grupları arasında BDNF düzeyleri karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n:30)	Orta- ağır HİE grubu (n:21)	Hafif HİE grubu (n:9)	<i>p</i>	
				*	**
<b>BDNF1</b> pg/mL Ortalama $\pm$ SS (n)	633,77 $\pm$ 53,61 (30)	525,80 $\pm$ 123,4 (21)	592,22 $\pm$ 33,36 (9)	<b>0,012</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BDNF3</b> pg/mL Ortalama $\pm$ SS (n)	619,83 $\pm$ 64,13 (30)	677 $\pm$ 212,6 (20)	608,22 $\pm$ 48,34 (9)	0,142	0,968
<b>BDNF5</b> pg/mL Ortalama $\pm$ SS (n)	601,76 $\pm$ 46,80 (30)	612 $\pm$ 34,10 (20)	605,87 $\pm$ 25,64 (8)	>0,05	0,572

\* Hafif HİE grubu ile Kontrol grubunun BDNF1,3,5 düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar

\*\* Orta- ağır HİE grubu ile Kontrol grubunun BDNF1,3,5 düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar

Thompson skorumla değerleri incelendiğinde, tüm vaka grubu için birinci gün Thompson skoru ortanca dağılım olarak 8,5 (3,7-11) bulundu. Hafif HİE ve orta-ağır HİE grupları birinci gün Thompson değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde beşinci gün Thompson skoru değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ), orta-ağır HİE grubunun 1. gün ve 5. gün Thompson skoru ortanca değerleri hafif HİE grubuna göre daha yüksekti (Tablo X)

**Tablo X.** Hafif ve orta-ağır HİE gruplarının Thompson 1 ve 5. gün skorları karşılaştırılması

	Hafif HİE grubu (n:9)	Orta-ağır HİE grubu (n:21)	<i>p</i>
<b>Thompson 1. gün</b> Ortanca (%25- %75)	1 (1-3,5)	10 (8-12)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Thompson 5. gün</b> Ortanca (%25- %75)	0 (0-0)	2* (1-7)	<b>0,001</b>

\*Orta- ağır HİE grubundaki bir olgu yaşamın birinci gününde kaybedildiğinden, 5. gün Thompson skoru analizinde 20 olgunun verisi kullanılmıştır

Vaka grubundaki olguların Thompson skorlarının BDNF1,3,5 düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde, BDNF3 düzeyleri ile Thompson 1-5. gün skorları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo XI). Bu veri bize terapötik hipotermi uygulanan orta ve ağır HİE'li olgularda 3. gün bakılan BDNF düzeyi yüksek olan vakaların Thompson skorlarının da yüksek olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle klinik olarak daha ağır seyreden vakaların 3. gün alınan BDNF düzeyleri daha yüksek olacaktır.

**Tablo XI.** Thompson skorları ile BDNF1,3,5 düzeyleri arasında yapılan ilişki testi\* sonuçları

		BDNF1 (n:30)	BDNF3 (n:29)		BDNF5 (n:28)
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>Thompson skoru (n)**</b>	1.gün (30)	0,470	<b>0,037</b>	<b>0,206</b>	0,308
	2.gün (29)	0,195	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,308</b>	0,993
	3.gün (29)	0,476	<b>0,001</b>	<b>0,361</b>	0,809
	4.gün (29)	0,461	<b>0,004</b>	<b>0,219</b>	0,737
	5.gün (29)	0,954	<b>0,006</b>	<b>0,144</b>	0,899

\* Normal dağılımdan gelmeyen verilerin ilişki analizinde “Spearman Testi”, normal dağılımdan gelen verilerin ilişki analizinde “Pearson Testi” kullanılmıştır, anlamlı bulunan analizlerin ek olarak korelasyon katsayısı (r) değerleri verilmiştir

\*\* Vaka grubu içinde bir olgu yaşamın birinci günü kaybedildiğinden 2-5. günler için yapılan analizlerde bu olgunun Thompson skoru verisi bulunmamaktadır

Vaka ve kontrol grupları için ayrı ayrı yapılan değerlendirmelerde; gebelik yaşı, Apgar 1. ve 5. dk skorları, doğum şekli, doğum ağırlığı ve cinsiyet değişkenleri ile BDNF1,3,5 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Vaka grubundaki tüm olgulara resüsitasyon uygulandığı saptandı. Resüsitasyon basamakları incelendiğinde, hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Doğum odası canlandırma uygulamaları ile ilgili veriler Tablo XII’de gösterilmiştir.

**Tablo XII.** Vaka grubu doğum odası canlandırma uygulamaları

	<b>Hafif HİE grubu (n:9)</b>	<b>Orta-ağır HİE grubu (n:21)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>PBV</b>			
n	8	18	0,815
%	(%89)	(%86)	
<b>Entübasyon</b>			
n	3	12	0,427
%	(%33)	(%57)	
<b>Kalp masajı</b>			
n	1	3	0,815
%	(%11)	(%14)	
<b>İlaç uygulamaları</b>			
n	0	1	0,506
%	(%0)	(%5)	

İzlemde konvulziyon geçiren beş olgunun tamamı orta-ağır HİE grubunda yer almaktaydı. Vaka grubundaki olguların yatışında çekilen yatak başı amplitüd-EEG'ler değerlendirildiğinde orta-ağır HİE grubundan altı olgunun tetkikinin patolojik paternde olduğu görüldü. Hafif HİE grubundaki dokuz olgunun tamamının aEEG tetkiki normaldi. aEEG tetkiki patolojik olan olgular ile normal olan olgular arasında BDNF1,3,5 değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo XIII).

Vaka grubundaki olgularından 20'sine beyin MRG yapıldı ve bunlardan 13'ü patolojik, yedisi normal saptandı. MRG görüntülemesi patolojik olan olgular ile normal olan olgular arasında BDNF1,3,5 değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo XIII). Benzer şekilde vaka grubunda 12 olguya izlemde EEG çekildi, bunlardan sekizinin sonucu normal, dördünün sonucu patolojik olarak değerlendirildi.

**Tablo XIII.** Kranial MRG ve aEEG tetkikleri için, patolojik ve normal saptanan olguların BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılması

	<b>BDNF1</b>	<b>BDNF3</b>	<b>BDNF5</b>
	<b><i>p</i></b>		
<b>Kranial MRG</b>			
Patolojik (n:13)	0,968	0,303	0,285
Normal (n:7)			
<b>aEEG</b>			
Patolojik (n:6)	0,705	>0,05	0,239
Normal (n:24)			



Vaka grubunda çalışmamızdan bağımsız olarak alınmış olan laboratuvar test sonuçları değerlendirildiğinde, olguların kliniğimize yatışlarında alınan kan gazı parametreleri açısından hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında anlamlı fark saptandı (Tablo XIV).

**Tablo XIV.** Hafif ve orta HİE grupları olguların yatışında alınan kan gazı parametreleri

	Hafif HİE grubu (n:9)	Orta-ağır HİE grubu (n:21)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS (En düşük- en yüksek)	Ortalama ± SS (En düşük- en yüksek)	
<b>pH</b>	7,24±0,7 (7,14-7,37)	7,00±0,14 (6,66-7,22)	<b>&lt;0,001</b>
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b>	18,24±3,91 (11,7-25)	13,0±3,5 (4,40-19,0)	<b>0,002</b>
<b>BE (mmol/L)</b>	-5,92±6,3 (-16; 6,2)	-13,51±4,97 (-26; -5,1)	<b>0,002</b>
<b>Laktat (mmol/L)</b>	3,91±1,7 (1,6-7)	7,9762±4,1 (1,8-15)	<b>0,011</b>

Diğer laboratuvar verileri değerlendirildiğinde; glukoz, üre, kreatinin, ürik asit ve aspartat amino transferaz (AST) değerleri açısından hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,015, p=0,007, p=0,033, p=0,011, p=0,004). Bu parametrelerin tümünün orta-ağır HİE grubunda hafif HİE grubuna göre daha yüksek olduğu; asfiksi derecesi arttıkça renal ve karaciğer fonksiyonlarının etkilenme oranının da arttığı sonucuna varıldı. Veriler tablo XV’te gösterilmiştir (pH, bikarbonat, baz açığı, laktat değerleri yaşamın ilk bir saati içinde alınan, diğer parametreler ise kliniğimizde alınan değerlerdir).

**Tablo XV.** Hafif ve orta- ağır HİE gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Hafif HİE grubu (n:9)	Orta-ağır HİE grubu (n:21)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS (En düşük- en yüksek)	Ortalama ± SS (En düşük- en yüksek)	
<b>pH</b>	7,09±0,11 (6,84-7,17)	7,00±0,14 (6,66-7,22)	0,108
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b>	14,0±3,35 (9,20-19,5)	13,0±3,5 (4,40-19,0)	0,540
<b>BE (mmol/L)</b>	-12,02±5,0 (-20,0 ; -6,7)	-13,51±4,97 (-26,0 ; -5,1)	0,376
<b>Laktat (mmol/L)</b>	5,68±4,4 (1,6-15)	7,9762±4,1 (1,8-15)	0,154
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	17,40±1,76 (15-21)	15,98±3,31 (12-19)	0,329
<b>Lökosit (K/mm<sup>3</sup>)</b>	20,260±4,199 (12,850-26,730)	23,057±13,214 (9,930-71,950)	0,803
<b>Trombosit (K/mm<sup>3</sup>)</b>	237,777±84,456 (112,000-143,000)	225,809±52,210 (129,000-342,000)	0,638
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	72±19,3 (55-120)	136±94,4 (40-456)	<b>0,015</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	15,66±6,63 (9-29)	21,66±5,07 (16-37)	<b>0,007</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,69±0,15 (0,47-1,0)	0,85±0,21 (0,6-1,6)	<b>0,033</b>
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	4,83±2,35 (2,2-8,9)	7,15±1,65 (4,6-10)	<b>0,011</b>
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	133,6±4,87 (126-139)	132,80±4,14 (119-138)	0,453
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4,67±0,45 (3,9-5,3)	4,48±0,59 (3,2-5,3)	0,375
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,14±0,6 (8,3-10,3)	9,01±0,6 (7,9-10,7)	0,638
<b>AST (U/L)</b>	49,77±17,3 (36-88)	234,1±627 (34-2961)	<b>0,004</b>
<b>ALT (U/L)</b>	24,11±10,6 (11-37)	59,76±101,5 (9-436)	0,717

## 5. TARTIŞMA

Perinatal asfiksi, plasentada yetersiz gaz değişimi, doğum esnasında veya sonrasında gelişen olaylar sonucunda pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıyla oluşan bir süreçtir. Bu süreçte oksijen ve karbondioksit değişimi bozulmakta ve arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir. Sonuç olarak yenidoğanın tüm sistemleri çeşitli düzeyde etkilenmek ile beraber, büyük oranda hasar beyinde gerçekleşmektedir [13, 16]. Bu hipoksik iskemik hasar değişen derecelerde hücre disfonksiyonu ve hücre ölümü ile sonlanmaktadır [2].

Perinatal asfiksi sonucu oluşan durum hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olup, görülme sıklığı toplumdan topluma değişiklik göstermekle birlikte dünyada genel olarak 1000 canlı term yenidoğanda 2-9 olarak bildirilmektedir. Etkilenen yenidoğanların %15- 20'si postnatal dönemde kaybedilirken, %25'inde ilerleyen dönemde ağır nörofizyolojik sekel gelişmektedir [13].

Orta ve ağır derecede hipoksik iskemik ensefalopatisi olan yenidoğanlarda yapılan çok sayıda randomize kontrollü çalışmada, terapötik hipoterminin ölüm ve nörolojik sekel oranlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiş ve bu uygulama standart bir tedavi haline gelmiştir [5]. Terapötik hipotermi uygulamasına rağmen neonatal HİE hastalarında nörolojik sekellerin görülmesi, klinisyenlerin ek tedavi seçenekleri ve prognoz açısından daha kısa sürede ve güvenilir ipucu sağlayabilecek biyobelirteçler üzerinde yoğunlaşmalarına sebep olmuştur.

Biyobelirteçler, tedavinin etkinliğinin hızlı ve erken bir şekilde değerlendirilmesini sağlayarak, ailelere prognoz hakkında daha net ve kapsamlı bilgi verilmesine yardımcı olarak ve daha sonraki rehabilitasyon ve bakım ihtiyacı açısından hekimi yönlendirerek hasta bakımını bireyselleştirmeye yardımcı olabilir. Ayrıca doğumda şüpheli asfiksi süreci yaşayan, takipte klinik değerlendirme ile Sarnat evre I grubunda olduğu düşünülen veya mevcut HİE tanı kriterlerini karşılamayan bazı hastalarda izleyen yenidoğan döneminde konvülziyon görülmesi, klinisyenleri bu grup için öngörme gücü yüksek ve objektif bazı belirteçleri araştırmaya yöneltmektedir [16]. Bununla birlikte, HİE'li yenidoğanlarda halen klinikte kullanılan kan örneğinde çalışılan herhangi bir biyobelirteç yoktur.

Nörotrofinler merkezi sinir sisteminde hücre ölümünün programlanmasında ve yürütülmesinde görev alan sinyal molekülleridir [53]. BDNF ('brain-derived neurotrophic factor', beyin kaynaklı nörotrofik faktör) nörotrofin ailesinin, büyük ölçüde merkezi sinir sisteminde, özellikle hafıza ve öğrenme için önemli olan hipokampus ve serebral korteks bölgelerinde salınan ve işlev gören bir üyesidir [8, 76]. Protein yapıda olan bu molekülün boyutu itibarıyla kan beyin bariyerini geçebildiği, serum BDNF düzeylerinin büyük ölçüde santral sinir sistemindeki düzeyleri yansıttığı düşünülmektedir [74]. Yapılan çalışmalar BDNF'nin nöronları, hipoglisemi ve hipoksik-iskemik hasardan kaynaklanan nörotoksisiteden koruduğunu göstermiştir [107-109]. BDNF'nin ek olarak çeşitli mekanizmalarla anti-apoptoz etkisi [78, 79], anti-inflamatuar etkisi [80], nörotoksisiteyi önleyici etkisi [81], nöronal rejenerasyonu artırıcı [82, 83], epilepsi gelişimini önleyici etkisi [85], travmatik beyin hasarı sonrası bilişsel fonksiyonlar üzerindeki koruyucu etkisi [86], kalıcı bellek oluşumundaki rolü [87] birçok çalışmanın konusu olmuştur.

BDNF, santral ve periferik sinir sistemi üzerindeki bahsedilen pozitif etkileri nedeniyle, HİE hastalarında hem bir belirteç olarak hem de tedavi seçeneği olarak değerlendirildiği çalışmalara konu olmaktadır. Literatür araştırmalarımızda terapötik hipotermi uygulanan hastalardaki serum BDNF düzeyleri ile ilgili yeterli sayıda çalışmaya rastlamamış olmamız bizi bu konuda araştırma yapmaya teşvik eden önemli unsurlardan biri olmuştur.

Çalışmamızda neonatal HİE'de serum BDNF düzeyini araştırmak, evre I HİE hastaları ile terapötik hipotermi uygulanan evre II ve evre III HİE hastalarının serum BDNF düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Diğer bir amacımız ise serum BDNF düzeyleri ile olguların günlük olarak değerlendirildiği klinik ve nörolojik skorlama sistemi olan Thompson skorlaması [9] arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ek olarak bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen HİE hastalarının genel özelliklerini de inceleme fırsatı elde edilmiştir.

BDNF, perinatal asfiksi ve terapötik hipotermi ile ilgili yaptığımız literatür araştırmalarında, bu çalışmaların; birbirinden ve çalışmamızdan, çalışmalara alınan hasta grupları, değerlendirilen ek biyobelirteçler, bu biyobelirteçlerin değerlendirildiği postnatal süreler, hasta gruplarına uygulanan tedaviler ve biyobelirteçler ile ilişkilendirilen parametreler açısından pek çok farklı yönleri olduğu görülmüştür.

Benzer çalışmaların demografik verileri, çalışmalarda saptanan farklı grupların BDNF düzeyleri, BDNF düzeyleri ile istatistiksel anlamda ilişkili bulunan parametreler ve bu çalışmalarda BDNF'nin farklı hasta gruplarında zaman ile değişimini gösteren veriler incelenmiş ve çalışmamız ile karşılaştırılmıştır.

Imam ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı çalışmaya gebelik yaşı  $\geq 37$  hafta olan 20 perinatal asfiksi tanılı hasta ile 20 sağlıklı yenidoğan dahil edilmiştir. Perinatal asfiksi hastaları Sarnat evrelerine göre hafif (I), orta (II), ağır (III) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmada HİE hastalarına terapötik hipotermi uygulanmamıştır. Çalışmaya alınan tüm olgulardan doğumun hemen ardından BDNF düzeyleri için kord kanı, vaka grubundaki olgulardan ayrıca postnatal 3. gün tekrar BDNF düzeyleri için kan örneği alınmıştır. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=1$ ). Erkek ve kız hastalar arasında BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) [102].

Chouthai ve ark.'nın çalışmasında, gebelik yaşları farklı prematüre ve term sağlıklı yenidoğanlarda kord kanı BDNF düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada BDNF düzeyleri kızlarda erkeklere göre daha yüksek saptanmış, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) [101].

Sukhanova ve ark.'nın fareler üzerinde yaptığı çalışmada, asfiksiden dört saat sonra kız cinsiyette beyinde BDNF mRNA ekspresyonunun arttığı, fakat erkek cinsiyette değişmediği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada asfiksi grubunda her iki cinsiyette beyinde BDNF protein düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Erkek olgularda beyin BDNF düzeyleri ile serum BDNF düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanırken ( $p=0,03$ ), kız hastalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,14$ ) [105].

Flöck ve ark.'nın 108 gebe ve bunların doğum asfiksisi yaşamamış yenidoğan bebeklerinde yaptığı çalışmada, maternal kanda ve doğumda alınan kord kanında BDNF düzeyleri araştırılmış; erkek ve kız yenidoğanlar arasında kord kanı BDNF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,2$ ) [110].

Bizim çalışmamızda ise vaka grubunda 15 kız (%50), 15 erkek (%50) olgu, kontrol grubunda ise 16 kız (%53), 14 erkek (%47) olgu bulunmaktadır. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,796$ ). Hafif ve orta-ağır HİE gruplarında ise sırasıyla dört kız beş erkek (%44; %56) ve 12 kız dokuz

erkek olgu (%57; %43) olup, iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,694$ ). Çalışmamızda diğer çalışmaların çoğunda olduğu gibi vaka ve kontrol grupları için ayrı ayrı yapılan analizlerde BDNF1,3,5 düzeylerinin erkek ve kız olgular arasında anlamlı değişkenlik göstermediği görülmüştür ( $p>0,05$ ). Mevcut veriler ile cinsiyetin yenidoğanlardaki serum BDNF düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili net bir sonuç elde edilememiştir, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Flöck ve ark.'nın çalışmasında, ortalama doğum ağırlığı  $3426 \pm 474$  g saptanan sağlıklı yenidoğanların doğum ağırlığı persentilleri ile kord kanı BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,182$ ) [110].

Bizim çalışmamızda 60 olgunun en düşük ve en yüksek doğum ağırlıkları sırasıyla 2150 gram ve 4300 gramdır. Vaka grubunun ortalama doğum ağırlığı  $3120 \pm 395$  g, kontrol grubunun ortalama doğum ağırlığı ise  $3084 \pm 443$  g olarak belirlenmiştir. Vaka ve kontrol grupları arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,506$ ). Hafif HİE ve orta-ağır HİE gruplarının doğum ağırlığı ortalama değerleri sırasıyla  $3133 \pm 341$  g;  $3114 \pm 424$  g olarak saptanmış olup, bu iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,803$ ). Vaka ve kontrol grupları için ayrı ayrı yapılan analizlerde; benzer şekilde doğum ağırlığı ile BDNF1,3,5 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Imam ve ark.'nın çalışmasına, gebelik yaşı  $\geq 37$  hafta olan bebekler dahil edilmiştir. Vaka grubunun ortalama gebelik yaşı ( $38,5 \pm 1$  hafta) ile kontrol grubunun ortalama gebelik yaşı ( $38,55 \pm 1,12$  hafta) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,334$ ). Kontrol grubunda gebelik yaşı ile BDNF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,846$ ) [102].

Chouthai ve ark.'nın çalışmasında, gebelik yaşı farklı prematüre ve term sağlıklı yenidoğanlarda kord kanı BDNF düzeyleri incelenmiştir. Gebelik yaşları 24-28 hafta, 29-35 hafta ve  $\geq 36$  hafta olan bebekler sırasıyla I., II., ve III. grupları oluşturmuş. Gebelik yaşı  $\geq 36$  hafta olan III. grupta BDNF düzeylerinin birinci ve ikinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ) [101].

Flöck ve ark.'nın çalışmasında gebelik yaşı 36 - 41 hafta arasında değişen ve asfiktik doğum öyküsü olmayan olgularda kord kanı BDNF düzeyleri incelenmiş ve gebelik yaşı daha büyük olan olgularda BDNF düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır

( $p < 0,01$ ). Analizler gebelik yaşı  $< 37$ ,  $38-39$ ,  $\geq 40$  hafta olan hastaları içeren gruplar arasında yapılmıştır [110].

Bizim çalışmamızda ortanca dağılım olarak gebelik yaşı vaka grubunda 38,5 (37-40) hafta, kontrol grubunda 37 (37-38) hafta saptanmıştır. Hafif ve orta-ağır HİE gruplarının ortanca gebelik yaşları 38 (37-40) ve 40 (38-40) hafta olup, bu gruplar arasında gebelik yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0,380$ ). Vaka ve kontrol grupları için ayrı ayrı yapılan analizlerde; gebelik yaşı ile BDNF1,3,5 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Flöck ve ark.'nın çalışmasında değerlendirilen asfiksi yaşamamış 108 yenidoğandan 54'ünün vajinal yol ile 39'unun elektif C/S, 15'inin acil C/S ile doğduğu görülmüştür. Yapılan analizlerde doğum şekli ile kord kanı BDNF düzeyleri arasında kuvvetli korelasyon olduğu saptanmıştır. En yüksek BDNF düzeylerinin vajinal doğumda, ardından acil C/S'de, en düşük düzeylerin elektif C/S doğumda olduğu görülmüştür ( $p < 0,01$ ) [110].

Imam ve ark.'nın çalışmasında vaka ve kontrol grupları arasında doğum şekli açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0,748$ ). Tüm çalışma grubu içinde yapılan analizde doğum şekli ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) [102].

Çalışmamızda kontrol grubunda 26 olgunun (%87) sezaryen, 4 olgunun (%13) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğduğu, vaka grubunda ise 16 olgunun (%53) sezaryen, 14 hastanın (%47) NSVY ile doğduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda C/S ile doğum oranı vaka grubuna göre anlamlı daha fazla iken, vaka grubunda NSVY ile doğan olgu sayısının daha fazla olduğu görülmüştür ( $p = 0,01$ ). Bunun öncelikli nedeninin, kontrol grubumuzun büyük çoğunluğunun hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde anne yanında izlenmekte olan yenidoğanlardan oluşması ve bu serviste C/S sıklığının yüksek olması olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları içinde ayrı ayrı yapılan analizlerde; doğum şekli ile BDNF1,3,5 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

El Shimi ve ark.'nın 2007 ile 2010 yılları arasında yaptığı çalışmada, gebelik yaşı  $> 36$  hafta olan 30'u neonatal asfiksi tanılı 15'i sağlıklı toplam 45 olguda, yaşamın ilk altı saatinde ve 5. gününde BDNF düzeyleri için kan örneği alınmış. Asfiksi hastalarının 10'una sadece destek tedavisi, 10'una pasif hipotermi tedavisi, 10'una da Epo (Eritropoietin) tedavisi

uygulanmıştır. Çalışmada pasif hipotermi tedavisi uygulanan grubun birinci dk Apgar skoru ortalaması 1,2 iken beşinci dk skoru ortalaması 3,2 saptanmıştır. [111].

Liu ve ark.'nın çalışmasında (2013), bir yıl süresince yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 28 perinatal asfiksi hastası ile 20 sağlıklı term yenidoğan değerlendirilmiş. Çalışmada HİE grubu hastalarına terapötik hipotermi uygulanmamıştır. HİE ve kontrol grubundan yaşamın 24. saatinde, HİE grubundan ayrıca üçüncü ve yedinci günlerde BDNF, protein S-100B ve Tau protein analizleri için kan örnekleri alınmıştır. Çalışmada 1. ve 5. dakika ortalama Apgar skoru HİE grubunda  $2,31 \pm 0,74$  ve  $4,31 \pm 0,54$ , kontrol grubunda  $8,33 \pm 0,91$  ve  $9,61 \pm 0,69$  saptanmıştır. HİE grubunun birinci ve beşinci dk Apgar skorları kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,001$ ) [79].

Imam ve ark.'nın çalışmasında, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ortalama olarak, vaka grubunda  $2,65 \pm 0,671$  ve  $5,05 \pm 0,826$ , kontrol grubunda  $7,55 \pm 0,68$  ve  $8,91 \pm 0,302$  olarak bulunmuştur. İki grup Apgar skorları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,01$ ). Vaka grubunda birinci dk Apgar skoru ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Bu durum, perinatal asfiksiden etkilenme düzeyi arttıkça beynin savunma mekanizması olarak BDNF düzeylerinin artması olarak yorumlanmış [102].

Çalışmamızda 1. ve 5. dakika ortalama Apgar skorları vaka grubunda  $3,5 \pm 2$  ve  $6,2 \pm 1,9$ , kontrol grubunda  $8,3 \pm 0,6$  ve  $9,4 \pm 0,5$  olarak saptanmıştır. Beklendiği gibi vaka ve kontrol grubu arasında birinci ve beşinci dakika Apgar skorları açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Yukarıda bahsedilen çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda vaka grubunun Apgar skoru değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Vaka ve kontrol grupları içinde ayrı ayrı yapılan analizlerde Apgar 1. ve 5. dk skorları ile BDNF<sub>1,3,5</sub> değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Imam ve ark.'nın çalışmasının tersine, çalışmamızda Apgar skoru ile BDNF düzeyi arasında bir ilişki saptanmamasının nedeni, vaka grubumuzdaki olguların Apgar skorlarının, Imam ve arkadaşlarının Apgar skorlarından yüksek olması olabilir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarının BDNF<sub>1</sub> düzeyleri değerlendirildiğinde, ortalama BDNF<sub>1</sub> değerleri vaka grubunda  $545,73 \pm 108,5$  pg/mL, kontrol grubunda  $633,77 \pm 53,61$  pg/mL olarak saptanmıştır. Vaka grubunda BDNF<sub>1</sub> değeri kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Ortalama BDNF<sub>3</sub> değerleri vaka grubunda  $655,65$



pg/mL  $\pm$ 179,9, kontrol grubunda 619,83 $\pm$ 64,13 pg/mL olarak bulunmuş; iki grup arasında BDNF3 değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,485). BDNF5 değerleri ise ortalama olarak vaka grubunda 610,25 $\pm$  31,57 pg/mL, kontrol grubunda 601,76 $\pm$ 46,8 pg/mL olarak bulunmuş; iki grup arasında BDNF5 değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,657).

Massaro ve ark.'nın (2018) yedi ayrı merkezde yürütülen çalışmasında gebelik yaşı  $\geq$ 36 hafta olan 50 neonatal HİE hastasında biyobelirteçler incelenmiş. Hastalardan 26'sına terapötik hipotermi, 24'üne terapötik hipotermi yanında intravenöz Epo tedavisi uygulanmıştır. Tüm hastalardan, Epo tedavisi verilmeden önce, yaşamın ilk 24 saatinde ortalama 16.2 saat içinde ve yaşamın beşinci gününde S-100B protein, UCH-L1, Tau protein, NSE, BDNF ve Epo düzeyleri için kan örnekleri alınmıştır. Hastaların beşinci gün BDNF değerleri [388 pg/mL (0,31-1436)] bazal BDNF değerlerinden [80 pg/mL (0,3-1008)] daha yüksek saptanmıştır (p<0,001). Bazal BDNF düzeyleri bakımından sadece hipotermi tedavisi alan grup ile hipotermi+Epo tedavisi alan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p=0,802); beşinci gün BDNF düzeyleri, hipotermi+Epo verilen grupta, sadece terapötik hipotermi uygulanan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,045) [104]. Bu çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi 5. gün BDNF değerleri bazal BDNF değerlerine göre yüksek saptanmıştır. Bazal BDNF değerlerinin daha düşük olmasının nedeni asfiksinin ilk aşamasında BDNF'nin nöroprotektif etkisi nedeniyle beyin dokusu tarafından daha yoğun şekilde tüketilmiş olması olabilir.

Imam ve ark.'nın çalışmasında, HİE grubunun kord kanı ortalama BDNF değeri (1477 $\pm$ 733 pg/mL), kontrol grubunun ortalama kord kanı BDNF değerinden (162,27 $\pm$ 66,271 pg/mL) daha yüksek bulunmuştur (p<0,01). Yine HİE grubunda 3. gün BDNF değerleri, kord kanı değerlerine göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır (p<0,01). Çalışmada sağlıklı kontrollerden birer kez kan alınmıştır [102]. Çalışmamızda kontrol grubu BDNF değerlerinin Imam ve ark.'nın çalışmasındaki sağlıklı kontrollerin kord kanı BDNF değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu farkın, bahsedilen çalışmada kord kanından, çalışmamızda ise yaşamın ilk altı saati içinde alınan kan örneklerinden analiz yapılmış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada vaka grubunun BDNF değerlerinin çalışmamızdan yüksek olduğu görülmüştür. Imam ve ark.'nın çalışmasında ikinci kan örneklerinin sadece

vaka grubunda ve 48-72 saat gibi geniş bir aralıkta alınması, vaka grubuna terapötik hipotermi uygulanmamış olması farklı sonuçları açıklayabilir.

El Shimi ve ark.'nın çalışmasında, pasif hipotermi tedavisi uygulanan HİE grubu ile sağlıklı kontrollerden ilk kan örnekleri çalışmamızda olduğu gibi yaşamın ilk altı saati içinde, ikinci kan örnekleri ise beşinci günde alınmış; asfiksi grubunda her iki kan örneğinde de kontrollere göre daha yüksek BDNF değerleri saptanmıştır [111]. Bahsedilen çalışmada hafif HİE grubunun olmaması, ağır HİE grubunda çalışmamıza göre daha fazla hasta bulunması ve çalışmada terapötik hipotermi değil pasif hipotermi uygulanmış olması farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni olabilir.

Liu ve ark.'nın çalışmasında, HİE ve kontrol grubunda ilk 24 saat içinde, HİE grubundan ayrıca 3. ve 7. günlerde alınan kan örneklerinde BDNF düzeyleri çalışılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HİE grubunda BDNF düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmış ( $p < 0,001$ ). HİE grubunda, 24. saat, 3. gün ve 7. gün örneklerinin tamamı için ortalama BDNF değeri  $1222,27 \pm 473,94$  pg/mL, kontrol grubunda ise  $682,17 \pm 219,07$  pg/mL olarak saptanmıştır. Kan örneklerinin alındığı farklı zaman periyodları göz önünde bulundurularak yapılan analizde ise 24. saat, 3. gün ve 7. gün BDNF değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) [103]. Bahsedilen çalışmada, kontrol ve vaka grubundan ilk kan örneklerinin yaşamın ilk 24 saati içerisinde alınmış olması, ikinci ve üçüncü kan örneklerinin ise üçüncü gün ve yedinci günde sadece vaka grubundan alınmış olması, vaka grubuna terapötik hipotermi uygulanmamış olması, farklı sonuçlar elde etmemizde etken olabilir.

Çalışmamızda, incelenen diğer çalışmalardan farklı olarak BDNF1 değerleri HİE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Genel olarak bakıldığında tezat olarak değerlendirilebilecek bu sonucun çalışma metodlarındaki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgu vaka grubu olgularında asfiksi sonucu BDNF'nin akut dönemde beyin dokusunda yoğun kullanılması sonucu gelişmiş olabilir. BDNF1 değerlerini etkileyebilecek bir diğer faktör, HİE grubundaki tüm olguların kliniğimize başka merkezlerden sevk edilmiş olması ve %87'sine transport sırasında pasif hipotermi uygulanmış olmasıdır. Hastaneye yatışta HİE grubundaki hastaların ortalama vücut ısısı  $35,2 \pm 1,52$  °C olup; hipotermik şartlara yakın olan bu olguların erken dönemde bakılan BDNF1 değerlerinin bu nedenle daha düşük saptanmış olabileceği kanısına varılmıştır. Yine

HİE ve kontrol grupları arasında BDNF3 ve BDNF5 değerleri bakımından fark saptanmaması, HİE grubuna terapötik hipotermi uygulanmış olmasından kaynaklanabilir. Terapötik hipotermi, BDNF düzeylerini, bu molekülün dokulardaki reseptör dağılımlarını ve fonksiyonlarını (TrkB ve p75NTR) değiştirerek azaltıyor olabilir.

Her ne kadar, karşılaştırma yaptığımız çalışmaların büyük bir kısmında BDNF düzeyleri incelenen hastalara terapötik hipotermi uygulanmamış olsa da, hipotermik koşullarda izlenen asfiksi olguları ile yapılan hayvan deneyleri de mevcuttur. Kletkiewicz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, beyin dokusunun prematür yenidoğan insan beyni ile eşdeğer yapıda olduğunu kabul ettikleri sıçanlar kullanılmıştır. Hipotermik şartlarda (33°C) tutulan anoksik bırakılmış (asfiksi yaşatılmış) hayvanların beyinlerinde BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna, 37°C'de ve 39°C'de tutulan asfiktik olgulara göre daha yüksek saptanmıştır [106]. Bu çalışmanın sonuçlarının aksine, hipotermik şartlarda olan HİE olgularında daha yüksek BDNF düzeyleri saptanmamış olmamızın sebebinin, çalışmamızda term olguların serum BDNF düzeylerinin değerlendirilmesi olabileceği düşünülmüştür. BDNF düzeylerini etkileyen mekanizmaların henüz tam aydınlatılmadığı hesaba katıldığında yapılan hayvan deneyleri ile elde edile sonuçların insan çalışmaları ile birebir örtüşmeyeceği akılda tutulmalıdır. Diğer çalışmalarda görüldüğü gibi, asfiksi grubunda kontrollere göre daha yüksek BDNF değerleri saptanamamasının bir diğer nedeni, olgu sayısının ve kan örneği miktarının azlığı olabilir. Ayrıca şunu da belirtmek gerekir ki çalışmamızda alınan kan örneği sayısı ve zamanda dağılımının birebir olduğu bir çalışmaya rastlanmamış olup; saat ve gün bazında ve alım sayısında farklılıklar mevcuttur.

Özellikle 72. saat ve 5. gün BDNF değerlerimizde kontrol grubuna göre anlamlı fark çıkmamasını açıklayabilecek bir diğer etken ise, vaka grubumuzda hayatta kalma oranının incelenen vaka-kontrol çalışmalarına göre daha iyi olmasıdır. Çalışmamızda dokuz olgu Sarnat evre I, 18 olgu evre II ve üç olgu evre III olarak değerlendirilmiş; sadece bir hasta kaybedilmiştir. Asfiksinin beyin üzerindeki sitotoksik ve apoptotik süreçleri üzerindeki etkileri açısından BDNF'nin koruyucu etkisi olduğu ve bu nedenle bu hastalarda düzeyinin arttığı bilinmektedir. BDNF düzeylerini, diğer çalışmalardaki gibi, vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmamış olmamızın bir sebebinin de vaka grubumuzda ağırlıklı olarak hafif ve orta HİE hastaları bulunması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki hafif ve orta-ağır HİE grupları arasında BDNF değerlerini karşılaştırdığımızda, ortalama BDNF1 düzeyi hafif HİE grubunda  $592,22 \pm 33,36$  pg/mL, orta-ağır HİE grubunda  $525,80 \pm 123,4$  pg/mL olarak saptanmıştır. Rakamsal olarak hafif HİE grubunun BDNF1 değeri orta-ağır HİE grubuna göre yüksek olsa da iki grup arasında BDNF1 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,174$ ). Ortalama BDNF3 düzeyi hafif HİE grubunda  $608,22 \pm 48,34$  pg/mL, orta-ağır HİE grubunda  $677 \pm 212,6$  pg/mL olarak bulunmuştur. Yine orta-ağır HİE grubunda ortalama değer rakamsal olarak hafif HİE grubuna göre yüksek görülse de iki grup arasında BDNF3 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,069$ ). BDNF5 düzeylerinin hafif HİE grubundaki ortalama değeri  $605,87 \pm 25,64$  pg/mL, orta-ağır HİE grubundaki ortalama değeri  $612 \pm 34,10$  pg/mL olarak saptandı. Bu iki grup arasında BDNF5 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,722$ ).

Imam ve ark.'nın çalışmasında vakalar hafif HİE, orta HİE, ağır HİE olarak gruplara ayrılıp incelendiğinde kord kanı BDNF ve 3. gün BDNF değerleri bu gruplar için sırasıyla  $900 \pm 190/1520 \pm 454$ ,  $1305 \pm 275/1960 \pm 343$  ve  $2400 \pm 891/2850 \pm 961$  pg/mL olarak bulunmuştur. Bu üç grup arasında kord kanı ve üçüncü gün BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p=0,003$ ,  $p=0,017$ ) [102]. Sarnat evresi farklı olan gruplar arasında, bu çalışmada olduğu gibi, anlamlı fark saptanmamış olmasının nedeni, çalışmamızda terapötik hipotermi uygulanmış olması ve özellikle ağır HİE grubundaki vaka sayısının azlığı olabilir.

Liu ve ark.'nın çalışmasında; HİE'li hastalar hafif ve orta-ağır olarak iki ayrı grup olarak değerlendirilmiş, hafif HİE grubunun (n:16) 24. saat, 3. gün ve 7. gün ortalama BDNF düzeyleri  $991,25 \pm 352,4$  pg/mL,  $993,42 \pm 403,8$  pg/mL,  $909,61 \pm 453,36$  pg/mL olarak saptanmıştır. Orta-ağır HİE grubunun (n:12) zaman sırasıyla ortalama değerleri ise  $1416 \pm 455,15$  pg/mL,  $1244 \pm 466,28$  pg/mL,  $1545$  pg/mL  $\pm 397,77$  olarak saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında, 24. saat ve 7. gün BDNF değerleri orta-ağır HİE grubunda anlamlı daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ,  $p=0,008$ ) [103]. Bu çalışma ile benzer sonuçlar elde etmememizin sebebinin çalışmamızda terapötik hipotermi uygulanmış olması ve farklı zamanlarda kan alınmış olması olduğu düşünülmüştür.

El Shimi ve ark.'nın çalışmasında ağır HİE grubunda orta HİE grubuna göre birinci ve beşinci gün BDNF düzeylerinin ikisi de daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,003$ ,

p=0,009) [111]. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak terapötik hipotermi değil pasif hipotermi uygulanmış olduğu akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda Hafif HİE ve kontrol grubu arasında da BDNF1,3,5 değerleri açısından analiz yapılmıştır. Hafif HİE grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki olgular arasında BDNF1 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmış, hafif HİE grubunun ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p=0,012), BDNF3 ve BDNF5 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,142, p>0,05). Burada hafif HİE grubundaki olguların erken evrede daha düşük BDNF düzeylerine sahip olup, 3. ve 5. günde kontrol grubuna benzer düzeylere sahip olmasının, hafif HİE grubunundan ilk örnekler alındığında bu olguların hipotermik şartlarda olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Liu ve ark.'nın çalışmasında 24. saat 72. saat ve 7. gün BDNF düzeyleri incelenmiş ve bu üç ayrı zamandaki değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) [103]. Massaro ve ark.'nın çalışmasında beşinci gün ortalama BDNF değerleri yaşamın 24. saatinden önce alınan ortalama BDNF değerlerine göre daha yüksek saptanmıştır (p<0,001) [104]. Imam ve ark.'nın çalışmasında asfiksi grubunda 72. saat değerinde doğumdaki BDNF düzeyine göre anlamlı artış saptanmıştır (p<0,001) [102].

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunun BDNF düzeyi değişimleri incelenmiştir. Kontrol grubundaki olguların BDNF5 düzeyleri BDNF1 düzeylerine göre daha düşük saptanmıştır (p=0,002). Vaka grubundaki olguların BDNF3 ve BDNF5 düzeyleri, BDNF1 düzeylerine göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır (p=0,015, p=0,004). Vaka grubundaki BDNF1'den BDNF3'e artışın asfiksinin reperfüzyon hasarı aşamasının 72. saatte görülmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Vaka ve kontrol grubu 5. gün BDNF değerlerinin birbirine yakın olmasının ise vaka grubu olgularının artık normotermik şartlara gelmiş ve asfiksiye bağlı hasarın bu aşamada göreceli azalmış olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda vaka grubundaki olgulara yapılan aEEG ve kranial MRG tetkikleri kaydedilmiştir. aEEG tetkiki vaka grubundaki tüm 30 olguya yapılmış olup, altı olgunun patolojik, 24 olgunun normal saptanmıştır. aEEG tetkiki patolojik olan olgular ile normal olan olguların BDNF1,3,5 düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo XIII). Kranial MRG ise vaka grubunda 20 olguya yapılmış olup, bunların yedisi patolojik, 13'ü normal saptanmıştır. Kranial MRG tetkiki patolojik olan ile normal olan gruplar BDNF1,3,5 düzeyleri açısından karşılaştırılmış, anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo XIII). Erken dönem

prognozu öngörme açısından yapılan bu analizlerde anlamlı veri elde edememizin nedeninin, vaka grubumuzda aEEG ve kranial MRG patolojisi olan olgu sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

El Shimi ve ark.'nın çalışmasındaki pasif hipotermi tedavisi uygulanan asfiksi hastalarının 1. gün Thompson değerleri ortalaması  $14,6\pm 3,5$ , 5. gün Thompson değerleri ortalaması  $13,6\pm 4,27$  saptanmıştır [111].

Çalışmamızda vaka grubundaki olgularda 1. gün Thompson değerleri ortalaması  $7,83\pm 4,82$ , 5.gün Thompson skorlarının ortalaması  $2,82\pm 3,76$  olarak saptanmıştır. Buradan yola çıkarak El Shimi ve ark.'nın [111] çalışma grubuna göre çalışmamızdaki asfiksi hastalarının klinik olarak daha hafif seyrettiği düşünülmüştür. Thompson skorları ile BDNF1,3,5 düzeyleri ilişkisi değerlendirildiğinde, Thompson 1.-5. gün skorları ile BDNF3 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo XI). Bu veri bize terapötik hipotermi uygulanan ve 1-5. günlerde Thompson skoru yüksek saptanan orta ve ağır HİE'li olgularda 3. gün BDNF düzeyinin de yüksek olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle klinik olarak daha ağır seyreden vakaların 3. gün alınan BDNF düzeyleri daha yüksek olacaktır. Bu bilgiler ışığında asfiksiniin reperfüzyon aşamasına denk gelen 3. günde bakılan BDNF düzeylerinin bir biyobelirteç görevi görmesi açısından umut vadettiğini söylemek yanlış olmayacaktır. Klinisyene prognozu öngörme şansı sunması, basit bir test olması BDNF'nin ilk akla gelen avantajlarıdır. Burada tek bir biyobelirteç olarak kullanılmasındansa, BDNF'nin klinik skorlamalar ile beraber kullanılmasının prognozu öngörme açısından etkinliğini değerlendirecek olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **5.1. Sonuç Olarak**

Çalışmamızda, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, yaşamın ilk altı saati içinde alınan BDNF1 değerleri vaka grubunda daha düşük saptanmıştır. Bu bize pasif hipotermi ile sevk edilmiş olan vaka grubu olgularında, hipotermik şartların serumdaki BDNF düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir. Yine bu veriden yola çıkarak asfiksiniin akut safhasında beyinde BDNF düzeylerinin tüketime bağlı olarak düşük saptanabileceği düşünülmüştür.

Orta- ağır HİE grubunun BDNF değerleri ile hafif HİE grubunun değerleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Orta- ağır HİE grubumuzun aynı zamanda terapötik

hipotermi uygulanan vaka grubu, hafif HİE grubunun da terapötik hipotermi uygulanmayan vaka grubu olduğunu düşünürsek, bu bize terapötik hipoterminin BDNF düzeylerindeki artışı bir şekilde modüle ettiğini göstermektedir.

Vaka ve kontrol grubunda zaman ile BDNF düzeylerindeki değişimlerin birbirinden farklı paternde olduğu saptanmıştır. Vaka grubunda 3. gün ve 5. gün BDNF değerleri BDNF1 değerlerine göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Asfiksünün reperfüzyon fazında beynin ikinci bir hasar ile karşı karşıya kaldığını düşünürsek bu artış paterninin beynin bir korunma mekanizması sonucu gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Bu reperfüzyon hasarının olmaması kontrol grubunda BDNF düzeylerindeki düzenli azalma paternini de açıklamaktadır. Kontrol grubunda 5. gün BDNF düzeyleri BDNF1 düzeylerine göre anlamlı daha düşük saptanmıştır. Yine 5. gün yani ısıtma fazı bittiğinde alınan BDNF değerleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı, bu değerlerin birbirine çok yakın olduğunu görülmüştür. Onarım fazı bittiğinde sağlıklı kontroller ile benzer düzeylere gerileyen BDNF değerleri, bize çalışmamızdaki vaka grubu olgularının asfiktik hasar ve onarım sürecinin daha kısa olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca vaka grubunda Thompson skorları ile BDNF3 düzeyleri arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu veri 3. günde bakılacak BDNF değerlerinin hastanın erken dönem prognozu hakkında klinisyene fikir verebileceği, bu anlamda BDNF'nin terapötik hipotermi uygulanan neonatal HİE hastalarında bir biyobelirteç olarak kullanılması yönünden araştırmaların artması gerektiği düşünülmüştür.

## **5.2. Çalışmamızın Dezavantajları**

Çalışmamızın ana dezavantajı vaka ve kontrol olgu sayılarının az olmasıdır. Diğer bir dezavantaj, ağır HİE grubunda olgu sayımızın az olmasıdır. Ek olarak çalışma süremizin kısıtlı olması hem daha az sayıda olgu ile çalışmamıza hem de vaka grubunun prognozunu takip etme şansımızın azalmasına neden olmuştur. Çalışmaya alınmama kriterlerinin geniş tutulması vaka ve kontrol olgu sayımızın azalmasına neden olmuştur.

### 5.3. Çalışmamızın Avantajları

Çalışmanın yöntemi, adjuvan tedaviler ve BDNF dışında kan veya ek tetkik yapılmasını içermediğinden, vaka grubunun klinik takibine müdahale edilmeden, minimal invaziv sayılabilecek bir süreç yürütmemize olanak sağlamıştır.





## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda vaka grubunda kontrol grubuna göre ilk altı saat içinde alınan BDNF değerleri anlamlı daha düşük saptanmıştır. Bu bulgunun asfiksinin akut fazında beyindeki BDNF düzeylerinde tüketime bağlı düşmeden kaynaklandığı düşünülmüştür.

2. Vaka grubu ile kontrol grubunun 3. gün ve 5. gün BDNF değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

3. Orta- ağır HİE grubu ile hafif HİE grubu arasında 0-6. saat, 3. gün ve 5. gün BDNF değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

4. Vaka grubunda 3. gün ve 5. gün BDNF düzeyleri 0-6. saat BDNF düzeylerine göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu farkın 3. gün BDNF örneklerinin asfiksinin reperfüzyon fazına denk gelmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

5. Kontrol grubunda beşinci gün BDNF düzeyleri 0-6. saat BDNF düzeylerine göre anlamlı düşük saptanmıştır.

6. Terapötik hipotermi uygulanan neonatal HİE hastalarında üçüncü gün bakılan BDNF düzeyleri ile Thompson 1-5. gün skorları arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Yani klinik olarak daha ağır seyreden vakaların üçüncü gün alınan BDNF düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

7. Terapötik hipotermi uygulanan neonatal HİE hastaları ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır, yapılan çalışmaların yöntem farklılıkları, çalışmalarını birbirleriyle karşılaştırma fırsatını engellemektedir.

8. BDNF ile ilgili yapılan çalışmalarda şimdiye kadar farklı hasta grupları için farklı sınır değerler elde edilmemiştir, bu durum verileri yorumlamayı zorlaştırmaktadır.

9. Maternal, endojenik veya ekzojenik faktörlerin BDNF düzeyleri ve BDNF'nin dağılımı (beyin dokusu, sistemik dolaşım) üzerine etkileri halen net olarak bilinmemektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

10. BDNF'nin postnatal geçen süre ile değişimi ile ilgili yine az sayıda çalışma bulunmaktadır, bu konuda varılmış net bir sonuca rastlanmamıştır.

11. Öncelikle BDNF normal ve patolojik sınır değerleri, bu değerleri etkileyebilecek faktörler ve vücut kompartmanlarına dağılımı ile ilgili, ardından da farklı

linik düzeylerdeki hastaların BDNF değerleri ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması bu molekölü daha net anlamamız için gereklidir.

12. Terapötik hipotermi uygulanan neonatal HİE hastalarında, üçüncü gün bakılan BDNF düzeyleri hastanın erken dönem prognozu hakkında klinisyene fikir verebilir ve bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.



## 7. ÖZET

### TERAPÖTİK HİPOTERMİ UYGULANAN YENİDOĞANLARDA BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ

**Esma Tuğba Kaşıkçı Mermer, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Aydın, 2020.**

**AMAÇ:** Neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksi nedeniyle oluşan bir beyin hasarıdır. Terapötik hipotermi, standart tedavi protokolleri arasına girmesine rağmen neonatal HİE hala yenidoğan ölümlerinin ve uzun dönem kötü nörolojik prognozun en önemli nedenlerinden olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda neonatal hipoksik iskemik ensefalopatide serum BDNF düzeyini araştırmak, birinci evre HİE hastaları ile terapötik hipotermi uygulanan ikinci ve üçüncü evre HİE hastalarının serum BDNF düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Diğer bir amacımız ise serum BDNF düzeyleri ile olguların günlük klinik ve nörolojik olarak değerlendirildiği Thompson skorlaması arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya 02.08.2018 ve 02.08.2019 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi'nde takip edilen gebelik yaşı 36 hafta ve üstünde olan 30 neonatal HİE hastası ile kontrol grubu olarak Kadın Hastalıkları Servisi'nde anne yanında izlenmekte olan veya yenidoğan polikliniğine başvuran yaşamının 0-5. günündeki benzer özelliklerde ve eşit sayıda sağlıklı term yenidoğanlar alınmıştır. HİE ve kontrol gruplarından yaşamın 0-6. saatinde, 3. günde ve 5. günde serum BDNF düzeyleri için kan örnekleri alınmıştır. Serum örneklerinde BDNF düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS paket programı ile yapılmış olup, analizlerde Student t-testi, Mann Whitney U testi, Pearson testi, Spearman testi, Friedman testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

**BULGULAR:** Yaşamın 0-6. saatinde ortalama BDNF düzeyleri HİE grubunda  $545,73\pm 108,5$  pg/mL, kontrol grubunda  $633,77 \pm 53,61$  pg/mL olarak saptanmış olup, bu değer HİE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). HİE

grubu ile kontrol grubunun 3. gün ve 5. gün BDNF değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,485$ ,  $p=0,657$ ). Orta- ağır HİE grubu ile hafif HİE grubu arasında 0-6. saat, 3. gün ve 5. gün BDNF değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,174$ ,  $p=0,069$ ,  $p=0,722$ ). HİE grubunda 3. gün ve 5. gün BDNF düzeyleri 0-6. saat BDNF düzeylerine göre anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,015$ ,  $p=0,004$ ). Kontrol grubunda beşinci gün BDNF düzeyleri 0-6. saat BDNF düzeylerine göre anlamlı düşük saptanmıştır ( $p=0,002$ ). HİE grubunda Thompson 1-5. gün skorları ile 3. gün BDNF değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**SONUÇ:** Yaşamın ilk altı saati içinde pasif hipotermi uygulanan neonatal HİE hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum BDNF düzeyleri daha düşüktür. Terapötik hipotermi uygulanan neonatal HİE olguları ile sağlıklı kontrollerin üçüncü ve beşinci gün BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Terapötik hipotermi uygulamasının neonatal HİE hastalarında beklenen bu artışı modüle ettiği düşünülmektedir. Sağlıklı kontrollerde beşinci gün BDNF düzeyi yaşamın ilk altı saati içinde bakılan BDNF düzeyine göre düşük iken, terapötik hipotermi uygulanan neonatal HİE hastalarında üçüncü ve beşinci gün BDNF düzeyleri yaşamın ilk altı saati içinde bakılan BDNF düzeyine göre daha yüksek bulunmuştur. Terapötik hipotermi uygulanan neonatal HİE hastalarında üçüncü gün bakılan BDNF düzeyi ile Thompson 1-5. gün skorları arasında pozitif anlamlı ilişki vardır, klinik olarak daha ağır seyreden vakaların üçüncü gün alınan BDNF düzeyleri daha yüksek olacaktır. Bu bulgu BDNF'nin neonatal HİE hastalarında kısa dönem prognozu öngörmede yardımcı olabilecek bir biyobelirteç olarak önemini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Neonatal hipoksik iskemik ensefalopati, terapötik hipotermi, BDNF, Thompson skoru, biyobelirteç

## 8. ABSTRACT

### **BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING THERAPEUTIC HYPOTHERMIA**

**Esma Tuğba Kaşıkçı Mermer, Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases Thesis, Aydın, 2020.**

**AIM:** Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a brain injury caused by perinatal asphyxia. Although therapeutic hypothermia is one of the standard treatment protocols, neonatal HIE is still one of the most important causes of neonatal death and long-term poor neurological prognosis. The aim of this study was to investigate serum BDNF levels in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and to compare serum BDNF levels of first-stage HIE patients and second and third-stage HIE patients undergoing therapeutic hypothermia. Our aim was to evaluate the relationship between serum BDNF levels and the clinical and neurological scoring system, Thompson scoring, in which subjects were evaluated daily.

**MATERIALS AND METHODS:** Thirty neonatal HIE patients with a gestational age of 36 weeks or more followed at Adnan Menderes University Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases, Newborn Unit between 02.08.2018 and 02.08.2019 were included in the study. The control group included the same number of healthy term newborns who were followed at the Obstetrics and Gynecology Department or who presented to the neonatal outpatient clinic during the first five days of life. Blood samples for serum BDNF levels were obtained from the case and control groups within the first six hours of life, on the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days. BDNF levels in serum samples were studied by ELISA method. Statistical analyzes were performed with SPSS package program and Student t-test, Mann Whitney U test, Pearson test, Spearman test, Friedman test were used. Statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

**RESULTS:** The mean BDNF levels measured in the first six hours of life were  $545.73 \pm 108.5$  pg / mL in the case group and  $633.77 \pm 53.61$  pg / mL in the control group,

and this value was found to be significantly lower in the case group than in the control group ( $p < 0.001$ ). No statistically significant difference was found between the BDNF values of the case group and control group on the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day ( $p = 0.485$ ,  $p = 0.657$ ). There was no statistically significant difference between the moderate-severe HIE group and the mild HIE group in terms of BDNF values measured in the first six hours of life and on the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days ( $p = 0.174$ ,  $p = 0.069$ ,  $p = 0.722$ ). BDNF levels on day 3 and day 5 were significantly higher in the case group compared to BDNF levels in the first six hours of life ( $p = 0.015$ ,  $p = 0.004$ ). In the control group, BDNF levels on the fifth day were significantly lower than the BDNF levels measured in the first six hours of life ( $p = 0.002$ ). In the case group, a significant positive correlation was found between the Thompson scores measured on the first five days of life and BDNF values measured on the third day ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Serum BDNF levels are lower in neonatal HIE patients who underwent passive hypothermia in the first six hours of life compared to healthy controls. There was no significant difference between BDNF levels on the third and fifth days of neonatal HIE cases treated with therapeutic hypothermia and healthy controls. Therapeutic hypothermia is thought to modulate this expected increase in neonatal HIE patients. In healthy controls, BDNF levels on the fifth day were lower than BDNF levels measured in the first six hours of life, whereas BDNF levels on the third and fifth days were higher in the neonatal HIE patients undergoing therapeutic hypothermia than in the first six hours of life. There is a positive correlation between BDNF levels on the third day and Thompson scores in the first five days in patients with neonatal HIE who underwent therapeutic hypothermia. BDNF levels taken on the third day will be higher in clinically more severe cases. This finding demonstrates the importance of BDNF as a biomarker that can help predict short-term prognosis in neonatal HIE patients.

**Key words:** Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, BDNF, Thompson score, biomarker

## KAYNAKLAR

1. Gieron-Korthals M, Colon J, Hypoxic-ischemic encephalopathy in infants: new challenges. *Fetal Pediatr Pathol* 2005; 24(2): 105-20.
2. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BioMed Research International* 2010; 45-60.
3. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86(6): 329-38.
4. Lang TR, Hartman TK, Hintz SR, Colby CE. Hypothermia for the treatment of neonatal ischemic encephalopathy: is the genie out of the bottle? *Am J Perinatol* 2007; 24(1): 27-31.
5. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1) Cd003311.
6. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1574-84.
7. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460): 663-70.

8. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci* 2001; 21(12): 4249-58.
9. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86(7): 757-61.
10. Rivkin MJ, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. *Semin Neurol* 1993; 13(1): 30-9.
11. Low JA. Metabolic acidosis and fetal reserve. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10(2): 211-24.
12. Hill A, Volpe JJ. Perinatal asphyxia: clinical aspects. *Clin Perinatol* 1989; 16(2): 435-57.
13. Tan S, Wu Y. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-neonatal-encephalopathy>, 05.12.2019.
14. 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.
15. Wintermark P, Boyd T, Gregas MC, Labrecque M, Hansen A. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(6): 579.e1-9.
16. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Ensefalopati Rehberi. *Türk Pediatri Arşivi* 2018; 53(Supp: 1): 32-44.



17. Greenwald BM, Ghajar J, Notterman DA. Critical care of children with acute brain injury. *Adv Pediatr* 1995; 42: 47-89.
18. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7(1): 56-64.
19. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001; 21(4): 1302-12.
20. Kusaka T, Matsuura S, Fujikawa Y, Okubo K, Kawada K, Namba M, Okada H, Imai T, Isobe K, Itoh S. Relationship between cerebral interstitial levels of amino acids and phosphorylation potential during secondary energy failure in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr Res* 2004; 55(2): 273-9.
21. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 49(6): 735-41.
22. Vannucci RC, Towfighi J, Vannucci SJ. Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(10): 1090-7.
23. Barks JD, Silverstein FS. Excitatory amino acids contribute to the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Pathol* 1992; 2(3): 235-43.
24. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2018; 24(1, Child Neurology): 57-71.
25. Naeye R. Do we need post-mortem examinations of perinatal deaths? *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1996; 10(1): 106-107.
26. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33(10): 696-705.

27. Wigglesworth J. Current problems in brain pathology in the perinatal period. *Perinatal Brain Lesions (Contemporary Issues in Fetal and Neonatal Medicine, vol 5)*. Blackwell, Boston 1989; 1-23.
28. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, Nguyen S, Wusthoff CJ, Clancy RR. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28(6): 611-7.
29. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2097-101.
30. 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): F187-91.
31. Hellström-Westas L, De Vries LS, Rosén I. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. London: CRC Press, 2008: 97-8.
32. Wu Y. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy>, 06.12.2019.
33. Chau V, Poskitt KJ, Miller SP. Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009; 40(3): 181-8.
34. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, Cowan FM. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121(5): 906-14.

35. Lv H, Wang Q, Wu S, Yang L, Ren P, Yang Y, Gao J, Li L. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 282-97.
36. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2016.
37. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20(2): 87-96.
38. Kobayashi M, Godin D, Nadeau R. Sinus node responses to perfusion pressure changes, ischaemia and hypothermia in the isolated blood-perfused dog atrium. *Cardiovasc Res* 1985; 19(1): 20-6.
39. Cavallaro G, Filippi L, Raffaelli G, Cristofori G, Schena F, Agazzani E, Amodeo I, Griggio A, Boccacci S, Fiorini P, Mosca F. Heart Rate and Arterial Pressure Changes during Whole-Body Deep Hypothermia. *ISRN Pediatr* 2013; 2013: 140213.
40. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic–ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106(1): 92-99.
41. Battin MR, Thoresen M, Robinson E, Polin RA, Edwards AD, Gunn AJ. Does head cooling with mild systemic hypothermia affect requirement for blood pressure support? *Pediatrics* 2009; 123(3): 1031-6.
42. Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 2005; 31(1): 24-7.
43. Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008; 35(4): 749-63.

44. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol* 2011; 31(6): 377-86.
45. Ohri SK, Bowles CW, Mathie RT, Lawrence DR, Keogh BE, Taylor KM. Effect of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(1): 163-70.
46. Powell RW, Dyess DL, Collins JN, Roberts WS, Tacchi EJ, Swafford ANJr, Ferrara JJ, Ardell JL. Regional blood flow response to hypothermia in premature, newborn, and neonatal piglets. *J Pediatr Surg* 1999; 34(1): 193-8.
47. Cotten CM, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2010; 5(2): 227-239.
48. 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.
49. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, Cooper CE, Brown GC, Edwards AD, Wyatt JS. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995; 37(5): 667-70
50. Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, Kumar P, Polin RA, Tan RC, Wang KS. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014; 133(6): 1146-50.
51. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5): 270-5.
52. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5): 238-46.

53. Deinhardt K, Chao MV. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology* 2014; 76 Pt C: 603-9.
54. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237(4819): 1154-62.
55. Lindsay RM, Thoenen H, Barde YA. Placode and neural crest-derived sensory neurons are responsive at early developmental stages to brain-derived neurotrophic factor. *Dev Biol* 1985; 112(2): 319-28.
56. Chen A, Xiong LJ, Tong Y, Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed Rep* 2013; 1(2): 167-176.
57. Chao MV, Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. *Neuron* 2002; 33(1): 9-12.
58. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1990; 10(11): 3469-78.
59. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfeld R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 1999; 189(5): 865-70.
60. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *Embo j* 1990; 9(8): 2459-64.
61. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem* 2001; 276(16): 12660-6.

62. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci* 2010; 3: 178-83.
63. Dekkers MP, Nikolettou V, Barde YA. Cell biology in neuroscience: Death of developing neurons: new insights and implications for connectivity. *J Cell Biol* 2013; 203(3): 385-93.
64. Teng KK, Felice S, Kim T, Hempstead BL. Understanding proneurotrophin actions: Recent advances and challenges. *Dev Neurobiol* 2010; 70(5): 350-9.
65. Barbacid M. The Trk family of neurotrophin receptors. *J Neurobiol* 1994; 25(11): 1386-403.
66. Dechant G, Barde YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci* 2002; 5(11): 1131-6.
67. Lee FS, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors in the absence of neurotrophins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(6): 3555-60.
68. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 2014; 76 Pt C: 639-56.
69. Jeon SJ, Rhee SY, Seo JE, Bak HR, Lee SH, Ryu JH, Cheong JH, Shin CY, Kim GH, Lee YS, Ko KH. Oroxylin A increases BDNF production by activation of MAPK-CREB pathway in rat primary cortical neuronal culture. *Neurosci Res* 2011; 69(3): 214-22.
70. Nawa H, Carnahan J, Gall C. BDNF protein measured by a novel enzyme immunoassay in normal brain and after seizure: partial disagreement with mRNA levels. *Eur J Neurosci* 1995; 7(7): 1527-35.

71. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50(4): 260-5.
72. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005; 26(1): 115-23.
73. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon NN. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002; 87(4): 728-34.
74. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002; 328(3): 261-4.
75. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry J-M, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological psychiatry* 2005; 57(9): 1068-1072.
76. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci* 2009; 29(41): 12764-7.
77. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(2): 167-73.
78. Zhang J, Yu Z, Yu Z, Yang Z, Zhao H, Liu L, Zhao J. rAAV-mediated delivery of brain-derived neurotrophic factor promotes neurite outgrowth and protects neurodegeneration in focal ischemic model. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4(5): 496-504.

79. Liu Z, Ma D, Feng G, Ma Y, Hu H. Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007; 27(3): 233-6.
80. Jiang Y, Wei N, Lu T, Zhu J, Xu G, Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience* 2011; 172: 398-405.
81. Akaike A, Katsuki H, Kume T, Maeda T. Reactive oxygen species in NMDA receptor-mediated glutamate neurotoxicity. *Parkinsonism Relat Disord* 1999; 5(4): 203-7.
82. Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD, Katz LC. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron* 1999; 23(2): 353-64.
83. Schabitz WR, Berger C, Kollmar R, Seitz M, Tanay E, Kiessling M, Schwab S, Sommer C. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke* 2004; 35(4): 992-7.
84. Husson I, Rangon CM, Lelievre V, Bemelmans AP, Sachs P, Mallet J, Kosofsky BE, Gressens P. BDNF-induced white matter neuroprotection and stage-dependent neuronal survival following a neonatal excitotoxic challenge. *Cereb Cortex* 2005; 15(3): 250-61.
85. Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends Neurosci* 2001; 24(1): 47-53.
86. Griesbach GS, Hovda DA, Gomez-Pinilla F. Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain Res* 2009; 1288: 105-15.



87. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, Izquierdo I, Medina JH. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(7): 2711-6.
88. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological psychiatry* 2003; 54(1): 70-75.
89. Mai L, Jope RS, Li X. BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3beta and mood stabilizing agents. *J Neurochem* 2002; 82(1): 75-83.
90. Holsinger RM, Schnarr J, Henry P, Castelo VT, Fahnstock M. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 76(2): 347-54.
91. Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donnan GA. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol* 2000; 166(1): 127-35.
92. Zuccato C, Marullo M, Conforti P, MacDonald ME, Tartari M, Cattaneo E. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. *Brain pathology* 2008; 18(2): 225-238.
93. Nishio T, Sunohara N, Furukawa S. Neutrophin switching in spinal motoneurons of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport* 1998; 9(7): 1661-5.
94. Massaro AN, Chang T, Baumgart S, McCarter R, Nelson KB, Glass P. Biomarkers S100B and neuron-specific enolase predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(7): 615-22.

95. Roka A, Kelen D, Halasz J, Beko G, Azzopardi D, Szabo M. Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 2012; 101(3): 319-23.
96. Douglas-Escobar MV, Heaton SC, Bennett J, Young LJ, Glushakova O, Xu X, Barbeau DY, Rossignol C, Miller C, Old Crow AM, Hayes RL, Weiss MD. UCH-L1 and GFAP Serum Levels in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Single Center Pilot Study. *Front Neurol* 2014; 5: 273.
97. Thorngren-Jerneck K, Alling C, Herbst A, Amer-Wahlin I, Marsal K. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2004; 55(3): 406-12.
98. Ennen CS, Huisman TA, Savage WJ, Northington FJ, Jennings JM, Everett AD, Graham EM. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling. *Am J Obstet Gynecol* 2011. 205(3): 251.e1-7.
99. Takahashi K, Hasegawa S, Maeba S, Fukunaga S, Motoyama M, Hamano H, Ichiyama T. Serum tau protein level serves as a predictive factor for neurological prognosis in neonatal asphyxia. *Brain Dev* 2014; 36(8): 670-5.
100. Diaz J, Abiola S, Kim N, Avaritt O, Flock D, Yu J, Northington FJ, Chavez-Valdez R. Therapeutic Hypothermia Provides Variable Protection against Behavioral Deficits after Neonatal Hypoxia-Ischemia: A Potential Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Dev Neurosci* 2017; 39(1-4): 257-272.
101. Chouthai NS, Sampers J, Desai N, Smith GM. Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestational ages and clinical conditions. *Pediatr Res* 2003; 53(6): 965-9.

102. Imam SS, Gad GI, Atef SH, Shawky MA. Cord blood brain derived neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in fullterm newborns with perinatal asphyxia. *Pak J Biol Sci* 2009; 12(23): 1498-504.
103. Liu F, Yang S, Du Z, Guo Z. Dynamic changes of cerebral-specific proteins in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cell Biochem Biophys* 2013; 66(2): 389-96.
104. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, Chang T, Mayock DE, Mulkey SB, Van Meurs K, Juul S. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr* 2018; 194: 67-75.e1.
105. Sukhanova IA, Sebentsova EA, Khukhareva DD, Manchenko DM, Glazova NY, Vishnyakova PA, Inozemtseva LS, Dolotov OV, Vysokikh MY, Levitskaya NG. Gender-dependent changes in physical development, BDNF content and GSH redox system in a model of acute neonatal hypoxia in rats. *Behav Brain Res* 2018; 350: 87-98.
106. Kletkiewicz H, Rogalska J. Decreased body temperature during anoxia affects the endogenous BDNF level in tertiary phase of injury. *Neurosci Lett* 2019; 711: 134413.
107. Barnabe-Heider F, Miller FD. Endogenously produced neurotrophins regulate survival and differentiation of cortical progenitors via distinct signaling pathways. *J Neurosci* 2003; 23(12): 5149-60.
108. Walton M, Henderson C, Mason-Parker S, Lawlor P, Abraham WC, Bilkey D, Dragunow M. Immediate early gene transcription and synaptic modulation. *J Neurosci Res* 1999; 58(1): 96-106.
109. Han BH, Holtzman DM. BDNF protects the neonatal brain from hypoxic-ischemic injury in vivo via the ERK pathway. *J Neurosci* 2000; 20(15): 5775-81.

110. Flock A, Weber SK, Ferrari N, Fietz C, Graf C, Fimmers R, Gembruch U, Merz WM. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 191-7.
111. El Shimi MS, Awad HA, Hassanein SM, Gad GI, Imam SS, Shaaban HA, El Maraghy MO. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(13): 1295-300.



# EKLER

## Ek 1. Etik Kurul Onam Formu



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04  
Konu : Kararlar

Sayın Doç.Dr. Abdullah Barış AKCAN  
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.08.2018 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 27 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

**e-İmzadır**

Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK  
Kurul Başkanı

### KARAR 27

**Protokol No** : 2018/1441  
**Sorumlu Yürütücü** : Doç.Dr. Abdullah Barış AKCAN  
Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Abdullah Barış AKCAN'ın "Terapötik hipotermi uygulanan yenidoğanlarda beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri" başlıklı klinik araştırmasının 05.07.2018 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştı. 12.07.2018 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüldü.

Sonuçta, klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BG-OF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar

### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Oksijensiz kalma nedeniyle gelişen beyin hasarı, yeni doğan ölümlerinin, gelişmekte olan beyin dokusunda zedelenme sonucu oluşan duruş, hareket bozukluğu ve zeka geriliklerinin en önemli nedenlerinden biridir. Yenidoğan döneminde bu durum, bilinç bozukluğu veya nöbetler, solunum sıkıntısı ve sinir sistemi ile ilgili bulgulara neden olabilir. Doğumda oksijensiz kalan bebeğin sinir sistemi gelişiminin olumsuz yönde etkilenebileceği bilinmektedir. Gerekli kriterleri karşılayan hastalara beyinlerinde olası zararları önlemek amacıyla soğutma tedavisi uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, bebeğinizin beyninin oksijensiz kalma durumundan ne kadar etkilendiğini ve bundan sonraki yaşamında sinir sistemi gelişiminin nasıl olacağını tahmin edebilmek için kanda beyinden üretilen ve sinir sistemi gelişimi üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülen bir maddenin düzeyini ölçmektir. Yine bu çalışmada soğutma tedavisi uygulanan veya uygulanmayan beyni çeşitli derecelerde oksijensizlikten etkilenmiş hastalarda bahsedilen maddenin düzeylerinin araştırılması planlanmaktadır.

### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bir senelik çalışma süresi boyunca ADÜ Uygulama Araştırma Hastanesi'nde doğan veya başka sağlık kuruluşundan doğumda beyinin oksijensiz kalması nedeniyle sevk ile kabul edilen, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan ve soğutma tedavisi uygulanan veya uygulanmayan, zamanında doğmuş yeni doğanlar ve kontrol gurubu olarak ADÜ Uygulama Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Servisi'nde anne yanında izlenmekte olan

veya Yenidoğan Polikliniğine başvuran yaşamının 0-5. günündeki, sağlıklı zamanında doğmuş yeni doğanlar çalışmaya dahil edilecektir.

### **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Bebeğiniz beyin oksijensiz kalması halinde nasıl tedavi ediliyor ise öyle tedavi edilecektir (gerekirse soğutma tedavisi gibi). Bebeğinizden tedavisi için alınması gereken kanlar alınırken ek olarak 4 ml (yarım tatlı kaşığı) kan alınacaktır. Çalışma için bebeğinize ek olarak başka hiçbir girişim-tedavi uygulanmayacaktır.

Sağlıklı kontrol grubunda ise çalışmada bebeğinizden sadece başka bir amaç ile kan örnekleri alındığı sırada ilave olarak 4 ml (yarım tatlı kaşığı) kan alınacaktır. Yani çalışma için bebeğinize ayrıca girişim yapılmayacaktır.

Hastanemize başvurunuz sonrasında bilgi onam formu imzalatıldıktan sonra bebeğiniz muayene edilecek ve çalışma için gerekli olan tıbbi bilgileri kaydedilecektir. Hastadan yaşamın ilk altı saati içinde ve yaşamın 72. saatinde ve 5. gününde kan örnekleri alınacaktır. Kan örnekleri tetkik amacıyla laboratuvara gönderilecektir. Tetkiklerinizde saptanan anormal bulgular tarafımızca bildirilecektir.

### **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Hastayla ilgili doğru beyanda bulunma, doğum bilgileri ve tıbbi özgeçmiş bilgilerinin doğru ve eksiksiz beyan edilmesi, fizik muayenenin tam olarak uygulanması gerekmektedir.

Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetisine sahiptir.

Bunun dışında araştırma ile ilgili olarak sizin herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Bir senelik çalışma süresi boyunca ADÜ Uygulama Araştırma Hastanesi'nde doğan veya başka sağlık kuruluşundan sevk ile kabul edilen, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'neyatırılan, çalışma şartlarını karşılayan hastalar ve kontrol grubu olarak ADÜ

Uygulama Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Servisi'nde anne yanında izlenmekte olan veya Yenidoğan Polikliniğine başvuran hayatın 0-5. Günündeki, başka bir nedenle kan alınacak olan zamanında doğmuş sağlıklı tüm yenidoğanlar çalışmaya dahil edilecektir.

### **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaşamın ilk altı saatindeki görüşmede muayene ve kan alma işlemi için 15 dakika, yaşamın 72. saatindeki görüşmede muayene ve kan alma işlemi 15 dakika, yaşamın 5. günündeki görüşmede muayene ve kan alma işlemi 15 dakika olarak belirlenmiştir.

### **ÇALIşMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada bebeğiniz için tetkik edilen kan sonuçları gözlenecektir. Elde edilecek sonuçların yorumlanması ile zor doğumlarda beynin ne kadar etkilendiği tahmin edilmeye çalışılacaktır. Ayrıca bu hastalığın seyrini belirlemeye yönelik bulunan sonuçlar başka insanların yararına olabilecektir.

### **ÇALIşMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Çalışmaya katılmanız durumunda yapılacak tek işlem bebeğinizden kan tahlili alınmasıdır. Bu araştırmada sadece ilave 4 ml kan alımı uygulanacaktır. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etkiler arasında ciddi bir etki bulunmamaktadır.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde iltihap ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

### **KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI**

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.



## **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ya da besin yoktur.

## **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Çalışmaya uyum gösterilmemesi, çalışmayı kabul edip tetkik yapılmasının istememesi durumunda doktorunuz sizi çalışmadan çıkarabilir.

## **DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Bu çalışmada çocuğunuza ek bir tedavi uygulanmayacaktır.

## **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

## **YENİ BULGULAR**

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

## **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığımızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05054500181 no.lu telefondan Dr. Esmâ Tuğba Kaşıkçı Mermer' e başvurabilirsiniz.

## **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDİR?**

Çalışmayı destekleyen kurum BAP'tır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDİR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla

anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

**Ek 3. Hasta Bilgi Formu**

EK-3 DOĞUM ÖYKÜSÜ VE TIBBİ SOYGEMİŞ BİLGİ FORMU, LABORATUVAR FORMU

**DOĞUM BİLGİLERİ**

HASTA ADI SOYADI:

CİNSİYETİ:

DOĞUM TARİHİ VE SAATİ:

DOĞUM YERİ:

YDYBÜ NE YATIŞ TARİH VE SAATİ:

GEBELİK HAFTASI:

DOĞUM ŞEKLİ:

PREZANTASYON:

ANESTEZİ ŞEKLİ:

TRAVAY SÜRESİ:

DOĞUM KİLOSU:

APGAR SKORU: 1. DK:

5.DK:

10. DK:

DOĞUM SALONDA UYGULANAN DİĞER RESUSİTASYONLAR:

Aspirasyon +/-

taktil uyarı +/-

oksijen +/-

PBV +/-

kalp

masajı +/-

entübasyon +/-

ilaç +/-

RESUSİTASYON SÜRESİ:

TRANSPORT ŞEKLİ: pasif soğutma ile/ önceden ısıtılmış transport küvöz ile

**SOYGEMİŞ BİLGİLERİ**

ANNE ADI SOYADI:

ANNE YAŞI:

OBSTETRİK ÖYKÜSÜ: G P A K Y

BABA ADI SOYADI:

BABA YAŞI:

ANNE KAN GRUBU:

BABA KAN GRUBU:

ANNENİN HASTALIKLARI:

BABANIN HASTALIKLARI:

GEBELİKTE UYGULANAN İLAÇ TEDAVİLERİ:

KARDEŞ SAYISI:

YDYBU LAB VERİLERİ:

Ek 4. Fizik Muayene Formu

EK-4 FİZİK MUAYENE FORMU

HASTA ADI SOYADI:

GENEL DURUM: kötü/orta/iyi

BAŞ, BOYUN:

SOLUNUM SİSTEMİ:

KVS:

BATIN:

KAS İSKELET SİSTEMİ:

NÖROLOJİK MUAYENE:

Bilinç: normal, hiperalert / letarjik, azalmış aktivite/ stupor, koma

Postür: hareketli/ distalfleksiyon, tam ekstensiyon veya kurbağa pozisyonu / deserebre

Tonus : normal / hipotonik, gevşek, lokal veya genel / bütünüyle gevşek, hipotonik

Emme: aktif/ zayıf/ tamamen yok

Moro refleksi: normal/ yetersiz/ tamamen yok

Pupiller: normal, ışığa yanıt+/ <3 mm ışığa yanıt+/ fiks dilate ışığa yanıt yok

Kalp hızı:>100/dk/ <100/dk / bradikardik, değişken hız paterni

Solunum: düzenli spontan/ düzensiz periodik solunum/ apneik, ventilasyon ihtiyacı

Ek 5. Olgu Rapor Formu

Terapötik Hipotermi UygulananYenidoğanlarda Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeyleri

OLGU RAPOR FORMU

Adı Soyadı:	Doğum Yeri:
Doğum Tarihi:	Doğum Şekli: C/S ( ) NSVD ( ) Doğum Kilosu:
Doğum Haftası: SAT: USG:	Cinsiyet:
Adres ve Telefon	Akrabalık:
YDYBU Yatış Tarih ve Saati: Travay Süresi:	Anestezi Şekli: Prezentasyon:
Transport Şekli: Pasif soğutma: Normal:	
Soygeçmiş Bilgileri:	
Gebelikte İlaç: Sigara: Alkol: X-ray maruziyeti:	
Resusitasyon: Süresi: Aspirasyon +/- taktil uyarı +/- oksijen +/- PBV +/- kalp masajı +/- entübasyon +/- ilaç +/-	

Başvuruda Fizik Muayene:

Ağırlık: Boy: Baş çevresi:

APGAR skoru 1.dakika: 5. dk: 10.dk:

FM:

Nörolojik Muayene:

İlk gün laboratuvar:

BDNF: < 6 saat: 72.saat: 5.gün:

Sarnat:

Thompson Skoru: 1-5. Gün

Ek not:

**Ek 6.** Sarnat evrelemesi formu

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

Ek 7. Thompson skorlaması formu

**Thompson Skoru**

<b>Belirti</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Tonus</b>	normal	hipertonik	hipotonik	flask
<b>Bilinç</b>	normal	hiperalert	letarjik	komatöz
<b>Nöbet</b>	yok	< 3 günde	> 2 günde	
<b>Postür</b>	normal	kortikal yumruk, çevirme	distal fleksiyon	deserebre
<b>Moro</b>	normal	parsiyel	yok	
<b>Yakalama</b>	normal	az	yok	
<b>Emme</b>	normal	az	yok	
<b>Solunum</b>	normal	hiperventilasyon	apne	solunum desteği
<b>Fontanel</b>	normal	gergin	bombe	

<b>Tarih</b>							
<b>Saat</b>							
<b>Tonus</b>							
<b>Bilinç</b>							
<b>Nöbet</b>							
<b>Postür</b>							
<b>Moro</b>							
<b>Yakalama</b>							
<b>Emme</b>							
<b>Solunum</b>							
<b>Fontanel</b>							
<b>TOTAL</b>							