

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

**YENİDOĞAN ASFİKSİ TANISIYLA TERAPÖTİK HİPOTERMİ  
TEDAVİSİNİ ALAN BEBEKLERİN DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLERİ, MRG BULGULARI VE aEEG BULGULARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Halil ASLAN**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ**

**ŞANLIURFA**  
**2020**

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

**YENİDOĞAN ASFİKSİ TANISIYLA TERAPÖTİK HİPOTERMİ  
TEDAVİSİNİ ALAN BEBEKLERİN DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLERİ, MRG BULGULARI VE aEEG BULGULARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Halil ASLAN**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından ..... tarih ve .....protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

**ŞANLIURFA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ'e,

Tez konusu seçiminde bana yardımcı olan ve yenidoğan konusunda bilgi ve tecrübesini aktarmaktan geri durmayan Dr. Öğr. Üyesi Özkan İLHAN'a

Radyolojik verilerin toplanması ve değerlendirilmesinde yoğun destek gördüğüm Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim dalında görev yapan Doç.Dr. Abdürrahim DUSAK ve Arş.Gör.Dr. Atakan KIRTEKE'ye

Tez çalışmamın yazım ve düzenlenme süresince büyük bir sabırla bana destek olan sevgili eşime,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük katkıları olan, bilimsel ve klinik deneyimleri ile her zaman yol gösteren başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli tüm öğretim üyelerimize ve uzmanlarımıza,

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Halil ASLAN**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Neonatal Ensefalopati	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. İnsidans	4
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.4.1. Normal Fetal Dolaşım	6
2.1.4.2. Neonatal Dönem ve Doğum Eyleminde Dolaşımsal Değişiklikler	6
2.1.4.3. Perinatal Asfiksi Nedenleri	7
2.1.4.4. Asfiksiye Karşı Oluşan Adaptif Mekanizmalar	8
2.1.4.5. Bozulmuş Gaz Değişimi ve Asidoz	10
2.1.4.6. Asfiksi Sonrası Nöronal Hücre Ölümü	12
2.1.4.7. Asfiksi Sonrası Patolojik Beyin Hasarı	13
2.1.4.8. Asfiksinin Başlangıç Zamanı ve Süresi	14
2.1.5. Klinik	15
2.1.5.1. Santral Sinir Sistemini İlgilendiren Klinik Bulgular	15
2.1.5.2. Santral Sinir Sistemi Dışındaki Klinik Bulgular	16
2.1.6. Tanı	16
2.1.6.1. Maternal Göstergeler	17
2.1.6.2. Neonatal Göstergeler	18
2.1.7. Neonatal Ensefalopati Evrelendirmesi	20
2.1.8. Tedavi ve Yaklaşım	23

2.1.8.1. Peripartum Hipoksik-İskemik Hasarın Önlenmesi	24
2.1.8.2. Peripartum Hipoksik-İskemik Hasarın Tanınması	24
2.1.8.3. Sistemik Fizyolojinin Stabilizasyonu	24
2.1.8.4. Nöbetlerin Kontrolü	26
2.1.8.5. Nöroprotektif Müdahaleler	27
2.1.8.6. Potansiyel Tedaviler	34
3. MATERYAL-METOD	35
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER	65
<b>Ek-1:</b> Etik Kurul Kararı	65
<b>Ek-2:</b> Turnittin Orjinallik Raporu	66

<b>Tablo-1:</b> Plasental oksijen transferini belirleyen temel faktörler	10
<b>Tablo-2:</b> Modifiye Sarnat skorlaması	20
<b>Tablo-3:</b> Thompson skorlama sistemi	22
<b>Tablo-4:</b> Amplitüd entegre EEG patern sınıflaması	37
<b>Tablo-5:</b> Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	39
<b>Tablo-6:</b> Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (pH, BA, aEEG, MRG)	41
<b>Tablo-7:</b> Amplitüd entegre EEG sonuçlarına Göre pH ve BA ölçümlerinin değerlendirilmesi	43
<b>Tablo-8:</b> MRG bulgularına göre pH ve BA ölçümlerinin değerlendirilmesi	44
<b>Tablo-9:</b> Amplitüd entegre EEG sonuçlarına göre tedaviye başlama zamanlarının Değerlendirilmesi	45
<b>Tablo-10:</b> MRG bulgularına göre tedaviye başlama zamanlarının değerlendirilmesi	46

Şekil-1: Hafif, Orta ve Ağır MR Görüntüleri

38



**Grafik-1:** MRG günlerine göre dağılımı

41

**Grafik-2:** Amplitüd entegre EEG dağılımı

42





## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ACOG</b>	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
<b>ADC</b>	: Apparent Diffusion Coefficient
<b>aEEG</b>	: Amplitüd Entegre Elektroensefalografi
<b>APGAR</b>	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BA</b>	: Baz Açığı
<b>cEEG</b>	: Konvansiyonel Elektroensefalografi
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>CPR</b>	: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
<b>CS</b>	: Sezaryen
<b>DİC</b>	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
<b>DTI</b>	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
<b>DWI</b>	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>EPO</b>	: Eritropoietin
<b>FKH</b>	: Fetal Kalp Hızı
<b>HbF</b>	: Fetal Hemoglobin
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>HİE</b>	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
<b>IGF-1</b>	: İnsuline Benzer Büyüme Faktörü-1
<b>IUGR</b>	: İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>İVK</b>	: İntraventriküler Kanama
<b>KCFT</b>	: Karaciğer Fonksiyon Testi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NE</b>	: Neonatal Ensefalopati
<b>NEK</b>	: Nekrotizan Enterokolit
<b>NSVY</b>	: Normal Spontan Vajinal Yol
<b>PA</b>	: Perinatal Asfiksi
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
<b>PDA</b>	: Patent Duktus Arteriosus
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Oksijen Basıncı

**PPHT** : Persistan Pulmoner Hipertansiyonu  
**SSS** : Santral Sinir Sistemi  
**TH** : Terapötik Hipotermi



## ÖZET

### Yenidoğan Asfiksi Tanısıyla Terapötik Hipotermi Tedavisini Alan Bebeklerin Demografik Özellikleri, MRG Bulguları ve aEEG Bulgularının Retrospektif Olarak Araştırılması

Dr. Halil ASLAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Giriş:** Asfiksi, düşük plasental gaz değişimi veya doğum sonrası olaylar nedeniyle bozulmuş pulmoner ventilasyondan kaynaklanan, arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidoz nedeniyle oluşur. Etkilenmiş olan orta ve ağır asfiktik bebeklerin yaklaşık 1/3' ü yenidoğan döneminde yaşamlarını yitirmekte ve geriye kalanların büyük bölümünde de kalıcı nörolojik sekel gelişmektedir.

**Amaç:** Bu çalışmada orta-ağır neonatal ensefalopati (NE) tanısı ile yatırılan ve terapötik hipotermi (TH) tedavisi uygulanan hastaların demografik özellikleri, pH, baz açığı (BA) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG) bulgularının incelenmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya yenidoğan yoğun bakım kliniğinde perinatal asfiksi tanısı ile takip ve tedavi edilen 80 olgu dâhil edildi. Kan gazı analizi, umbilikal arterden heparinle yıkanmış enjektöre iki ml fetal kan örneği alınarak yapıldı. Hastaların beyinsel aktivitesi 80 saat süreyle Olympic CFM Brainz Monitor model amplitüd entegre EEG (aEEG) cihazı ile kaydedildi. Hastaların kranial MRG ilk 7 gün içerisinde ve sonrasında olmak üzere iki gruba ayrılarak kaydedildi. Olguların MRG bulguları hafif, orta ve ağır diye üç gruba ayrılarak incelendi. Veriler NCCS programında analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan olguların %18,8'inde akraba evliliği mevcuttu. Çalışmamızda olguların gebelik sayıları 1 ile 13 arasındaydı. Olguların %42,5'inin gebeliği takipli idi. Olguların %71,3'ü vajinal yolla doğarken %28,7'si sezaryen ile doğmuştur. Bebeklerin %36,3'ü kız, %63,7'si

erkek cinsiyetteydi. Olguların gestasyon haftaları 35 ile 42 hafta arasında olup, ortalama  $38,01 \pm 1,27$  idi. Bebeklerin doğum ağırlıkları 2110 ile 4500 gram arasında olup, ortalama  $3193,56 \pm 467$  gram olarak saptandı. Bebeklerin 10. dk apgar skorları 0 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama  $3,99 \pm 1,55$  idi. Olguların pH değerleri 6,30 ile 7,21 arasında değişmekte olup, ortalama  $6,90 \pm 0,14$  idi. Çalışmaya katılan olguların BA ölçümleri -40 ile -11,6 arasında olup, ortalama  $-19,88 \pm 4,98$  idi. Olguların %76,3'ünün Sarnat evrelemesine göre evre 2 olduğu, %23,8'inin ise evre 3 olduğu görüldü. Olguların TH' ye başlangıç zamanları 1 ile 6 saat arasında değişmekte olup, ortalama  $3,25 \pm 1,21$  saat idi. Tanı sırasındaki BA ile 6, 24, 48 ve 72. saatlerdeki aEEG bulguları ilişkili idi. Amplitüd entegre EEG bulguları burst supresyon (BS) ve sürekli aşırı düşük voltaj (LV) olan olguların, aEEG bulguları sürekli normal voltaj (CNV) veya sürekli olmayan normal voltaj (DNV) olan olgulara göre BA anlamlı düzeyde yüksekti. Olguların pH ölçümleri ile aEEG bulguları arasında anlamlı farklılık yoktu. Olguların %67,6'sinin kranial MR görüntülemesi postnatal ilk 7 gün içerisinde yapılırken %32,4'ünün 7.günden sonra yapıldı. Çalışmaya aldığımız olguların %27'sinin MRG bulguları hafif derecede, %50'si orta ve %23'ü ağır derecedeydi. Çalışmaya aldığımız olguların MRG şiddeti ile pH ölçümleri ve BA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Olguların tedaviye başlama zamanları ile MRG ve aEEG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuç:** Çalışmamızda aEEG bulguları BS ve LV olan olguların, aEEG bulguları CNV veya DNV olan olgulara göre BA anlamlı düzeyde yüksekti. Olguların MRG bulguları ile pH ölçümleri ve BA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak olguların 7. Günden sonra MRG bulgularının değerlendirilmesinde MRG' de orta ve ağır bulguları olan olguların MRG' de hafif bulguları olan olgulara göre BA daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olguların tedaviye başlama zamanları ile MRG ve aEEG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Olguların pH ölçümleri ile aEEG ve MRG bulguları arasında anlamlı ilişki yoktu.

**Anahtar Kelimeler:** aEEG, Baz açığı, Neonatal ensefalopati, MRG, pH

## ABSTRACT

### **Retrospective Investigation of Demographic Characteristics, MRI Findings and aEEG Findings of Infants Treated with Therapeutic Hypothermia for Neonatal Asphyxia**

**Halil ASLAN, MD**

**Spicalty Thesis, Department Of Child Health and Diseases**

**Introduction:** Asphyxia is caused by arterial hypoxemia, hypercarbia, and metabolic acidosis, resulting from impaired pulmonary ventilation due to low placental gas exchange or postnatal events. Approximately 1/3 of the affected moderate and severe asphyxic babies die in the newborn period and most of the remaining patients develop permanent neurological sequelae.

**Objective:** The aim of this study was to investigate the demographic characteristics, pH, base deficit (BD) magnetic resonance imaging (MRI), and amplitude integrated electroencephalography (aEEG) findings of patients hospitalized with moderate-severe neonatal encephalopathy (NE) and treated with therapeutic hypothermia (TH).

**Material and Method:** This retrospective study included 80 patients who were followed and treated with perinatal asphyxia in the neonatal intensive care unit. Blood gas analysis was performed by taking a two ml fetal blood sample from the umbilical artery to the heparin-injected injector. The cerebral activity of the patients was recorded with the Olympic CFM Brainz Monitor model amplitude integrated EEG (aEEG) device for 80 hours. Cranial MRI of the patients was recorded into two groups as the first 7 days and after. Magnetic resonance imaging findings of the cases were divided into three groups as mild, moderate, and severe. Data were analyzed by the NCSS program.

**Results:** 18,8% of the cases included in the study had a consanguineous marriage. In our study, the number of pregnancies was between 1 and 13. Pregnancy was followed in 42.5% of the

cases. While 71,3 % of the cases were born by the vaginal route, 28,7% were born by cesarean section. 36.3% of the babies were female and 63,7% were male. The gestational age of the cases was between 35 and 42 weeks and the mean was  $38.01 \pm 1.27$ . The birth weight of the babies was between 2110 and 4500 grams and the mean was  $3193,56 \pm 467$  grams. The 10th-minute Apgar scores of the infants ranged from 0 to 8, with a mean of  $3.99 \pm 1.55$ . The pH values of the cases ranged between 6.30 and 7.21, with an average of  $6.90 \pm 0.14$ . The base deficit (BD) measurements of the subjects included in the study ranged from -40 to -11.6, with an average of  $-19.88 \pm 4.98$ . It was seen that 76.3% of the cases were stage 2 according to Sarnat staging and 23.8% were stage 3. The mean time to onset of TH ranged from 1 to 6 hours, with a mean of  $3.25 \pm 1.21$  hours. The base deficit at diagnosis was associated with aEEG findings at 6, 24, 48, and 72 hours. The base deficit was significantly higher in patients with amplitude-integrated EEG findings burst suppression (BS) and continuous low-voltage (LV) compared to subjects with aEEG findings of continuous normal voltage (CNV) or discontinuous normal voltage (DNV). There was no significant difference between pH measurements and aEEG findings. Cranial MR imaging of 67,6% of the cases was performed within the first 7 days of the postnatal period and 32,4% of them were performed after the 7th day. Magnetic resonance imaging findings of 27% of the patients were mild, 50% moderate, and 23% severe. There was no statistically significant difference between MRI severity, pH measurements, and BD values. There was no statistically significant difference between the time of initiation of treatment and MRI and aEEG findings.

**Conclusion:** In our study, BD was significantly higher in patients with aEEG findings BS and LV than those with aEEG findings CNV or DNV. There was no statistically significant difference between MRI findings and pH measurements and BD values. However, in the evaluation of MRI findings after the 7th day of the cases, although the patients with moderate and severe findings on MRI had higher BD than those with mild findings on MRI, this elevation was not statistically significant. There was no statistically significant difference between the time of initiation of treatment and MRI and aEEG findings. There was no significant correlation between pH measurements and aEEG and MRI findings.

**Keywords:** aEEG, Base deficit, Neonatal encephalopathy, MRI, pH

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal asfiksi (PA), term ve preterm bebeklerde ilerleyen zamanlarda görülen nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir (1). Asfiksi, perinatal dönemde meydana gelen bozulmuş gaz değişimi sonrasında ortaya çıkan ve sürecin ilerlemesi halinde hipoksemi, hiperkapni ve kan gazının bozulması ile ortaya çıkan metabolik asidozu tanımlar (2).

Matür ve prematür bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedeni PA'dır. Serebrovasküler otoregülasyon sistemi beyin normal fonksiyonlarının devamını sağlayan sistemdir ve beyin kan akımını sabit tutmak için serebral vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon mekanizmalarını kullanır. Hipoksiye maruz kalan yenidoğan beyin normal fonksiyonlarının idamesini sağlayabilmek için anaerobik yolağı kullanır. Anaerobik metabolizma, adenosin trifosfat (ATP) düzeyinde hızlı azalmaya, laktik asit düzeyinde artmaya, normal metabolik aktivitede bozulmaya ve metabolik asidoza yol açar (3).

Metabolik asidozu gösteren pH ve BA' dır (BA). Kordondan bakılan kan gazında pH değerinin <7.00 olması belirgin fetal asidemi (3), BA' nın 12–16 mmol/L arası olması bebeğin hipoksik doğduğunu, >16 mmol/L olması ise ciddi hipokside kaldığını düşündürür (4).

Çalışmalarda asfiksinin derecesi ile ilişkili olarak prognoz hakkında öngöründe bulunulabilmektedir. Etkilenmiş olan orta ve ağır ensefalopatik bebeklerin yaklaşık 1/3 yenidoğan döneminde yaşamlarını yitirmektedir (5). Geriye kalanların büyük bölümü de ilerleyen dönemde nöromotor gelişme geriliği, görme ve işitme gibi duysal problemler, hareket bozuklukları ve epilepsi gibi ciddi ve kalıcı nörolojik hasar görmektedirler (6). Bu nedenle asfiktik bebeklerde prognozun öngörülmesinde nörogörüntüleme ve nörofizyolojik incelemeler büyük önem taşımaktadır.

Kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ensefalopatik veya nöbetleri olan tüm yenidoğanlarda, etiyoloji ve prognoza yardımcı olması açısından önerilmektedir (7). Amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG) hafif bozukluk ve normal olan traseler daha iyi uzun dönem sonuçlarla ilişkili iken ciddi bozukluğu olan traselere sahip hastaların uzun dönem sonuçları daha kötü olarak rapor edilmiştir (8).

Hastalığın prognozunu hasarın şiddeti, hasarın zamanı ve tedavi belirler. Başlangıç kan gazında pH değeri, BA' nın derecesi, apgar skoru, bazal gangliyon ve talamusun etkilenmesi, hastanın spontan aktivitesi ve postürüne bağlı olarak değişmekle beraber ilk kan gazında düşük pH (<6,7), artmış BA (>20–25), 5. Dakika apgar skorunun 0–3 arasında olması kötü prognozla ilişkilidir (9).

Son zamanlarda perinatal tıp ve yenidoğan bakımında destek tedavilerinde meydana gelen gelişmelere rağmen serebral palsy gibi uzun dönem nörolojik sekel insidansında belirgin bir azalma olmamıştır (10). Günümüzde orta ve ağır neonatal ensefalopati (NE) hastalarda uygulanan tüm vücut terapötik hipotermi (TH), kanıta dayalı olan kabul görmüş nöroprotektif tedavidir (11-13).

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde orta-ağır NE tanısı ile yatırılan ve TH tedavisi uygulanan hastaların demografik özellikleri, pH, BA, postnatal 80 saat boyunca kaydedilen aEEG bulguları ve kranial MRG değerlendirilmesi amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Neonatal Ensefalopati

#### 2.1.1. Tanımlar

Perinatal hipoksi ve asfiksi özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur (14).

Anoksi, birçok primer nedene bağlı olarak gelişebilen, oksijenin tamamen yokluğunun neden olduğu sonuçları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Hipoksemi, arteryel oksijen derişiminin azalması; hipoksi, hücreden organlara kadar tüm yapıların oksijenizasyonunun azalmasını tanımlayan bir terimdir. İskemi, hücre düzeyinden organ yapısına kadar tüm aşamalarda canlı yapıların hayati fonksiyonlarını idame ettirmeleri için gerekli kan akımının azalmasını tariflemek için kullanılan bir terimdir (9).

Neonatal ensefalopati, 35. gebelik haftası ve sonrasında doğmuş, erken neonatal dönemde ortaya çıkan, temelde nörolojik fonksiyonların bozulduğu anormal bilinç durumu ile kendini gösteren ve nöbet, solunumun başlatılması ve sürdürülmesinde zorluk, dolaşım bozukluğu, kas tonusu ve reflekslerde azalma ile karakterize heterojen klinik bir sendromdur (15).

Perinatal asfiksi doğumla ilişkili olarak plasenta ve umbilikal kord aracılığıyla oksijen sunumunun azalması neticesinde gaz alışverişinin bozularak hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidozun ortaya çıkmasıdır. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) terimi ise ensefalopatik yenidoğanın altta yatan nedenin şiddetli PA olduğunun kanıtlandığı durumu tanımlarken hipoksi iskemik beyin hasarı, hipoksi ve iskeminin neden olabileceği görüntüleme, elektrofizyolojik çalışmalar, biyokimyasal belirteçler veya patolojik olarak ilişkilendirilebilen nöropatolojik beyin hasarını ifade etmektedir. Literatürde perinatal hipoksik-iskemi ve asfiksiya neonatorum hipoksik iskemik ensefalopati ile eş anlamlı kullanılmaktadır (16).

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) son yayınladığı raporda yenidoğan beyninin doğal özelliği ve hastalık nedenlerinin karmaşıklığı nedeniyle bu neden-sonuç ilişkisinin tam olarak anlaşılmamış olmasından dolayı hipoksik iskemik ensefalopati yerine 'neonatal ensefalopati' terimini kullanmayı önermektedir (17).

### **2.1.2.İnsidans**

Her yıl dünyada 136 milyon bebek doğmakta, 1 milyon bebek PA nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu ölümlerin çoğu da 4 ile 9 milyon bebeğin PA' dan etkilendiği düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Yenidoğan döneminde ilk 1 hafta içerisinde en çok ölüme sebep olan ana neden PA' dır (18). Neonatal ensefalopati görülme sıklığı toplumlar arası değişim göstermektedir. Bazı çalışmalarda bu oran 1000 canlı doğumda 2–6 olarak rapor edilmiş (19). Bazı çalışmalarda ise bu oran batı ülkelerinde 1000 de 1–2 olarak sunulmuştur (16). Türkiye'de ise Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayımladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı altında incelenmiş, sıklık binde 2,6 olarak raporlanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde ise bu oran %1,2 olarak saptanmıştır. Ancak Çalışmaya katılan merkezlerin tamamının Üniversite Hastanelerindeki Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri olması bu oranın tahmin edilenden daha düşük olmasına neden olmuş olabilir (20).

### **2.1.3.Etyoloji**

Neonatal ensefalopati santral sinir sisteminde bozukluk yapabilecek çeşitli nedenlerden dolayı meydana gelebilir. Çok iyi tanımlanmamış olmasına rağmen hipoksik-iskemik olay (örneğin, plasenta dekolmanı, uterus rüptürü, kordon prolapsusu) pek çok bebekte neonatal ensefalopatinin nedenidir. Yenidoğan döneminde azalmış bilinç durumu veya nöbetlerin diğer nedenleri iskemik veya hemorajik inme, santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebral malformasyonlar, genetik hastalıklar ve doğuştan metabolik hastalıklar olarak değerlendirilebilir (7).

Hipoksik iskemik beyin hasarı çoğunlukla peripartum dönemde meydana gelen bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Peripartum dönem; doğumdan kısa bir zaman önce, doğum zamanı ve doğumdan kısa süre sonrası için kullanılan terimdir. Neonatal HİE' de en temel patofizyolojik olay serebral iskeminin olmasıdır. Hipokseminin bulunması gerekmemekle birlikte çoğunlukla eşlik etmektedir. Hipoksi ve iskeminin başlıca sebepleri aşağıda sıralanmıştır (21).

#### **Perinatal dönemde hipokseminin başlıca sebepleri**

1. İntrauterin dönemde plasental yetmezlik nedeniyle gaz değişiminin olmaması, doğumda aktif solunumun hemen başlatılamaması veya her ikisi

2. Postnatal şiddetli solunum sıkıntısına bağlı solunum yetersizliği
3. Persistan fetal dolaşım veya konjenital kalp hastalığına sekonder gelişen ciddi sağ sol şant

### **Perinatal dönemde ciddi iskeminin başlıca sebepleri**

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

Hipoksik iskemik beyin hasarına bağlı neonatal ensefalopatide gebeliğin hangi döneminde başladığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak yapılan bir çalışmada antepartum %13, ante-intrapartum %10, intrapartum %56, postpartum %2 ve %19 oranında da tanımlanamamış olarak değerlendirilmiştir (5). Perinatal dönemdeki asfiksi için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (22).

### **Neonatal asfiksi ile ilişkili faktörler**

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

### **2.1.4. Patofizyoloji**

Asfiksi terimi, altta yatan patolojik olayın süresi ve derecesine bağlı olarak ilerlemiş hipoksi, hiperkarbi ve metabolik asidoz oluşturan bozulmuş gaz değişimini ifade eder. Asfiksi doğumdan önce, doğumda ve doğumdan sonra ortaya çıkabilir. Fizyopatolojisi oldukça karışık olan bu antitenin oluşmasında maternal, fetal, plasental ve neonatal faktörler dikkati çekmektedir (3).

#### **2.1.4.1. Normal Fetal Dolaşım**

İnsan fetüsü hipoksemik doğar ancak bu patolojik olmayan bir durumdur. Birtakım mekanizmalar bunun oluşmasına izin verir. Oksijen, yüksek afiniteli fetal hemoglobine bağlanmak için maternal dolaşımdan fetal dolaşıma kolayca yayılır. Bu akım umbilikal ven ve duktus venozus aracılığıyla olmaktadır. Duktus venozusun daha az oksijenizasyona sahip vena cava inferiora bağlanmadan hemen önceki PaO<sub>2</sub> değeri yaklaşık olarak 40–50 mmHg değerindedir. İlginç şekilde, umbilikal venin daha fazla oksijenize olmuş kanı foramen ovaleyi geçerek kalbin sol tarafına yönlendirilir. Bu kan, aort yoluyla karotid ve koroner arterlere çıkmak üzere sol ventrikülden çıkar. Böylece fetüs öncelikli olarak beyin ve kalbe daha oksijenize kanı yollamış olur. Vena cava inferioradaki daha az oksijenize kan pulmoner yapılar gitmek için kalbin sağ tarafında kalır. Bu kanın da çoğu duktus arteriosus aracılığıyla pulmoner sistemi bypass ederek aorta gidip karotid ve koroner yollara dağılır. Bu karışmış kan 15 ile 25 mmHg değerinde bir PaO<sub>2</sub> değerine sahip olup bir kısmı göbek arterleri ile plasentaya doğru ilerletilir. Fetüse özgü bazı faktörler, dokuların ihtiyacı olan yeterli oksijenin garanti altına alınmasını sağlamaktadır. Bunlar fetal hemoglobin (HbF) konsantrasyonunun çocuk ve erişkinlerden fazla olması, HbF'nin oksijene yüksek afinite ile bağlanarak ve Hgb-O<sub>2</sub> disosiyasyon eğrisinin sola kayması ile düşük maternal PaO<sub>2</sub> değerlerinde bile oksijen transferi kolaylıkla sağlanmasıdır. Bu faktörler fetal dolaşımın oksijen taşıma kapasitesini arttırmaktadır. Yine erişkinlere kıyasla fetal dokulardaki, perfüzyon daha fazladır. Böylelikle düşük oksijen konsantrasyonunda bile artmış kan ürünü taşınabilmektedir. Ek olarak, fetüs yenidoğana göre ısı kontrolü ve solunum çabası için daha az enerji harcamaktadır (3).

#### **2.1.4.2. Neonatal Dönem ve Doğum Eyleminde Dolaşımsal Değişiklikler**

Uterin kontraksiyonları uterin arteriyel kan akımı ve intervillöz boşluklarda kan akımını azaltmaktadır (23). Transplental gaz değişimi geçici olarak bozulabilir ancak bu normal doğum sırasında genellikle önemsizdir (24). Uterin kontraksiyonların öncesinde ve esnasında fetal kan akımının kasılmadan etkilenmediği Malcus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte, arteriyel pH'sı 7,1 veya daha düşük olan fetüslerin, kasılmalar sırasında arteriyel kan akımına karşı daha fazla direnç artışına sahip olma ihtimalinin olduğu belirtilmiştir (25). Ekstra uterin hayata geçiş ile dolaşımda önemli değişiklikleri meydana gelir. Bu değişiklikler çoğu aynı anda gerçekleşir. Doğumdan hemen sonra ağlayan bir bebekte, akciğerler hızla genişler ve

pulmoner vasküler direnç düşer. Böylelikle pulmoner kan akımı önemli ölçüde artar. Artan pulmoner kan akımı pulmoner arter basıncında artışa neden olur ve duktus arteriosusta sağdan sola şant azalmaya başlar. Pulmoner arter basıncı sistemik kan basıncının altına düştüğü zaman da duktal şant tersine döner ve PaO<sub>2</sub> 'deki artışlar duktal kapanmayı uyarır. Pulmoner venöz sistemden sol atriya, fetal yaşamdan daha fazla kan yollar. Böylece sol atriyal basıncın sağ atriyal basıncı aşması ile foramen ovale fonksiyonel olarak kapanmasına neden olur. Sistemik dolaşımdan, düşük dirençli plasenta dolaşımı göbek kordonu klemlendiğinde çıkarılır. Sistemik damar direncinde bir artış sistemik kan basıncında bir artışa neden olarak duktal şantın tersine çevrilmesine yardımcı olarak yetişkin dolaşım paterninin kurulması sağlanmış olur (3).

#### **2.1.4.3. Perinatal Asfiksi Nedenleri**

Bozulmuş gaz değişimi, doğumdan önce, doğum sırasında veya sonrasında gerçekleşebilir. Bu süreç, iyileşme dâhil, tamamen fetal hayata izole edilebilir. Bu durum doğum eylemi ve doğum sırasında ortaya çıkabilmekte böylece intrauterin dönemden ekstra uterin döneme geçerken anormal dolaşım geçişine sebep olur (16). Asfiksi, bebek kendi gaz değişimini plasenta olmadan yapamıyorsa erken yenidoğan döneminde de gelişebilir. Fetal yaşamdan yanı sıra doğum eylemi ve doğum sırasında plasental kan akımının kesilmesi asfiksiye neden olan en yaygın nihai yoldur. Kan akımının kesilmesine neden olan faktörler birçok farklı şekilde ortaya çıkabilir. Maternal, plasental ve yenidoğan dönemine ait nedenler olarak sınıflandırılabilir.

Maternal nedenler; Diyabet, hipertansiyon veya preeklampsi gibi maternal hastalıklar plasental vasküleriteyi değiştirip plasentanın kan akımını azaltabilir. İlaç tedavisi, maternal hastalık veya spinal anestezi gibi nedenlerle annede ortaya çıkan hipotansiyon fetal dolaşımda değişikliğe neden olabilir.

Plasental nedenler; Plasenta dekolmanı fetomaternal kanama veya enflamasyon gibi plasental faktörler kan akışını tehlikeye atabilir (3). Koryoamniyonit ve funisit, plasental kan akımında bozulma ve asfiksi ile yakından ilişkilidir (26). Göbek kordonu, Nuchal kord veya kordon prolapsusu gibi dışardan bir etki ile sıkıştırılabilir.

Yenidoğan dönemine ait nedenler; Yalnızca yenidoğan ile ilgili faktörler de asfiksiden sorumlu olabilir. Örneğin, konjenital hava yolu anomalileri plasental dolaşım sona erdiğinde yeterli miktarda pulmoner gaz değişimine izin vermeyebilir. Nörolojik olarak anormal yenidoğanlar etkili

ventilasyon için uygun solunumu sürdüremeyebilirler. Bu durum, merkezi sinir sistemi anomalisi, omurilik yaralanması gibi yenidoğana özgü nedenlerle veya ilaçların etkilediği dış nedenlerden dolayı olabilir (3).

#### **2.1.4.4. Asfiksiye Karşı Oluşan Adaptif Mekanizmalar**

Plasental kan akışının bozulması, fetüsün hem dolaşım olmasın hem de dolaşım olmayan önemli adaptif mekanizmalarını başlatır. Dolaşım değişiklikler kardiyak outputun yeniden dağıtılmasını ve hayati organlara kan akışının yönlendirilmesini içerir. Dolaşım olmayan yanıtlar ise hücre canlılığını korumayı amaçlar. Şiddetli veya uzun süreli olan plaseenta kan akımının kesilmesi adaptif mekanizmaların çok zorlanmasına ve uç organ hasarlanma riskinde artışa neden olur (3).

#### **Asfiksi sonrası dolaşım değişiklikler;**

Plasental kan akımı tehlikeye girdiğinde fetüs beyin, miyokard ve adrenal gland gibi daha hayati organları korumak için, kardiyak outputu yeniden düzenleyerek bu organlara daha fazla kan akışını sağlamaktadır. “Dalış refleksi” olarak bilinen bu durum, böbrek, bağırsak, cilt ve kas gibi daha az hayati organların kan akımında azalma olması pahasına yapılan bir değişikliktir. Bir dizi faktör bu refleks gelişimi için katkıda bulunmaktadır (3). Hipoksemi, karotis arter kemoreseptörleri tarafından algılanır ve katekolamin salınımına neden olur (27). Katekolaminlerin bu şekilde dalgalanması, sırasıyla, periferik vazokonstriksiyon ve kan akımının santralizasyonuna neden olur. Hipoksemi ayrıca pulmoner vazokonstriksiyona böylece pulmoner kan akımında, sol atriyal venöz dönüş ve sol atriyal basıncında azalmaya neden olur (28,29). Foramen ovaleden sağdan sola şant sol kalbe daha da fazla oksijenli kan verme çabasıyla artar (tercihen beyne ve miyokardiyuma yönelik).

Ayrıca serebral dolaşım içindeki adaptif mekanizmalar bu süreci kolaylaştırır. Nitekim serebral vasküler direnç hipoksemi varlığında azalır. Deneysel çalışmalar bu süreçte serebral vasküler direncin %50' ye kadar düştüğünü, serebral kan akışının arttığını ve asfiksi başlangıcında kandaki azalmış oksijen konsantrasyonunu dengelediğine işaret etmektedir. Hayati organların kan akışının korunması, “Kritik olmayan” organlara azalmış kan akışı pahasına sağlanır. Böylece böbrek kan akımı azalarak oligüri; pulmoner kan akımı azalarak persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHT); bağırsaklara azalmış kan akımı ile nekrotizan enterokolit (NEK); karaciğer kan akımının azalması ile hipoglisemi, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) ve karaciğer fonksiyon testi

(KCFT) bozukluğu; iskelet sistemine azalmış kan akımı ile rabdomiyoliz olmasına rağmen serebral, koroner ve adrenal kan akımı arttırılır (3). Sistemik kan basıncı yeterince dıřtúđünde, adaptif mekanizmalar başarısız olur ve bu şekilde ortaya çıkan kritik eřik, serebral dolaşımın sürdürülmesi için serebral vazodilatasyonun artık yapılamadığı eşiğin altında olduğu bir noktadadır (30). Serebral oksijen sunumu ihtiyaı karşılayamaz ve beyin hasarı meydana gelir. ‘‘Dalış refleksi’’nin kritik organları korumak için ideal yolu temsil etmesine rağmen tüm yenidoğanlarda bu koruyucu adaptif mekanizmalar sürekli olarak oluşmamaktadır (31,32).

Phelan ve arkadaşları tarafından multiorgan disfonksiyonunun ortaya çıkmadığı 14 HİE vakası bildirilmiş ve bütün bunlarda serebral palsi geliştiği izlenmiştir. Bu durum, vakalarda asfiksiye neden olan mekanizmaların fetal kan akımının santralizasyonu için yeterli zamanı sağlayamadığı ve bundan dolayı serebral palsi geliştiği varsayılmıştır (32). Hem insan hem de hayvan çalışmaları, 1 saatten daha az bir süre ve aralıklı asfiksinin beyin hasarına sebep olma olasılığının düşük olduğunu bununla birlikte şiddetli ‘‘total’’ asfiksinin daha erken beyin hasarına neden olabileceğini göstermiştir (33).

#### **Asfiksi sonrası solunumsal değişiklikler;**

Asfiksi ile meydana gelen kardiyovasküler değişikliklere ek olarak, solunum paternlerinde karakteristik değişiklikler meydana gelir. Solunum ve dolaşım değişiklikleri arasındaki ilişkiyi anlamak için Dawes ve meslektaşlarının yaptığı kritik çalışma önemlidir (34). Araştırmacılar maymunların göbek kordonunu bağlayarak ve başlarını küçük bir miktar ılık salinle kaplayarak asfiksiyi başlattılar ardından karakteristik bir değişim dizisi görmüşler. 30 saniye süren total asfikside, kısa süreli hızlı ritmik solunum çabası başlamış ve bu, yaklaşık 30 ila 60 saniye süren apne (primer) ve bradikardi süreci ile sonuçlanmıştır. Sonrasında hayvan i çekerek solumaya başlamış, fakat hızlı bir fiziksel uyarı ile spontan solunumu tekrar regüle olmaya başlamıştır. Herhangi bir müdahalede bulunulmazsa i çekme tarzındaki solunumun yaklaşık 4 dakika sürdüğü grlmştir. ‘‘son gasping’’ oluşana kadar solunum tedrici olarak zayıflamaya başlamıştır. Bu sekonder apne olarak varsayılan durum resüsitasyon başlatılmadığı sürece ölümle sonuçlanan bir durum olarak ortaya çıkmıştır (34).

## **Asfiksi sonrası dolaşımsal olmayan değişiklikler;**

Bazı biyolojik faktörler, asfiksi sırasında ve sonrasında hayati organların canlılığı korunmasında yardımcı olur. Serebral metabolizma hızı fetüste term infant veya yetişkinlere kıyasla daha düşük seviyede seyredip enerji konusunda daha uygun bir arz/talep oranı sağlamaktadır (35). Ek olarak, yenidoğan beyni gerektiğinde alternatif enerji kaynaklarını kullanma kapasitesine sahiptir (36). Oksijen ve glikozun azaldığı durumlarda, laktat ve keton gibi enerji substratları beyin metabolizması için kritik hale gelir (35,37). Fetüs ve yenidoğan miyokardı hipoksi ve iskemiye erişkin miyokarttan daha dirençlidir (38). Beyne ve kalbe ek olarak, fetal hemoglobinin koruyucu etkileri de hipoksik bir çevreye daha fazla tolerans gösterilmesine izin verebilir (39). Özellikle, düşük PaO<sub>2</sub> değerinde fetal hemoglobin-oksijen disosiyasyon eğrisi sola kayarak dokulara daha fazla oksijen verilmesini sağlaması önemli bir avantajdır. Akut asidoz durumunda Bohr etkisi ile oksijenin hemoglobine afinitesi hemen azalır böylece perinatal asfiksi gibi asidoza neden olan bir durumda oksijenin dokulara daha kolay salverilmesini sağlar (40).

### **2.1.4.5. Bozulmuş Gaz Değişimi ve Asidoz**

Plasenta tarafından azalmış oksijen ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) gaz değişimi, perinatal asfiksünün ayırt edici özelliğidir. Her iki gaz da basit difüzyon ile kısmi basınç gradyenti ile hareket eder ve her bir gazın bozulmuş değişimi asidoza katkıda bulunur. Belirtildiği gibi, fetüs nispeten düşük oksijen basınçlarında gelişimini sürdürür. Maternal uterin arter, plasentaya spiral arterlerle oksijenli kan verir ve bu kan, nispeten büyük boşluklar olan intervillöz boşluğa (oksijensiz kanla karıştırılır) ve fetal damarları içeren koryonik villüslerin arasına girerek enerjiye bağlı olmadan basit difüzyonla oksijenin taşınması sağlanır. Plasental oksijen transferini belirleyen temel faktörler Tablo-1'de gösterilmektedir.

**Tablo-1:** Plasental oksijen transferini belirleyen temel faktörler

Plasental membran difüzyon kapasitesi
Maternal arteryel PaO <sub>2</sub> Fetal arter PaO <sub>2</sub> ' si
Maternal ve fetal Hb-O <sub>2</sub> afinitesi (P <sub>50</sub> )
Maternal plasental kan akımı
Fetal plasental kan akımı
Plasental boşluklarda Maternal ve fetal kan akımı ilişkisi
Vasküler yapı
CO <sub>2</sub> değişim miktarı



Fetüsün oksijen ihtiyacı plasental oksijen sunumunu aştığında, hücreler enerji gereksinimlerini karşılamak için anaerobik solunum sistemine başvururlar. Anaerobik yolak neticesinde laktik asit birikir ve pH düşer (3). Karbondioksit fetüs tarafından üretilir ve 3 formda kanda taşınır (1), bikarbonat olarak eritrositlerde, (2) karbamat olarak hemoglobinde ve (3) çözülmüş gaz olarak kanda taşınır. Çözülmüş CO<sub>2</sub> gazı, bikarbonat ve karbamattan daha az kan CO<sub>2</sub> içeriği oluşturmasına rağmen, plasenta CO<sub>2</sub> transferinin çoğundan sorumludur. Aslında, CO<sub>2</sub> oldukça hızlı bir şekilde (Oksijenden yaklaşık 20 kat daha hızlı) diffüze olur. Bu nedenle, CO<sub>2</sub> transferi esas olarak kan akışına dolayısıyla sağlam uteroplental ve fetoplental dolaşımlara bağlıdır (41).

Karbondioksit, daha yüksek fetal dolaşımdan daha düşük olan maternal dolaşıma doğru hareket eder ve maternal akciğerler tarafından elimine edilir. Bu nedenle, maternal pH fetal pH'dan biraz daha yüksektir (yaklaşık 0,1 birim). İki ilginç fenomen olan Bohr ve Haldane'ın etkisi ile plasentadan gaz değişimi sağlanmaktadır. Bohr etkisi, pH ve PaCO<sub>2</sub>' den etkilenen artmış oksijen transferini ifade eder. Anne kanına CO<sub>2</sub> geçip daha asidik hale geldikçe, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi sağa kayar. Böylece hemoglobinin oksijene afinitesi azalır ve oksijenin ayrılması kolaylaştırılır. Eş zamanlı olarak, fetal dolaşım CO<sub>2</sub> miktarı azaldıkça daha alkalotik hale gelir, eğri sola kaydırılır ve oksijen alımı artırılır. Haldane etkisi, oksijenden etkilenen hemoglobin tarafından CO<sub>2</sub> taşınmasını ifade eder. Oksijenin hemoglobine bağlanması fetal tarafta CO<sub>2</sub> salınımını artırır. Böylece, plasentada maternal dolaşıma taşınması için daha fazla fetal CO<sub>2</sub> bulunmuş olur. Benzer şekilde, hemoglobin deoksijenize edildiğinde, CO<sub>2</sub> uzaklaştırılması için serbest kalan hemoglobin sayesinde maternal dolaşıma daha fazla miktarda CO<sub>2</sub> taşınabilir (3). Fetal asidemi veya asit birikimi 3 yolla gerçekleşir: a-fazla karbondioksitin karbonik asite dönüşmesiyle, b-fazla non-karbonik veya metabolik asitlerin birikmesiyle (laktik asit veya keto asitler) veya c-hem karbonik hem de non-karbonik asitlerin artmasıyla olur (42). Belirtildiği gibi, CO<sub>2</sub> plasentaya hızlı diffüzyonla yayılır ve anne akciğerleri tarafından atılır (43). Böylece, karbondioksit birikimi nedeniyle fetal pH'ta hızlı değişiklikler meydana gelebilir ve hemen düzeltilmiş olur. Buna karşılık, non-karbonik asitler yavaş difüzyonla maternal dolaşıma geçer. Primer non-karbonik asit olan laktik asit, anaerobik glikoliz sonucunda oluşur ve karbonik asitten çok daha yavaş bir şekilde oluşur. Bu süreç, hipoksik-iskemik beyin hasarının hem ciddiyeti hem de süresi ile ilgili olan daha uzun süreli fetal asidemiyle sonuçlanmaktadır (42). Non-karbonik asitler, maternal böbrekler tarafından atılmak üzere maternal dolaşımın içine yavaşça yayıldığı için, anneye ait bazı durumlarda (diyabet, preeklampsi ve kronik hipertansiyon gibi), umbilikal arterde daha asidik bir pH'ya neden olabilirler (3). Asfiksiyi en iyi tanımlayan asidoz derecesi veya umbilikal

arter pH'sının ne olduğu halen kesin değildir. Geleneksel olarak asfiksi, 7.20' den düşük umbilikal arter pH'sı olarak tanımlanmıştır. Ancak şiddetli fetal asidemi veya 7.00' den düşük umbilikal arter pH'sı nörolojik sekel riskinin arttığı bir asidemik dereceyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla patolojik fetal asidemi için sınır değer 7.00 olarak kabul edilebilir (44,45). Bununla birlikte, bu derece asidemide bile, ortaya çıkabilecek beyin hasarı olasılığı düşük kalmakta ve bu bebeklerin çoğunluğu (>% 60) sorunsuz bir şekilde doğmakta, kreşlerde kalıp ve komplikasyonsuz taburcu edilmektedir (46). Ciddi fetal asidemili bebekler yoğun bakıma alındığında bile (genellikle solunum güçlüğü nedeniyle) yaklaşık% 80 ile% 90' ı iyi huylu bir nörolojik seyir sergiler ve ensefalopatisi mevcut olan sadece küçük bir yüzde kalmaktadır (47-49). Bir çalışmada, şiddetli fetal asidemisi olan 47 bebekten, nöbet geçiren ve HİE tanısı alan 8'i (% 12) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırışı yapılmıştır. Yine bu çalışmada, nöbet geçiren bebeklerin doğum odasında kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı 234 kat daha fazla idi (47). Bu nedenle, şiddetli fetal asideminin varlığı, fetal stresin belirgin bir belirteci olmasına rağmen, fetüsün serebral perfüzyonunu sürdürmemesiyle eş tutulamaz. Ancak, doğum odasında resüsitasyon gerektiren bradikardik bir yenidoğanda şiddetli asidemi görüldüğünde anlamlı bir intrapartum hasar olasılığı daha yüksektir. Bu durumda, serebral perfüzyon ve oksijen iletimi tehlikeye girmiştir demektir. Daha önce açıklandığı gibi beynin asfiksiye direnci olağanüstüdür ve kısmen fetüsün perfüzyonunu ve oksijen verimini korumak için fetüsün plasental kan akımının kesilmesine uyum gösterme kabiliyetine dayanır (3).

#### **2.1.4.6. Asfiksi Sonrası Nöronal Hücre Ölümü**

Dengeleyici mekanizmalar bozulduğunda ve beyin kan akımı artık talebi karşılayamadığında, bir dizi biyokimyasal olay başlar. Bu olaylar karmaşık, birbiriyle ilişkili ve sonuçta müdahale olmadan hücre ölümüne yol açıyor (3).

Asfiktik fetus yada yenidoğanda oksijen iletimi azalır, anaerobik glikoliz devreye girer ve ATP ve fosfokreatinin gibi yüksek enerjili fosfat bileşikleri azalır. Laktik asit birikir ve membran iyon pompaları (Na/K ATPaz ve Na/Ca değiştircisi) çalışamaz hale gelir. Membran iyon pompası çalışmadığında, sodyum ve su hücrelerin içine girer ve bu da hücrelerin şişmesine neden olur. Kalsiyumun da hücre içine girmesiyle glutamat gibi eksitatör amino asitlerin hücre dışı boşluğa salınımı sağlanmış olur. Bu aşırı uyarılma, eksitotoksik bir döngüyü teşvik ederek daha fazla kalsiyum akışına neden olur (50). Diğer sonuçlar serbest radikal oluşumunu, nitrik oksit üretimini ve hücre zarlarının lipid peroksidasyonunu içerir (3).

Hücre ölümünün son noktası, nekroz veya apoptoz (programlanmış hücre ölümü) yoluyla meydana gelmek üzere klasik olarak tanımlanmaktadır. Nekroz, primer hipoksik-iskemik hasar ile ortaya çıkan hücre şişmesi, organellerin bozulması, ve hücre lizisi ile fosfolipid membran bütünlüğünün kaybı ile hızlı ve şiddetli hücre fonksiyonlarının kaybını tarif eder (51).

Resüsitasyondan sonra, enerji kaynaklarının kısmi düzenlenmesiyle birlikte serebral perfüzyon ve oksijenizasyon yeniden sağlanır. Ancak, 24 ila 48 saat sonra yüksek enerjili fosfatlarda art arda bir azalma olmaya başlar ki buna sekonder enerji yetersizliği denir (52). Sekonder enerji yetersizliği sırasında, primer beyin hasarında görülen yaygın reaksiyonlar nedeniyle reperfüzyon hasarı meydana gelir. Bu hasar, inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin oluşması ve önemli ölçüde apoptoz yoluyla hücre ölümü ile karakterizedir (53). Apoptozis başlatıldığında, ATP hücrelerin aktif olarak tüketilebilir bileşenlerine ayrılması için kullanılır (51). Hücreler büzülür, kromatin yoğunlaşır ve çekirdekler piknotik hale gelir. Apoptozis, kaspaza bağımlı veya gen transkripsiyonu (kaspazdan bağımsız) proseslerle indüklenebilir (50). Kaspaz-3, gelişmekte olan beyindeki en bol bulunan aktif kaspazdır ve kaspaz-3 aktivasyonu ile hipoksi-iskemi sonrası oluşan hasar derecesi arasında doğrudan bir ilişki vardır (54,55).

#### **2.1.4.7. Asfiksi Sonrası Patolojik Beyin Hasarı**

Tabiatında hipoksik-iskemik olan asfiksiden sonra oluşa beyin hasarı MRG'de veya otopside karakteristik bölgelerde ortaya çıkar. Etkilenen bölge, hasarın türüne ve süresine, gebelik yaşına ve bebeğin hipotermi ile tedavi edilip edilmediğine bağlı olarak değişebilir (56,57).

Hipoksik iskemik ensefalopatide klasik nöropatolojik hasar paternleri, (1) selektif nöronal nekroz, (2) parasagittal beyin hasarı, (3) periventriküler lökomalazi ve (4) fokal iskemik nekroz şeklindedir. Selektif nöronal nekroz en sık görülen beyin hasarı tipidir. Genel olarak 3 paterni vardır: diffüz, kortikal-derin çekirdekler ve derin çekirdek -beyin sapı. Parasagittal beyin hasarı, parietooksipital korteksin ve subkortikal beyaz cevherin uç arterinin beslediği alanda meydana gelir. Periventriküler lökomalazi, hipoksi-iskemi sonrası term bebeklerde tanımlanabilmesine rağmen klasik olarak preterm bebeklerde beyaz cevher nekrozunu ve gliozisi ifade eder (58). Fokal iskemik nekroz ise arteriyel inme ile ilgili olup bir veya daha fazla serebral arterin vasküler dağılımıyla ilişkilidir (59). Terapötik hipotermi ile tedavi edilen 10 bebekte izole hipokampal hasarın olduğu bir çalışmada açıklandığı gibi kısmi lezyonlar bulunabildiği gibi genellikle hasar paternleri birden

fazla görülmektedir (57). Kötü prognozla ilişkili MRG bulguları bazal ganglionlar ve talamus tutulumu, internal kapsülün arka kısmı ve gri-beyaz madde farklılaşmasının kaybını içerir (60).

#### **2.1.4.8. Asfiksinin Başlangıç Zamanı ve Süresi**

Asfiksi olayının gerçekleştiği tam zaman, kadın doğum uzmanları, neonatologlar ve ebeveynler tarafından sıklıkla yoğun bir incelemeye tabidir. Bu durum fetal kalp hızı izleminde değişiklik, uterus rüptürü, plasenta dekolmanı, kordon prolapsusu veya travma gibi durumlarda açıklığa kavuşurken bazı durumlarda da, hala belirsizliğini korumaktadır. Dolayısıyla, asfiksiyel hasar akut veya subakut olarak sınıflandırılabilir (3).

Akut asfiktik hasarın klasik bir örneği, tam resüsitasyon gerektiren bir klinik prezentasyondur. Fetal kalp hızında ani değişiklik anlaşılmış olup düşük apgar skoru ve ciddi asidoz ile yenidoğan doğar. Böbrek ve diğer uç organ disfonksiyonu sıklıkla ensefalopati birlikte ortaya çıkar (61).

Subakut asfiktik hasarlı bebekler doğumda anlamlı dolaşım kollapsı ile ortaya çıkmayabilir. Bu gibi durumlarda, hasar büyük olasılıkla subakut şekilde ortaya çıkıp fetüsün intrauterin “kendi kendini canlandırmasına” olanak tanır. Doğum çoğu zaman komplike değildir ve yenidoğan doğum sırasında ciddi müdahale gerektirmez. Sonuç olarak, şiddetli asidemi belirgin değildir, ancak ensefalopati mevcut olabilir. Bu bebeklerin bazıları başlangıçta tanınmayabilir, ancak 12 ila 24 saat içinde ensefalopati ve nöbet kliniği gelişebilir (62).

Son zamanlarda hipotermi ile tedavi edilen term bebeklerin incelendiği bir çalışmada akut ve subakut hasar sunumu farklı şekilde tarif edilmiştir. Akut hasarlı bebekler akut intarpartum olayların eşlik ettiği (plasenta dekolmanı, uterus rüptürü ve umbilikal kord anomalisi olan bebekler) durumda doğanlar olarak tanımlanmış. Subakut hasarlı bebekler ise son 6 saatten daha fazla fetal hareketlerde azalması olan, akut intrapartum olayların olmadığı durumlar ve doğumda CPR (göğüs kompresyonu ve adrenalin uygulaması) gerektirmeyen şiddetli ensefalopatisi olanlar olarak sınıflandırılmıştır. Subakut hasarla ilişkili doğan 7 bebek ile akut hasar ile doğan 26 bebek karşılaştırılmıştır. Subakut bebekler doğum sırasında şiddetli ensefalopati ile ortaya çıkarken resüsitasyon gerektirme olasılığı daha düşüktü. Her iki durumda da sistemik organ hasarı sık görülmekte ve MRG'da beyin hasarı kanıtları ile birlikte olanlarda böbrek fonksiyon bozukluğu

görülmüş. Bu gibi durumlarda, hasarın zamanlamasını belirlemek genellikle zordur. Ancak maternal faktörler (yani, azalan fetal hareket) MRG bulguları kadar değerli olabilir (63).

Manyetik rezonans görüntülemeindeki hasarlanma bulgusu reperfüzyon süresi boyunca gelişebilir dolayısıyla MRG yorumlanırken bu dikkate alınmalıdır (64). Örneğin difüzyon ve metabolik değişiklikler 4. veya 5. güne kadar kötüye gidip ve ardından normalleşmeye başlar(65).

Bazı hasar tipleri asfiksi süresi ile ilgili fikir verebilir. En şiddetli ve uzun süreli etkilenme sıklıkla yaygın nöronal hasarla sonuçlanır. Orta -şiddetli uzun süreli etkilenmede korteks ve derin çekirdeklerde (bazal ganglionlar ve talamus) hasarlanma ihtimali artmakta. Şiddetli ve ani başlayan hasar ise derin çekirdekler ve beyin sapını etkilemektedir (58).

### **2.1.5.Klinik**

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

#### **2.1.5.1. Santral Sinir Sistemini İlgilendiren Klinik Bulgular**

**1) Doğum–12 saat:** Term bebeklerde, 6–12 saatte, derin stupor veya koma, solunum yetersizliği veya periyodik solunum, yaygın hipotoni, pupilla veya okülomotor yanıtın alınabilir olması ve subtil veya fokal klonik nöbetler ile birlikte preterm bebeklerde yaygın tonik nöbetler gözlemlenebilir.

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

**3) 24–72 saat:** Bilinç düzeyi kötüleşerek derin stupor ve komaya ilerler ve solunum yetersizliğine yol açar. Beyin sapı tutulumuna bağlı olarak pupiller ve okülomotor sorunlar bu dönemde ortaya çıkar. Hipoksik iskemik ensefalopatiya bağlı ölümler ortalama 2 gün olmak üzere,

sıklıkla bu dönemde meydana gelir. Bu dönemde ölen pretermelerde sıklıkla intraventriküler kanama (İVK) ve periventriküler hemorajik infarkt vardır.

**4) 72 saatten sonra:** Hafif-orta stupor devam edebilir, ama genel uyanıklık düzeyi iyileşir. Yaygın hipotoni devam edebilir veya hipertoni belirginleşebilir. Anormal emme, yutma ve dil hareketlerine bağlı beslenme sorunları ortaya çıkar (21,22).

### **2.1.5.2. Santral Sinir Sistemi Dışındaki Klinik Bulgular**

**1. Böbrek;** Hematüri, böbrek yetmezliği veya hasarı ile ortaya çıkabilen akut tübüler nekroz.

**2. Akciğer;** Solunum yetmezliği, fetal distrese bağlı mekonyum aspirasyonu veya PPHT

**3. Kardiyak;** Miyokard disfonksiyonu, aritmi ve hipotansiyona neden olan konjestif kalp yetmezliği

**4. Karaciğer;** Anormal karaciğer enzimleri, artmış serum bilirubin düzeyi ve bozulmuş karaciğer fonksiyonuna sekonder gerileşen faktör eksikliği

**5. Hematolojik;** Kemik iliği baskılanmasına bağlı trombositopeni ve azalmış trombosit ömrü koagülopatiyeye eklenir.

**6. Gastrointestinal;** Azalmış uç organ perfüzyonu nedeniyle paralitik ileus veya nekrotizan enterokolit

**7. Metabolik;** Laktat yüksekliğine bağlı asidoz, hiperinsülinizme bağlı hipoglisemi, artan fosfat yükü ve metabolik asidozun düzeltilmesine bağlı hipokalsemi ve uygunsuz antidiüretik hormon (UADH) sekresyonuna bağlı hiponatremi (22).

### **2.1.6.Tanı**

Aşağıda bahsi geçen olaylar, intrapartum ve peripartum hipoksik olaylara eşlik ettiği takdirde ensefalopati gelişimini artırır, bu klinik durumlar ensefalopati varlığında sorgulanmalı ve kayıt altına alınmalıdır.

### 2.1.6.1. Maternal Göstergeler

**1-Öykü:** Ayrıntılı maternal öykü (düşük öyküsü, ilaç kullanımı, varsa geçirilen enfeksiyonlar, tiroit hastalıkları, ateş) ve aile öyküsü (nöbetler ve tromboembolik hastalıklar) HİE dışında diğer NE sebeplerini saptamada yardımcı olabilir.

**2-Fetal Kalp Hızı (FKH) Paternleri:** Bazı FKH traseleri, uteroplental yetersizlik ve fetal stresin antepartum göstergesi olabilir. Reaktif FKH gözlenmesi ve sonrasında FKH'nın uzun süreli deselerasyonu, ani katastrofik olayı düşündürür (akut asfiksi paterni). Doğum eylemi sırasında nonreaktif hale gelen reaktif FKH, yükselmiş FKH bazali ve tekrarlayan geç deselerasyonlarla birlikte (intrapartum asfiksi paterni). Başvurudan doğuma kadar sabit bir bazal hızla beraber persistan nonreaktif FKH öncesinde yaşanmış olan nörolojik hasarı düşündürür. Bu FKH paterni sıklıkla azalmış fetal hareketler, eski mekonyum çıkışı, oligohidramniyoz ve anormal fetal pulmoner damarlanma (PPHT) ile ilişkilidir. FKH paternleri her zaman özgül değildir ve ciddi bir yalancı pozitiflik oranı vardır.

**3-Plasenta Patolojisi:** Plasentanın fetal ve maternal yüzüne bakarak da neonatal ensefalopati etyolojisine ait bilgiler elde edilebilir. Marjinal kord insersiyonu veya kord hematomu gibi patolojik umbilikal kord lezyonları fetal vasküler beslenmede bozulmanın göstergesi olabilir. Fetal trombotik vaskülopati genetik bir koagülopatiyi gösterebilirken, koryoamniyonit ve funisit NE için enfeksiyöz bir etyolojiye işaret edebilir.

**4-Umbilikal Kord Kan Gazları:** Umbilikal kord kan gazı fetusun intrapartum durumu hakkında objektif bilgi sağlar. Arteriyel kord  $pH < 7.0$  ve  $BA \leq -12$  mmol/L fetal metabolik asidoz ile uyumludur. Neonatal morbidite, umbilikal arter  $pH$  7.0 değerinin altına düşükçe artar. Metabolik komponent (BA ve bikarbonat) solunumsal komponentten daha önemlidir. İzole solunumsal asidoz tipik olarak neonatal komplikasyonlarla ilişkili değildir. Hasarı tanımlamak için gereken kesin asidemi değeri bilinmemekle birlikte  $pH < 7.0$  olması klinik olarak ciddi asidozun göstergesidir. Tek başına asidemi, hipoksik hasarın geliştiğini göstermez. Düşük umbilikal arter  $PaO_2$  düzeyleri, negatif neonatal sonucun öngördürücüsü değildir (22).

### 2.1.6.2. Neonatal Göstergeler

**1-Apgar Skoru:** Yeni Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)/ACOG bildirisinde, düşük 5. dakika Apgar skorunun neonatal mortalite ile ilişkili olabileceği, ancak 1. ve 5. dakikada düşük Apgar skorunun asfiksinin kesin belirteçleri olmadığı sonucuna varılmıştır. Apgar skoru 5. dakikada 0-3 olup 10. dakikada 4'ün üzerinde olan bebeklerin 7 yaşında serebral felç olmama şansı %99'un üzerinde iken, serebral felç olan çocukların %75'inin doğumda Apgar skorları normaldir (22).

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

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

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

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

**3-Laboratuvar Tetkikleri:** Periferik yayma ile birlikte tam kan sayımı, kan kültürü, elektrolitler, kan üre azotu, kreatinin, kardiyak enzimler, karaciğer enzimleri, koagülasyon paneli ve kan gazlarına, ilk gelişte bakılmalı ve ardından da gerektiğinde seri olarak tekrar edilmelidir. Serum üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum ve fosfat düzenli aralıklarla ölçülmelidir (22).

**4-Kranyum Dışı Görüntülemeler:** Kardiyak ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır. Uç organ hasarını gösterebilmek için renal ve hepatik ultrasonografi yapılabilir (22).

**5-Konvansiyonel Elektroensefalografi (cEEG):** Değişik kriterlere dayanan çeşitli neonatal cEEG sınıflandırma sistemlerinde amplitüd, simetri, süreklilik, uyku-uyanıklık durumu ve frekans değişkenleri kullanılır (22).

**6-Amplitüd Entegre Elektroensefalografi (aEEG):** Bu monitorizasyon şeklinde bir hasta başı serebral fonksiyon monitörü kullanılır. Bu monitör bipariyetal elektrodlardan elde edilen tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydını sağlar. Amplitüd entegre EEG'nin cEEG'ye



göre avantajı, yorumlamak için ileri bir eğitim gerektirmemesidir. Bir meta-analize göre aEEG, HİE olan bebeklerde uzun dönem nöro-gelişimsel prognozunu öngörmek açısından yararlıdır. İlk 36 saatte aEEG'de uyku-uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi prognozu gösterir (22).

**Sürekli normal voltaj (CNV);** Sürekli normal aktivite minimum 5 ila 7–10  $\mu$ V civarında seyrederken maksimum amplitüd 10–25 ile 50  $\mu$ V a kadar değişiklik gösterebilir.

**Sürekli olmayan normal voltaj (DNV);** Minimum amplitüdün değişken olduğu ancak 5  $\mu$ V'nin altında izlendiği maksimum amplitüdün ise 10  $\mu$ V'nin üstünde seyrettiği voltaj şekli

**Burst supresyon (BS);** Sürekli olmayan voltaj zemininde olan minimum amplitüde değişiklik olmadan 0–1 (2)  $\mu$ V arasında olan ve 25  $\mu$ V geçen maksimum aktivite olan voltaj şekli.

**Sürekli aşırı düşük voltaj (LV);** Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5  $\mu$ V civarında veya altında)

**Aktivitenin olmadığı, düz çizgi (FT);** 5  $\mu$ V altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)

**7-Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemesi:** Manyetik rezonans görüntülemesi normal olan HİE'li bebeklerde de nörogelişimsel disfonksiyon riskinin devam edebileceği unutulmamalıdır. Difüzyon tensor manyetik rezonans görüntüleme ilk 48-72 saatte serebral ödemin olması nedeniyle, T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntüleme ile kıyaslandığında beyin hasarının sınırlarını daha doğru şekilde belirleyebilir. Hasarın ciddiyetinden ziyade, MRG ile tespit edilen beyin tutulum paterni HİE'li bebeklerde nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir (22).

**Watershed baskın patern;** Beyaz maddede bulunan vasküler yapıları içerir. Kortikal gri maddenin tutulumu ciddi HİE'de görülebilir. Bu patern kısmi uzamış asfiksiden kaynaklanır ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir.

**Bazal ganglion ve talamus baskın patern;** Derin gri çekirdekler ve perirolandik korteksi etkiler. Total korteks ciddi HİE'de dahil olabilir. Bu patern akut ağır asfiksiden kaynaklanır ve ciddi bilişsel ve motor eksikliklerle ilişkilidir.

**8-Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS):** Serebral metabolitlerin konsantrasyonunu değerlendirmek için kullanılır, böylelikle HİE'ye ikincil gelişen beyindeki biyokimyasal değişikliklerle ilgili bilgi sağlar. Spesifik olarak, yüksek bir N-asetilaspartatın koline oranı ve düşük bir laktat / kolin oranı daha iyi nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir (22).

**9-Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI):** Beyindeki su difüzyonunun yönü ve büyüklüğü hakkında önemli bilgiler verir. Belirgin difüzyon katsayısı-apparent diffusion coefficient (ADC) difüzyon oranını yansıtır ve iskemik bir hasardan sonra hızla azalır. Düşük bir ADC değeri difüzyon görüntülemeye yüksek yoğunluklu bir sinyale dönüşür. Difüzyonun kısıtlı olması erken tanıda en yüksek duyarlılığa sahiptir; ancak ilk 24 saatte yapıldığında hasarın gerçek boyutunu saptamayabilir. Difüzyon anormallikleri 3-5 günde zirve yapar ve ardından normale döner (22).

### 2.1.7.Neonatal Ensefalopati Evrelendirmesi

Hipoksik-iskemik ensefalopati,perinatal dönemin en sık görülen nörolojik hastalığıdır ve çocukluk çağında uzun dönem yeti kaybının en önemli nedenidir. Neonatal ensefalopatinin ağırlığı, hasarın zamanı ve süresi ile ilişkilidir. Semptomların günler içinde gelişmesi seri nörolojik muayeneyi önemli kılar. Term bebeklerde beyin hasarının düzeyine göre ilk kez Sarnat tarafından bir evreleme sistemi oluşturulmuş (66), daha sonra bu sistem Shalak ve arkadaşları tarafından modifiye edilerek geliştirilmiştir. Ve literatüre modifiye sarnat skorlaması olarak girmiştir (67). Tablo-2'de Modifiye Sarnat sınıflandırması özetlenmiştir.

**Tablo-2:** Modifiye Sarnat skorlaması

BULGULAR	NORMAL	HAFİF	ORTA	AĞIR
1-Bilinç düzeyi	Uyanık, eksternal uyaranlara cevap verir sakinleşebilir	Hiperalert,yüksek perdeli ağlaması vardır, minimum uyaranlara abartılı cevap verir, dayanılmaz	Letarjik	Stupor, koma
2-Spontan aktivite	Uyanıkken pozisyon	Normal veya azalmış	Azalmış aktivite	Aktivite yok

	değiştirebilir.			
3-postür	Sessizken çoğunlukla fleksiyonda	Distal eklemlerin hafif fleksiyonu (parmaklar, genellikle el bileği)	distal eklemler orta fleksiyonda, geri kalan ekstansiyonda	Deserebre
4- Kas tonusu	Tüm ekstremitelerde ve kalçada güçlü fleksör tonus	Normal veya hafifçe artmış periferel tonus	Hipotoni (fokal veya genel) veya hipertoni	Flask veya rijidite
5-primitif refleksler				
a- Emme	Güçlü	Zayıf,az	Zayıf ama çekme var	Yok
b-Moro	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Tamamlanmamış	Yanıt yok
6-otonom sistem				
a-pupiller	Karanlıkta: 2.5-4.5 mm; ışıkta: 1.5-2.5 mm	Midriyatik	Miyotik	nonreaktif
b-kalp hızı	100-160	160 üstü taşikardik	100 ün altı bradikardik	değişken
c-solunum	Düzenli solunum	Takipne	Periyodik solunum	Apne veya ventilasyon desteği

Ensefalopati derecesi, altı kategori arasında yapılan işaretlemeler neticesinde belirlenecektir. Eğer orta ve ağır kolondaki işaretler eşit olarak dağıtılmışsa, 1. Kategoriye bakılır. Hangi kolondaki en yüksek ise ensefalopati derecesi ona göre belirlenir. 1.kategori yani bilinç seviyeleri eşitse o zaman 4. Kategori yani kas tonusuna göre belirlenir. Nöbet geçiren bir bebek ise nörolojik muayeneye bağlı olarak orta veya şiddetli NE olacaktır. Nöbet geçiren hastanın nörolojik muayenesi normal veya hafif NE veya orta NE sınıfına dahil oluyorsa "Orta NE" olarak adlandırılacaktır. Şiddetli NE sınıfına dahil oluyorsa "Şiddetli NE" olacaktır (12).

**Tablo-3:** Thompson skorlama sistemi

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

Shalak, hem hafif hem de orta derecede ensefalopatik klinik belirtileri olan bebeklerin taburculukta anormal bir sonucu % 100 duyarlılıkla tanımladığını buldu. Bu, HİE'nin gelişen doğası hakkındaki bilgimizle uyumludur ve bebeklerin daha sonra hafif ensefalopati belirtileri sonrasında orta-şiddetli ensefalopati geliştirebileceğini düşündürmektedir (68).

Ayrıca Thompson skoru da yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Thompson skoru (Tablo-3), Neonatal ensefalopatili bebeklerin nörolojik muayenesinin dokuz yönünden elde edilmiştir: toplam skor, 0-22 arasındadır ve kapa katsayısı, 0.87'dir.

Bu puan, bebeklerin “hafif”, “orta” veya “şiddetli” den daha kesin bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Normotermik bebeklerde, yaşamın ilk 7 günü boyunca > 10 olan maksimum puan,% 100 duyarlılık ve% 61 özgüllük ile anormal bir sonuç öngörür. Doğumdan 6 saat sonra

anormal bir aEEG'yi kesin olarak öngören sağlam bir erken klinik skor, TH için spesifik bebeklerin hızlı triyajına izin verir. Bununla birlikte, doğumdan <6 saat sonra elde edilen bir Thompson skorunun prognostik değeri hakkında yayınlanmış bir veri yoktur (68,69).

### **2.1.8.Tedavi ve Yaklaşım**

Neonatal ensefalopatili bebeklere yaklaşım, asfiksi riski yüksek olan vakaların perinatal dönemde belirlenmesi ve doğumhanede yeterli ve etkin canlandırma yapılması ile başlar. Perinatal asfiksi vakalarının çoğunun beklenmedik ve önlenemez şekilde ortaya çıkması nedeniyle klinik yaklaşım, çoğunlukla hasarın artışının önlenmesine yönelik destek bakımın sağlanması ve geri dönüşümsüz ikincil enerji yetersizliğinin başlangıcından önceki terapötik pencereyi hedef alan özel nöroprotektif tedaviler üzerine odaklanmaktadır (22).

Neonatal ensefalopatili doğmuş bebeğin yönetiminde, unutulmaması gereken nokta çoklu organ sistemlerin tutulacağıdır. Neonatal ensefalopatiden esas olarak serebral fonksiyonlar etkilenmesine rağmen bu bebeklerde pulmoner, kardiyovasküler, hepatik ve böbrek fonksiyonlarında da bozukluk olması istisna olmaktan çok kuraldır. Neonatal ensefalopati yönetiminde üzerinde durulan noktalar aşağıdaki gibidir:

**Koruma;** peripartum hipoksik-iskemik hasarın önlenmesi

**Tanıma;** peripartum hipoksik-iskemik hasarın tanınması

**Stabilizasyon;** solunum, kardiyovasküler ve metabolik sistemler dahil sistemik fizyolojinin stabilizasyonu (yeterli ventilasyon/perfüzyonun sağlanması, kan şekeri regülasyonunun sağlanması)

**Nöbetlerin kontrolü;**

**Terapötik hipotermi;** uygun vakalarda nöroprotektif olarak bu tedavinin başlaması

**Potansiyel tedaviler;** diğer nöroprotektif tedavilerinin dikkate alınması

Bunların tümü ile ilgili olarak, hipoksik-iskemik hasardan sonra nöronal ölümün büyük kısmının, hasarın sona ermesinden sonra (yani, daha sonra gözden geçirilecek olan terapötik manevraların uygulandığı sırada) geliştiğine dikkat etmek önemlidir (21).

### **2.1.8.1. Peripartum Hipoksik-İskemik Hasarın Önlenmesi**

Neonatal ensefalopati yönetiminde esas nokta, çoğu bebek intrauterin dönemde primer hasara maruz kaldığı için intrauterin asfiksini önlenmesi çok önemlidir. İlk hedef, doğum eylemi veya doğumla ilgili hipoksik-iskemik hasara maruz kalan fetüsün tanımlanmasıdır. Bu nedenle, yüksek riskli gebeliğin tespiti ile antepartum değerlendirme temel noktayı oluşturmaktadır. Fetus, intrapartum dönemde öncelikle, pH ve kan gazı değerlerini belirlemek için gerektiğinde fetal kan örneklemesi ile desteklenen elektronik tekniklerle izlenmelidir. Asfiksi tehdidi olan fetüs için özel müdahale şekli, fetüs ve anne ile ilgili çeşitli faktörlere bağlıdır, ancak çoğu kez sezaryen, beyin hasarına yol açan asfiksini önlenmesinde kritik bir müdahaledir (21).

### **2.1.8.2. Peripartum Hipoksik-İskemik Hasarın Tanınması**

Asfiktik hasar ile ilişkili nörolojik sendromu tanımak zorlayıcı olabilir. Fakat klinik şüphenin yüksek olması tanı koymak için temel gerekliliktir. NE'nin tanınmasının ve yönetiminin kolaylaştırılması için standart kriterler belirlenmiştir. Bunlar postnatal ilk bir saatte kan gazı alınması, deprese doğumlarda uygun resüsitasyon yapılması, terapötik pencerede tedavi açısından hızlı davranılması, tekrarlayan nörolojik muayenelerin yapılması ve uygun vakalarda aEEG ile serebral monitörizasyon yapılmasını içermektedir (21).

### **2.1.8.3. Sistemik Fizyolojinin Stabilizasyonu**

Postnatal dönemde asfiksiden primer etkilenen organ beyin olmasına rağmen kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik sistemde etkilenir. Asfikside bütün dikkatler beyne odaklanmasına rağmen bahsi geçen sistemler yeteri kadar önemsenmemektedir. Özellikle nörolojik hasarın nihai şiddetini belirlemede önemli bir rol oynayabilen bu sistemlerin dikkatli yönetimi çok önemlidir.

Ventilasyon; Yeterli ventilasyonun sağlanması bu basamağın ilk önemli kısmını oluşturur. Bunun içinde oksijen ve karbondioksitin dalgalanması önlenmelidir. Hipoksi; Oksijen yoksunluğunun önlenmesi açıkça destekleyici tedavinin temel taşıdır. Hipoksemi, serebrovasküler otonöregülasyonun bozulmasına böylelikle basınç- pasif dolaşımın bozulmasına ve iskemik beyin hasarına neden olabilir. Buradaki temel tedavi yöntemleri ise oksijen ve mekanik ventilasyon, yüksek frekanslı ventilasyon gibi yardımcı ventilasyondan oluşan uygulamalardır. Uygun vakalarda

endikasyon dahilinde pulmoner vazodilatör ilaçların (örneğin nitrik oksit), kullanımı da düşünülmektedir. Hiperoksi; Her ne kadar hipoksemi ciddi ve hızlı müdahale gerektiren bir durum olsa da, hiperoksinin oluşması da zararlı olabilir. Hiperoksi serebral vazokonstriksiyona veya oksidatif stresin artmasına veya her ikisine de yol açarak serebral hasara neden olabilir. Dolayısıyla hipoksiden korunmaya çalışırken hiperoksik bir ortam oluşturmamak gerekmektedir (21).

Karbondioksitin ciddi metabolik ve vasküler etkileri olabileceğinden, dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. PaCO<sub>2</sub>'deki ani değişikliklerin, hipokarbi veya hiperkarbinin ortaya çıkması serebral hasara neden olmaktadır. Hiperkarbi; PaCO<sub>2</sub>'deki yükselme olarak tanımlanır. Bu durum serebral asidoza, basınç-pasif serebral dolaşımın bozulmasına ve serebral vazodilatasyon ile intrakranial kan akımının artmasına neden olarak hemorajik komplikasyonlara neden olmaktadır. Hipokarbide ise serebral vazokonstriksiyon olup serebral iskemik hasar ön plana çıkmaktadır (21).

**Perfüzyon;** Yeterli perfüzyonun sağlanması asfiktik hastada sekonder iskemik hasar oluşmasının önlenmesi açısından önemlidir. Asifiksizde serebral otonöregülasyon bozulduğundan hastanın gestasyon yaşına göre uygun olan kan basıncı değerleri belirlenip hipo ve hipertansiyondan kaçınılmalıdır. Primer etkilenen kalp olduğu için lüzum halinde dobutamin gibi inotrop desteği ve volüm genişleticiler verilebilir (21).

**Kan şekeri izlemi;** İnsan çalışmaları, perinatal asfiksisinin metabolik geçişi bozduğu ve birkaç mekanizma yoluyla düşük kan glukoz konsantrasyonları olasılığını arttırdığını ortaya koymuştur. Anaerobik glikolizin uzun sürmesi glikojen depolarının hızla tükenmesine neden olur. Yine yapılan çalışmalarda HİE'li bebeklerin sağlıklı bebeklere göre doğum odasındaki kan şekeri konsantrasyonları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Birkaç klinik gözlem çalışması, HİE'li bebeklerde hipogliseminin beyin hasarı üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda kan şekeri 45 mg/dl üstünde olan infantların nörolojik prognozunun daha iyi olduğunu göstermiştir. Hipoglisemi gibi hiperglisemi (>150 mg/dl) de asfiktik yenidoğanlarda istenmemektedir. Sonuç olarak hipoglisemi nöronal hasarı arttırdığı için hiperglisemi ise serebral laktik asidozu arttırdığı veya hiperosmolariteden dolayı serebral hemoraji riskini arttırdığı için kan şekeri 50-100 mg/dl arasında tutulması önerilmiştir (21).

#### 2.1.8.4. Nöbetlerin Kontrolü

Nöbet tedavisi, klinik nöbet aktivitesini saptamak için dikkatli seri muayenelerle başlar. Ciddi HİE vakalarının çoğuna eşlik eden nöbetler beyinde daha fazla hasara neden olabilir. Bununla birlikte yapılan klinik çalışmalar HİE'li bebeklerde nöbet sıklığının ve şiddetinin daha fazla beyin hasarı ve kötü nörogelişimsel sonuç ile ilişkili olduğu sonucunu ortaya koymuştur (70).

Nöbetler, belirgin şekilde hızlandırılmış serebral metabolizma hızı ile ilişkilidir ve daha önce belirtildiği gibi serebral metabolizma optimal aerobik kapasitede çalışmıyorsa (örneğin mitokondriyal hasar nedeniyle), bu hızlanma beyin glikozunda hızlı bir düşüşe, laktatta artışa ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinde azalmaya neden olabilir. Ayrıca, glutamat gibi bazı eksitotoksik amino asitlerin aşırı sinaptik salınımı da hücrel hasara yol açabilir. Buna ek olarak, nöbetler sık sık hipoventilasyon ve apne ile ilişkili olup, serebral etkileri tartışılmış olan hipoksemi ve hiperkarbiye neden olabilmektedir. Subkutan elektrotlar ile yapılan çalışmalar, bu son değişikliklerin, klinik olarak kolayca kaçırılabilir kadar hafif olan nöbetlerle olabileceğini de düşündürmektedir. Yenidoğan nöbetleri, arteriyel kan basıncındaki ani yükselmelerle ve dolayısıyla daha önce tartışıldığı gibi kanamayı indüklemeye olasılığıyla ilişkilidir (21). Ayrıca çalışmalar, nöbetleri zayıf kontrol edilen bebeklerde, kontrolleri iyi olan bebeklere göre daha sık ve şiddetli nörolojik sekel varlığını ortaya koymuştur (71). Fenobarbital, HİE'de nöbetlerin tedavisinde tercih edilen ilaç olarak devam etmektedir. Tedavinin zamanlaması biraz tartışmalı olsa da deneysel çalışmalarda, nöbetlerin başlamasından önce yüksek doz barbituratlarla yapılan yüklemde serebral metabolik hızının azalması, serebral vazokonstriksiyon, beyin ödeminin azalması veya serbest radikallerin azalması ile serebral hasarı azalttığı gösterilmiştir. Ancak prognoz üzerinde olumlu etkisini gösterecek yeterli çalışma olmadığından profilaktik ve yüksek doz (40 mg/kg) fenobarbital uygulaması rutin olarak önerilmemektedir. Fenobarbitalin yenidoğan nöbetlerinde GABA agonisti olmasından dolayı bazen yetersiz kalabilmektedir. Dolayısıyla farklı ajanlara araştırmacıları sevk etmiştir. Bunlardan çok ciddi yan etkisi fazla çalışmaları sırasında farkedilen ve çalışması iptal edilen diüretik özelliğinde bumetaniddir. Ayrıca hipotermiye nöroprotektif etkisini kuvvetlendiren antikonvülsan bir ajan olan Topiramate HİE bağlamında daha fazla çalışmaya adaydır (21). Yenidoğan konvülsiyonlarının tedavi prensipleri HİE'li hastalarda da geçerlidir. Öncelikle nöbet geçiren bir yenidoğanda metabolik nedenlerin tedavi edilmesi gerekir, hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi düzeltilmelidir. Pridoksin bağımlı nöbetlere, 100 mg iv pridoksin verilebilir ve 500 mg'a kadar günlük dozu çıkılabilir bu arada EEG ile yakın takip edilmelidir. Fenobarbital, fenitoin, lidokain, midezolan ve levetirasetam gibi ajanlar öneriler doğrultusunda kullanılabilir (72).



### 2.1.8.5. Nöroprotektif Müdahaleler

Daha öncede anlatıldığı gibi perinatal asfiksidede serebral hasarın fizyopatolojisinde intarsellüler kalsiyum birikimi,eksitatör nörotransmitterlerin salınımı, serbst radikallerin oluşumu ve inflamasyon rol oynamaktadır (73). Tedaviye ilişkin heyecan verici nokta, bu zararlı kaskadı kesmenin, hasarın sona ermesinden sonra bile, perinatal hipoksik-iskemik olayda beyin hasarını önleyebildiği veya hafifletebileceğidir. Yenidoğanlarda incelenen ve burada ele alınan yaklaşımlar, TH, antikonvülsan tedavi, ksenon, antioksidanlar, melatonin, eritropoietin, magnezyum, kalsiyum kanal blokerleri ve kök hücre naklidir.

**Hipotermi;** Her ne kadar onlarca yıldır, derin hipoterminin yani vücut sıcaklıklarının 20 ° C'nin altında olduğu durumun kardiyak operasyonlar sırasında nörolojik açıdan faydalı olduğu bilinse de, son yıllarda çeşitli perinatal asfiksi modellerinde yapılan deneysel çalışmaların ardından derin hipotermiden ziyade vücut sıcaklığının belirli bir dereceye kadar indirildiği durumların (yani “hafif” hipotermi ) yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşım asfiktik bebeklerde çalışılmıştır ve şimdi dünya çapında benimsenmiştir. Hafif hipotermi için nöroprotektif yararın temel belirleyicileri zamanlama (sekonder enerji yetmezliği ve nöbet gibi eksitatör özellikler öncesi hipoterminin başlangıcı bu da yaklaşık olarak ilk 6 saat), derece (vücut sıcaklığının 3 ° C ila 4 ° C düşürülmesi gibi) ve süredir (≈72 saat) (21). Terapötik hipoterminin etki mekanizması, enerji tüketiminde azalma, hücre dışı glutamat birikiminde bir düşme, reaktif oksijen ve azot türlerinin oluşumunda bir azalma, inflamasyonun inhibe edilmesi ve apoptozu indükleyen kaskadların kesilmesi gibi görünmektedir (74).

**Hipotermi tedavisinde iki ana yaklaşım mevcuttur:** Selektif baş soğutması ve tüm vücut soğutması. İlk büyük ölçekli çok merkezli çalışma, selektif baş soğutması ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Bu kritik çalışmada, orta veya şiddetli ensefalopatik ve anormal aEEG'li 218 bebek 5.5 saatten önce başlayan ve 72 saat boyunca devam eden soğutma tedavisine maruz bırakıldı. Amplitüd entegre elektroensefalografi anormalliği ve şiddetli ensefalopatisi olan bebeklerin kontrol grubuna göre kıyaslandığında 18. ayda ölüm ya da ciddi sakatlık üzerine herhangi bir etkisi gözlenmedi. Bununla birlikte, orta derecede ensefalopatik ve aEEG anormalliği olan bebeklerde hipotermik grupta kontrol grubuna göre bu olumsuz sonucun anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (13).

Benzer şekilde, tüm vücut soğutmanın çok merkezli çalışmasından erken ümit verici sonuçlar alındı. Bu çalışmada orta ve ağır ensefalopatisi olan 208 bebeğe 72 saat süreyle ortalama 4.3 saatte, 33.5 ° C'lik bir özofagus sıcaklığında tüm vücut soğutulmaya başlandı. Ancak bu çalışmada aEEG kullanılmamıştır. Hipotermi tedavisi uygulanan orta ve ağır asfiktik bebeklerin kontrol grubuna göre kıyaslandığında ileri dönem nörolojik gelişimleri ve mortaliteleri anlamlı derece farklıydı (12). İntrapartum asfiksi bulguları olan, orta / şiddetli ensefalopatili term ve geç preterm 1505 bebeğin 11 randomize kontrollü çalışmasının dahil edildiği meta-analizde TH tedavisinin mortalite ve morbitide üzerinde anlamlı bir farklılık olduğu belirtildi (75).

Hipotermi tedavisi uygulanacak hasta seçimi Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenen endikasyonlara göre yapılmaktadır (76);

1. 35. Gebelik haftasını tamamlamış olmak
2. Postnatal ilk 6 saatte olmak
3. Klinik muayenede orta / şiddetli neonatal ensefalopati varlığı
4. Kord kan gazında  $pH \leq 7,00$  veya  $BA \geq 16$  mmol/L olması. Kord kan gazı mevcut değilse, ilk 60 dakikada alınan arteriyel  $pH \leq 7,00$  veya  $BA \geq 16$  mmol/L olması

Eğer kan gazı uygun değilse aşağıdakilerin varlığı ile tanımlanan “asfiksi kanıtı”

- a- Apgar skoru 10. dakikada 5'den az olması veya pozitif basınçlı ventilasyonu veya göğüs kompresyonuyla resüsitasyon ihtiyacının 10. dakikada devam ediyor olması
- b- HİE ile sonuçlanabilecek herhangi bir akut perinatal olay (örneğin, abruptio plasenta, kord prolapsusu, şiddetli fetal kalp hızı anormalliği) olması

Bahsedilen kriterlere göre hipotermi tedavisinin başlatılması için orta ve ağır ensefalopatinin olması gerekmektedir. Hafif ensefalopatik bebeklere soğutma tedavisinin uygulanması konusu halen araştırma aşamasındadır. Bu nedenle, orta/ağır ensefalopatik bebeklere yapılan TH' nin, sekonder hasar başlamadan önce mümkün olan en kısa sürede uygulanması ve sekonder enerji yetersizliği dönemine kadar devam etmesi gerektiği, mevcut klinik ve prelinik kanıtlardan açıkça anlaşılmaktadır (77). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda doğumdan 3 saat sonra soğutulmuş bebekler, 3 saat ile 6 saat arasında soğutulmaya başlayan bebeklere kıyasla daha iyi nörogelişimsel sonuçlara sahip olduğu görüldü (78). 72 saatlik soğutmanın ardından bebekler yavaş yavaş yeniden ısıtılmalıdır (0,5 ° C/ saat). Daha hızlı ısıtıldığında nöbetlerin arttığı (79) ve kortikal apoptozun indüklendiği (80) hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Daha uzun soğutma sürelerinin

(> 72 saat) veya 33.5 ° C'nin altına daha derin soğutmanın fayda sağladığı gösterilmemiştir ve zararlıdır (81-83).

Terapötik hipotermiyle ilişkili risk faktörlerinin hipoterminin faydaları ile karşılaştırıldığında nispeten küçük olduğu görülmüştür (75).

Sonuç olarak, HİE için risk altındaki bebeklere TH'nin erken uygulanmasının, MRG'deki beyin hasarının boyutunu azalttığı, mortaliteyi azalttığı ve nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği açıktır. Hafif HİE'nin bu yaklaşımın uygulanmasının bir göstergesi olduğunu ne ölçüde belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (21).

### **Terapötik Hipotermi Komplikasyonları**

**1. Kardiyovasküler ve Solunumsal:** Tüm TH çalışmalarının güncel meta-analizlerinde hipoterminin kardiyovasküler sistemle ilişkili tek, devamlı etkisinin klinik olarak iyi huylu fizyolojik sinüs bradikardisi olduğunu göstermektedir (84). Hipotermi, atriyal pacemaker ve intrakardiyak iletimi yavaşlattığı için sürekli sinüs bradikardisi ile ilişkilidir. Aynı zamanda QT aralığı da uzayabilir ve hipotermi sırasında hipotansiyon oluşabilir (12,13). Erişkin hastalarda yapılan hipotermi tedavisinin komplikasyonlarının araştırıldığı çalışmalarda kardiyovasküler komplikasyonlar arasında pulmoner hipertansiyon gelişimi, sinüs bradikardi, kardiyak aritmi, hiperviskozite ve pulmoner vazokonstriksiyon bulunmaktadır (85,86). Yapılan bir meta-analizde, hipotermi tedavisi uygulanan gruplarda inotroplarla tedavi edilen hipotansiyonda, sınırdan bir derecede anlamlı artış olmuş (84). Bununla birlikte, Battin ve ark. son zamanlarda, soğutma sırasında tansiyon desteği için inotrop gereksiniminin, doktor davranışlarında belirgin bir değişiklik ile daha fazla ilişkili olduğunu ve soğutulmuş bebeklerde inotrop tedavisinin daha yavaş geri çekildiğini göstermiştir (87). Eicher ve ark. (88) soğutulmuş bebeklerde inhale nitrikoksit tedavisi gerektiren PPHT bir artış olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, PPHT' si olan bebek sayısı, yakın zamanda bildirilen Neonatal Ensefalopatide Tüm Vücut Hipotermi (TOBY) çalışmasını da içeren üç büyük soğutma çalışmasındaki soğutulmuş ve soğutulmamış bebekler arasında benzerdi (11-13).

**2. Hematolojik Yan Etkiler:** Hipoterminin neden olduğu pıhtılaşma anormallikleri, trombosit işlev bozukluğu, artmış fibrinolitik aktivite, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzamayı içerir (89). Hipotermi ile birlikte trombositopeni de bildirilmiştir. Hipoterminin

trombosit sayısı üzerindeki etkisini bildiren dört çalışmanın (12,13,88,90) meta-analizinde hipotermik gruplarda trombositopenide istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (84). Bununla birlikte, üç büyük randomize hipotermi çalışmasının hiçbirinde kanama komplikasyonlarında artış olmadığı bildirilmiştir (11-13). Daha küçük ölçekli bir güvenlik çalışmasında Eicher ve ark. protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin süresinin uzamasıyla birlikte koagülopatide bir artış olduğunu bildirmişlerdir, ancak koagülopatinin taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonları ile kolayca kontrol edilebildiği ve intrakraniyal kanamada artış olmadığını bildirmişlerdir (88). Ayrıca derin hipoterminin, deneysel bir hayvan çalışmasında intrakraniyal kanamaya neden olmadığı belirtilmiş (91), ve yeni doğan bebeklerde yakın zamanda yapılan bir pilot çalışmada, 30 ° C'lik hedef rektal sıcaklığa kadar derin tüm vücut hipotermisinin güvenli olduğu bildirilmiştir (92).

**3. Böbrek Yetmezliği:** Hipoterminin antidiüretik hormonu baskıladığı bilinmektedir ve deneysel hayvan modellerinde soğutma, böbrek perfüzyonunda ve glomerüler filtrasyon oranındaki bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (93). Bununla birlikte, hipoterminin idrar çıkışı üzerindeki etkisini bildiren beş çalışmanın meta-analizi, soğutulmuş bebeklerde oligüri oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (84).

**4. İmmünolojik Yan Etkileri:** Yetişkinlerde yapılan çalışmalar hipoterminin derin immünoşüpresif ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermiştir (85,86).

Bununla birlikte, hipoterminin sepsis üzerindeki etkisini bildiren beş çalışmanın meta-analizi, enfeksiyon riskinde bir artış olmadığı yönünde idi. Fakat bu durumun hipotermi tedavisi sırasında asfiktik olan bebeklerde rutin antibiyotik kullanımının bu riski maskeleyesi ile mümkün olabileceği düşünülmüştür (84).

**Antikonvülzan ilaçlar:** Antikonvülzan ilaçlar klasik etkilerine ek olarak nöroprotektif etkileri ile asfiksizde rol oynayabilir. Fenobarbital; serebral metabolik hızını azaltması, serebral vazokonstriksiyon yapması, beyin ödemi azaltması ve serbest radikallerin oluşumunu düşürmesi ile serebral hasarı azalttığı gösterilmiştir (21). Topiramate kinate (KA) ve  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) reseptörlerini içeren glutamat reseptörü üzerinden antagonist etki ile glutamat salınımı azaltarak antiepileptik olarak kullanılmaktadır (94). Deneysel çalışmalarda topiramatin antikonvülzan etkisinin dışında nöroprotektif etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Özellikle hafif hipotermi ile kombine edilen (sinerjistik) tedavi yaklaşımlarının

monoterapiden daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (95,96). Topiramatin özellikle ilgi çekmesinin nedeni hasar sonrası gelişmekte olan oligodendrositlerin yaralanmaya karşı korunmasını sağlamasıdır (74). Ayrıca, diğer birçok eksitatör aminoasit antagonistinin aksine topiramate, klinik olarak kullanılan dozlarda, gelişmekte olan beyinde apoptotik nöronal hücre ölümüne yol açmamaktadır (97). Levetirasetaminin nöroprotektif etkisi ile ilgili umut verici çalışmalar devam etmektedir (98).

**Xenon:** Xenon, düşük kan/gaz partiyon katsayısına sahip, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen ve anestezinin hızlı şekilde indüklenmesine yol açan güçlü bir anesteziktir. Xenonun nöroprotektif etkileri hipotermi ile kombinasyon halinde olduğunda gösterilmiştir (99). Xenon'un, hipotermi tedavisi uygulanan hastalarda kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada güvenilir olduğunu dair kanıtlar olduğu bildirildi (100).

TOBY-Xe randomize kontrollü çalışmasında 92 bebekten 46 bebeğe sadece hipotermi tedavisi uygulanmış diğer 46 bebeğe de hipotermiye ek olarak inhaler xenon tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada talamusta laktat / N-asetilaspartat oranında veya iç kapsülün arka kolunda fraksiyonel anizotropide anlamlı bir fark gösterilememiştir. Araştırmacılar bu çalışma sonucunda xenon uygulamasının “doğum asfiksiden sonra soğutmanın nöroprotektif etkisini artırma olasılığı olmadığı” sonucuna varmışlardır (101).

**Antioksidanlar - N-Asetilsistein, Allopurinol:** Oksidatif stres, yenidoğan hipoksik-iskemik beyin hasarının önemli bir mekanizması olduğundan, antioksidan özelliklere sahip ajanların, yenidoğan beynini korumada faydalı olacağı tahmin edilebilir. Yenidoğan sıçanlardaki hipoksik-iskemik deneysel çalışmalar bu olasılığı desteklemektedir. N-asetilsistein, hipotermi ile kombinasyon halinde özellikle faydalı bulunmuştur. Potansiyel özelliği ise kan-beyin bariyerini geçme kabiliyeti ve rölatif güvenliğiydi (102). Ancak insan çalışmaları halen devam etmektedir.

Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan ve serbest radikalleri temizleyebilen allopurinol, nöroprotektif özelliklere sahiptir. Bir rapordan elde edilen verilere göre allopurinol tedavisinin serbest radikal oluşumu, beyin hemodinamiği ve elektriksel beyin aktivitesi üzerinde yararlı bir etki olduğunu göstermiştir. Kısa dönem sonuçları (ölüm, taburculuktaki nörolojik anormallikler) allopurinol ile tedavi edilen bebeklerde daha olumlu olma eğilimindeydi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (103). Daha sonra yapılan bir çalışmada da, asfiktik bebeklerde allopurinolün yararı önerilmiştir (104). 2014 yılında, büyük bir çalışmada fetal hipoksi sırasında allopurinol ile

maternal tedavi denemesi sonrasında umbilikal kord kanındaki nöronal hasar belirteçlerini anlamlı şekilde düşürmediği görülmüştür. Ancak daha sonra yapılan analizlerde potansiyel bir faydasının olduğu gösterilmiş (105). Bazı küçük ölçekli klinik çalışmalar, yenidoğanlarda HİE'de allopurinolün ılımlı yararını göstermektedir (106). Allopurinolün hipotermi yararını artırıp arttırmayacağı bilinmemekle birlikte gelecekte çalışmaya değer bir konu olarak devam etmektedir.

**Melatonin:** Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), HİE tedavisinde umut verici etkiler gösteren endojen bir indolamindir. Antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliklere sahiptir (107). Melatonin, kan-beyin bariyerini serbestçe geçer. Bir hayvan modelinde melatoninin bağımsız olarak (108) veya TH (109) ile birlikte kullanıldığında beyni koruduğu gösterilmiştir. Aly ve arkadaşları, orta ve şiddetli NE'li bebeklerin küçük bir pilot çalışmasında, melatonin ve TH kombinasyonunun, oksidatif stresi azaltmada etkili olduğunu ve 6 aylıkken olumlu nörogelişimsel bir sonuçla sağkalımı iyileştirdiğini göstermişlerdir (110). Optimal doz ve uygulama süresi hakkında hala yeterli bilgi mevcut olmayıp kullanımı rutin olarak önerilmemektedir (21).

**Eritropoetin (EPO):** Eritropoetin (EPO), hem term hem de preterm bebekler için nöroprotektif bir ajan olarak araştırılmıştır. Eritropoetin, perinatal hipoksi-iskemiye adaptif yanıtta rol oynadığı ve nöroprotektif özellikler sergilediği gösterilen bir glikoproteindir (111). Adaptif olayların ana dizisi, hipoksi ile indüklenen hipoksik-indüklenebilen-faktör (HİF) ve transkripsiyon faktörünün sentezlenmesi, bu daha sonra nöronlar, astrositler, oligodendroglia, mikroglia ve endotel hücrelerinde reseptörü bulunan EPO'nun ekspresyonunun artmasına yol açar. Başlıca nöroprotektif mekanizmalar antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri içerir (74). Neonatal hipoksi-iskemi'nin birçok deneysel çalışması, EPO'nun uygulanmasıyla beyin hasarında azalma olduğunu göstermiştir (112,113). Hayvan modellerinde nöroprotektif etkiler, hipoksik-iskemik hasarın öncesi ve sonrasında yapılan işlemlerle gösterilmiştir. Ayrıca, EPO 34-kDa ağırlığında bir glikoprotein olmasına rağmen, sistemik uygulamadan sonra faydalı olduğu bulunmuştur. Perinatal asfiktik bebeklerde hipotermi tedavisi döneminden önce yapılan iki klinik çalışma, EPO tedavisinin (5 gün veya 14 gün boyunca) nörolojik sonuç üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur (114,115). Eritropoetin hipotermi tedavisine ek olarak veya sinerjistik etki ile fayda sağladığı düşünülmüş. Ancak deneysel modellerdeki ilk çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir (116,117). Bununla birlikte, Faz I ve II çalışmalarının sonuçları da her ne kadar hasta sayısı az ve yeterince kanıtlanmamış bir durum olsa da güvenlik sorunu olmadan ilk hafta tekrarlanan dozlarda kullanıldıktan sonra EPO daha iyi nörolojik sonuçlara neden olmuştur (118,119). Daha uzun süreli EPO tedavisinin sağlanabilmesi, dolaşımda yarılanma ömrü daha

uzun olan ve güvenlik çalışmaları yapılmış olan darbopietin ile mümkün olmaktadır (120). Halen HİE'li bebeklerde EPO'yu hipotermi ile kombinasyon halinde inceleyen iki aktif klinik çalışma (NCT01913340 ve NCT01732146) bulunmaktadır. “Yenidoğan Beyin Hasarında Neonatal Eritropietin ve TH Sonuçları” (NEATO) çalışması (NCT01913340), doz başına 1000 U / kg'lık bir EPO dozunu değerlendirmiştir. “Hipoksik İskemik Ensefalopatide Sağkalım ve Nörolojik Sonuçları Sağlamada Eritropietinin Etkinliği” (NEUREPO) çalışması (NCT01732146) ise, intravenöz eritropietini, her 24 saatte üç kez doz başına 1000 ile 1500 U / kg olarak değerlendirmiştir. Aktif olarak devam eden bu çalışmaların sonuçları beklenmektedir (21).

**Magnezyum:** Magnezyum sülfat, obstetriklerde preterm doğum için tokolitik bir ajan olarak ve preeklampsi tedavisi için uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Her ne kadar magnezyumun NE'nin bazı hayvan modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, veriler şuan için tutarsızdır (121). Benzer şekilde, preterm beyin hasarının önlenmesinde antenatal magnezyumun yararlı bir rolü için veriler tutarlı değildir. Mevcut tüm çalışmaların verilerinin yakın zamanda değerlendirildiği bir meta-analizde doğumdan kısa bir süre sonra HİE'li yenidoğanlara verilen magnezyum tedavisinin ölümü veya orta/şiddetli sakatlığı azaltıp azaltmadığını belirlemek için yeterli kanıt olmadığını göstermiştir (122). Halen devam etmekte olan bir faz III klinik araştırması (MagCool) (NCT01646619), doğumda asfiktik kalan bebekler için TH' ye magnezyum sülfat eklenmesinin, tek başına soğutma tedavisine kıyasla hayatta kalma ve sonuçlara ilave fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendirmektedir (21).

**Kalsiyum kanal blokerleri:** Nöronal hücre ölümünün ana faktörlerinden birisinin kalsiyum olması ve asfiktik hastalarda intrasitoplazmik kalsiyumun artması hücre ölümünü tetiklediğinden kalsiyum kanal blokörleri araştırılmaya başlanmıştır. Deneysel çalışmalar bazı faydalar (74) göstermekle birlikte yapılan bazı küçük ölçekli çalışmalar bu ajanın toksisitesinin daha iyi anlaşılmasının, faydalı bir etki beklemeden önce araştırılması gerekli olduğunu göstermiştir (123).

**Kök hücre tedavisi:** Yeni deneysel çalışmalar NE'de nöro-koruma ve nöro-restorasyon için kök hücre tedavisinin potansiyel bir rolünü göstermektedir. Prematür bebeklerde serebral beyaz cevher hasarında ve term yenidoğanın arteriyel iskemik inmesinde böyle bir rol tartışılmaktadır (59). Perinatal asfiksi deneysel modellerinde incelenen başlıca ajanlar, insan kordon kanı, multipotent kök hücreler ve progenitör hücreler ve sinir kök hücreleridir (124). Yapılan çalışmalarda her ne kadar sonuçlar tamamen tutarlı olmasa da, genellikle faydalı etkiler

belgelenmiştir. Kordon kanı, kök ve progenitör hücrelerden oldukça zengin bir kaynağıdır. Deneysel çalışmalar, insan kordon kanının hipoksi-iskemi sonrası ilk 24 saat içinde veya 7 günde infüzyonunun, genellikle fonksiyonel olan değişken yararları olduğunu göstermektedir (125,126). Yararı büyük olasılıkla, hücrelerin engraftmanına bağlı değil, antiapoptotik ve antienflamatuar etkilere ve belki de endojen hücreler üzerindeki trofik etkilerle ilişkindir. Otolog, hacmi ve kırmızı kan hücresi azaltılmış insan kord kanının insan bebeklere tatbik edilmesi güvenli ve uygulanabilir görünmekte aynı zamanda hipotermi tedavisi ile birlikte kullanımı amaçlanmıştır (124). Zamanlama, doz ve süre gibi birden fazla konu çözülmeyi gerektirse de bu tedavi yolunun dikkatlice tasarlanmış, kontrollü çalışmalarla araştırılması gerekmektedir. Cotten ve arkadaşları tarafından yapılan, HİE'li bebeklerde otolog kordon kanı infüzyonunun araştırıldığı ilk çalışma halen devam etmektedir (NCT00593242)(127).

#### **2.1.8.6. Potansiyel Tedaviler**

Deneysel çalışmalar, yenidoğan asfiktik bebeklerde kullanılmak üzere kaspaz inhibitörleri, IGF-1, kanabinoidler ve osteopontin dahil olmak üzere çeşitli başka ajanların potansiyel nöroprotektif etkileri araştırılmış ama halen insanlarda yapılmış hiçbir çalışma bulunmamaktadır (128-130).



### 3. MATERYAL-METOD

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Ocak 2017 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında, Perinatal asfiksi tanısı ile takip ve tedavi edilen 80 olgu alındı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' na başvurulmuş olup, 7 Ocak 2019 tarihli karar ile etik kurul onay alındı. Hastaların gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, anne yaşı, annenin gebelik sayısı, Sarnat evremelesi, akrabalık durumu, gebelik takip durumu, kan grubu, tedaviye başlama zamanı, ilk geliş pH ve BA değerleri incelendi.

Dâhil etme kriterleri; Hipotermi tedavisi uygulanacak hasta seçimi Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenen endikasyonlara göre yapılmaktadır (76);

1. 35. Gebelik haftasını tamamlamış olmak
2. Postnatal ilk 6 saatte olmak
3. Klinik muayenede orta / şiddetli neonatal ensefalopati varlığı
4. Kord kan gazında  $pH \leq 7,00$  veya  $BA \geq 16$  mmol/L olması. Kord kan gazı mevcut değilse, ilk 60 dakikada alınan arteriyel  $pH \leq 7,00$  veya  $BA \geq 16$  mmol/L olması

Eğer kan gazı uygun değilse aşağıdakilerin varlığı ile tanımlanan “asfiksi kanıtı”

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

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

Klinik muayenede modifiye Sarnat skorlama sistemi kullanıldı. Orta ve ağır ensefalopatik olan hastalara hipotermi tedavisi uygulandı (Tablo-2) (12,131).

**Dışlama kriterleri:** 6 saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler, 34 haftanın altında bebekler, 2000 gr altında vücut ağırlığında olan bebekler çalışmaya dâhil edilmedi. Tanıdan emin olunamayan durumlar veya NE' ye neden olabilen diğer durumların dökümente edilmiş olması, konjenital metabolik hastalıklar, kardeş öyküsü ile ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar, tedaviden yarar görmeyeceği düşünülen bebekler, çok

ağır veya yaygın parankimal kranial kanamalar, çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati, Maternal koriyoamniyonit, trizomiler (13 ve 18) veya çoklu organ anomalisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı (131).

### **Kan  rneklerinin Alınması ve Analizleri**

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

Amplitüd entegre elektroensefalografi değerlendirilmesi olgulara 80 saat süreyle Olympic CFM Brainz Monitor model aEEG cihazı ile aEEG çekimi yapıldı. Amplitüd entegre EEG montajlamada elektrot olarak 12 mmx29 gauge iğne elektrotlar (C3, C4, P3, P4 ve COM) kullanıldı. Beş adet elektrottan mor ve siyah renkli C3 ve P3 elektrotları saçlı derinin sol paryetal, mor ve siyah renkli olan C4, P4 elektrotları sağ paryetal, beyaz renkli referans elektrot da (COM) frontal bölgede orta hatta yerleştirildi. Amplitüd entegre EEG kayıtları Burdjalov skorlama sistemine göre değerlendirildi. Burjdalov skorlaması sisteminde süreklilik, uyku uyanıklık siklusu, alt sınırın amplitüdü ve bant genişliği değerlendirilerek skorlama modeli yapılmıştır (132,133) (Tablo–4).

**Tablo-4:** Amplitüd entegre EEG patern sınıflaması

Sürekli normal voltaj (CNV)	Sürekli normal aktivite minimum 5 ila 7–10 $\mu$ V civarında seyrederken maksimum amplitüd 10–25 ile 50 $\mu$ V a kadar değişiklik gösterebilir.
Sürekli olmayan normal voltaj (DNV)	Minimum amplitüdün değişken olduğu ancak 5 $\mu$ V'nin altında izlendiği maksimum amplitüdün ise 10 $\mu$ V'nin üstünde seyrettiği voltaj şekli
Burst supresyon (BS)	Sürekli olmayan voltaj zemininde olan minimum amplitüde değişiklik olmadan 0–1 (2) $\mu$ V arasında olan ve 25 $\mu$ V geçen maximum aktivitelerin olduğu voltaj şekli.
Sürekli aşırı düşük voltaj (LV)	Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5 $\mu$ V civarında veya altında)
Aktivitenin olmadığı, düz çizgi (FT)	5 $\mu$ V altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)

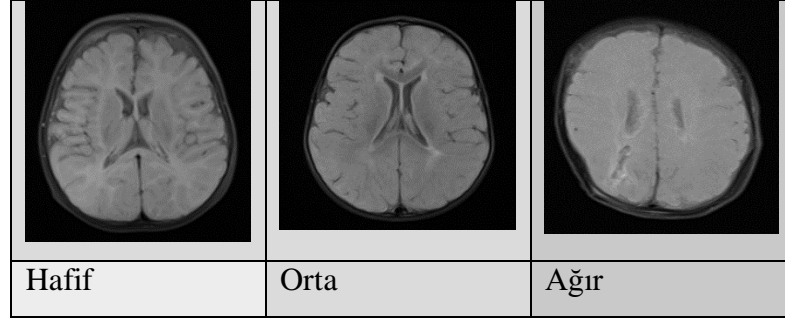
Hastaların kranial Manyetik Rezonans görüntülemeleri (MRG) 3-Tesla gücüne sahip MRG cihazı (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile 64 kanallı baş koili kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan görüntüler tüm hastalar için aynı parametreler kullanılarak elde edildi. Manyetik rezonans çekimi esnasında kullanılan sekanslar; Aksial T1A (ağırlıklı) spin eko (TR/TE/FA: 370/11/70), T2A turbo spin eko (TR/TE/FA: 4540/109/150), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery); (TR/TE/FA:9140/81/150), Sagital T1A spin eko (TR/TE/FA: 375/11/70), Coronal T2A turbo spin eko (TR/TE/FA: 4540/105/150) ve Difüzyon A (TR/TE/FA:6400/98/90) şeklinde elde edildi. Hastaların kranial MRG ilk 7 gün içerisinde ve sonrasında çekilen olarak iki gruba ayrılarak kaydedildi.

Manyetik rezonans görüntüleri (MRG) hastaların kliniği hakkında bilgi sahibi olmayan ve yenidoğan nöroradyolojisi konusunda en az 5 yıllık tecrübeli olan radyolog tarafından farklı zamanlarda toplamda iki defa incelenerek hafif, orta ve ağır diye üç gruba ayrılarak incelendi. Çekilen kranial MRG bulgularında hastalar;

**Hafif:** periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı

**Orta:** periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı, korpuz kallozum incilmesi, bazal gangliyon tutulumu, subkortikal beyaz cevher tutulumu

**Ağır:** hafif ve orta klinik bulgularına ek olarak kistik ensefalomalazik alan, korteks incelmesi ve atrofik girus bulgularına göre gruplandırıldı (Şekil-1).



**Şekil-1:** Hafif, Orta ve Ağır MR Görüntüleri

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıanmıŐtır. Normal dağılım gösteren nicel deđiŐkenlerin üç grup değerlendirmelerinde Oneway ANOVA test, iki grup arası karŐılaŐtırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel deđiŐkenlerin iki grup arası karŐılaŐtırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel deđiŐkenlerin ikiden fazla grup arası karŐılaŐtırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nicel deđiŐkenler arası iliŐkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 2017–2019 tarihlerinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım kliniğinde %36,3 'ü (n=29) kız, %63,7 'si (n=51) erkek olmak üzere toplam 80 olgu ile yapıldı. Bebeklerin gestasyon yaşları 35 ile 42 hafta arasında değişmekte olup, ortalama  $38,01 \pm 1,27$  hafta idi (Tablo–5).

**Tablo-5:** Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Anne Yaşı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	17-42 (26)
	<i>Ort±Ss</i>	27,06±6,75
Kan Grubu	A (-)	1 (1,3)
	A (+)	27 (33,8)
	B (-)	2 (2,5)
	B (+)	15 (18,8)
	AB (+)	8 (10,0)
	0 (-)	2 (2,5)
	0 (+)	25 (31,3)
Gebelik Sayısı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1-13 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	3,23±2,81
Doğum Şekli	NSVY	57 (71,3)
	CS	23 (28,7)
Akrabalık	Yok	65 (81,3)
	Var	15 (18,8)
Gestasyon Haftası	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	35-42 (38)
	<i>Ort±Ss</i>	38,01±1,27
Doğum Ağırlığı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2110-4500 (3200)
	<i>Ort±Ss</i>	3193,56±467,00
10. dk APGAR	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-8 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	3,99±1,55
Bebek Cinsiyet	Kız	29 (36,3)
	Erkek	51 (63,7)
Tedavi Başlangıç Zamanı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1-6 (3)
	<i>Ort±Ss</i>	3,25±1,21

MRG Çekilme Günü	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3-30 (6)
	<i>Ort±Ss</i>	8,08±5,54
	≤7 Gün	50 (67,6)
	>7 Gün	30 (32,4)
Sarnat Evrelemesi	Evre 2	61 (76,3)
	Evre 3	19 (23,8)
Gebelik Takip	Yok	46 (57,5)
	Var	34 (42,5)
Mortalite	Yok	74 (92,5)
	Var	6 (7,5)

Çalışmaya katılan olguların %1,3'ünün (n=1) kan grubunun A (-) olduğu, %33,8'inin (n=27) A (+), %2,5'inin (n=2) B (-), %18,8'inin (n=15) B (+), %10'unun (n=8) AB (+), %2,5'inin (n=2) 0 (-) ve %31,3'ünün (n=25) 0 (+) olduğu gözlenmiştir.

Olguların gebelik sayıları 1 ile 13 arasında değişmekte olup, ortalama 3,23±2,81 olduğu gözlenmiştir.

Olguların %71,3'ünün (n=57) doğum şeklinin normal spontan vajinal yol (NSVY) ile, %28,7'inin (n=23) sezaryen (CS) ile olduğu gözlenmiştir.

Olguların %18,8'inde (n=15) akraba evliliği gözlenmiştir.

Olguların gestasyon haftaları 35 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalama 38,01±1,27 olarak saptanmıştır.

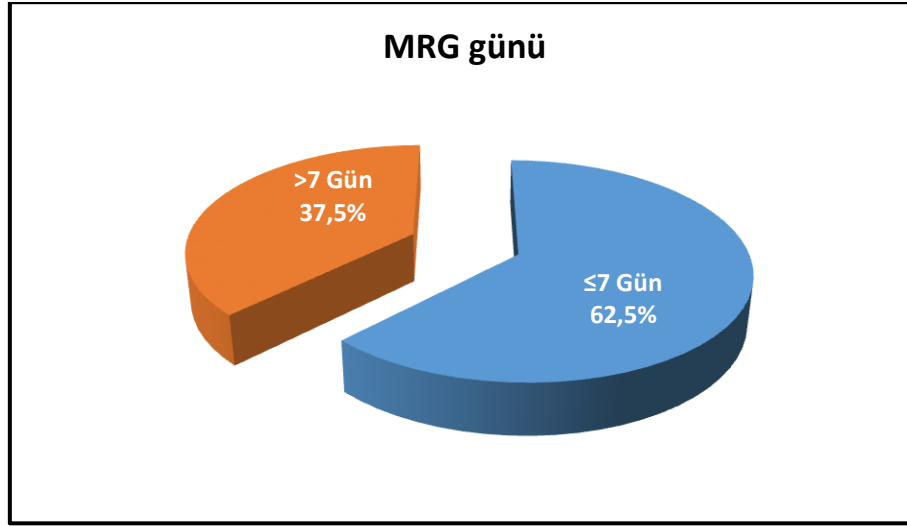
Bebeklerin doğum ağırlıkları 2110 ile 4500 gram arasında değişmekte olup, ortalama 3193,56±467,00 gram olarak saptanmıştır.

Bebeklerin 10. dk apgar skorları 0 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama 3,99±1,55 olarak saptanmıştır.

Bebeklerin %36,3'ünün (n=29) cinsiyetinin kız, %63,7'sinin (n=51) erkek olduğu gözlenmiştir.

Olguların tedavi başlangıç zamanları 1 ile 6 saat arasında değişmekte olup, ortalama 3,25±1,21 olarak saptanmıştır.

Olguların MRG çekim günleri 3 ile 30. gün arasında değişmekte olup, ortalama 8,08±5,54 olarak saptanmıştır. Olguların %67,6'sinin (n=50) MRG çekim günü 7 ve altında olduğu, %32,4'ünün (n=30) 7. günün üzerinde olduğu gözlenmiştir (Şekil-2).



**Grafik-1:** MRG günlerine göre dağılım

Olguların %76,3'ünün (n=61) sarnat evrelemesinin evre 2 olduğu, %23,8'inin (n=19) evre 3 olduğu gözlenmiştir.

Olguların %42,5'inin (n=34) gebelik takibinin olduğu gözlenmiştir.

Olguların %7,5'inde (n=6) mortalite geliştiği gözlenmiştir.

Olguların pH ölçümleri 6,30 ile 7,21 arasında değişmekte olup, ortalama  $6,90 \pm 0,14$  olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan olguların BA ölçümleri -40 ile -11,6 arasında değişmekte olup, ortalama  $-19,88 \pm 4,98$  olarak saptanmıştır (Tablo-6).

Olguların %5'inin (n=4) 6. saatteki aEEG (1. aEEG) sonucunun CNV olduğu, %46,3'ünün (n=37) DNV, %33,8'inin (n=27) BS ve %15'inin (n=12) LV olduğu gözlenmiştir.

Olguların %47,4'ünün (n=37) 24. saatteki aEEG (2. aEEG) sonucunun CNV olduğu, %26,9'unun (n=21) DNV, %17,9'unun (n=14) BS ve %7,7'sinin (n=6) LV olduğu gözlenmiştir.

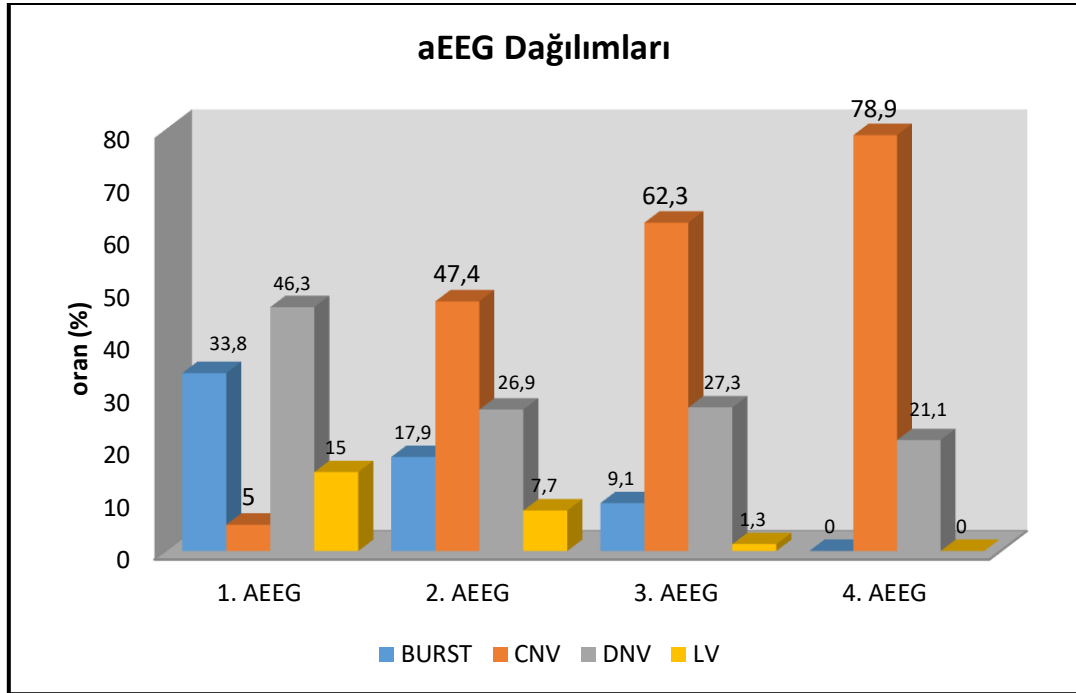
**Tablo-6:** Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (pH, BA, aEEG, MRG)

pH	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	6,30-7,21 (6,92)
	<i>Ort±Ss</i>	$6,90 \pm 0,14$
BA	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	-40 - -11,6 (-18,95)
	<i>Ort±Ss</i>	$-19,88 \pm 4,98$
6. saatteki aEEG	BS	27 (33,8)
	CNV	4 (5,0)
	DNV	37 (46,3)
	LV	12 (15,0)

24. saatteki aEEG	BS	14 (17,9)
	CNV	37 (47,4)
	DNV	21 (26,9)
	LV	6 (7,7)
48. saatteki aEEG	BS	7 (9,1)
	CNV	48 (62,3)
	DNV	21 (27,3)
	LV	1 (1,3)
72. saatteki aEEG	CNV	60 (78,9)
	DNV	16 (21,1)
MRG	Hafif	20 (27,0)
	Orta	37 (50,0)
	Ağır	17 (23,0)

Olguların %62,3'ünün (n=48) 48. saatteki aEEG (3. aEEG) sonucunun CNV olduğu, %27,3'ünün (n=21) DNV, %9,1'inin (n=7) BS ve %1,3'ünün (n=1) LV olduğu gözlenmiştir.

Olguların %78,9'unun (n=60) 72. saatteki aEEG (4. aEEG) sonucunun CNV olduğu, %21,1'inin (n=16) DNV olduğu gözlenmiştir (Tablo-6)(Şekil-3).



**Grafik-2:** Amplitüd entegre EEG dağılımı



Olguların %27'sinin (n=20) MRG bulgularının hafif derecede, %50'sinin (n=37) orta ve %23'ünün (n=17) ağır olduğu gözlenmiştir.

**Tablo-7:** Amplitüd entegre EEG sonuçlarına Göre pH ve BA ölçümlerinin değerlendirilmesi

		pH		BA	
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
1. aEEG	CNV (n=4)	6,9-7,17 (6,96)	6,99±0,12	-20- -12,8 (-17,5)	-16,95±3,14
	DNV (n=37)	6,7-7,09 (6,92)	6,92±0,09	-26- -11,6 (-17)	-17,55±3,01
	BS (n=27)	6,56-7,12 (6,95)	6,91±0,13	-35- -12,7 (-20,1)	-21,47±4,40
	LV (n=12)	6,3-7,21 (6,85)	6,82±0,23	-40- -16,5 (-22)	-24,49±7,00
Test Değeri	<i>p</i>	$\chi^2$ :4,135	<sup>a</sup> 0,247	$\chi^2$ :27,310	<sup>a</sup> 0,001**
2. aEEG	CNV (n=37)	6,68-7,17 (6,93)	6,92±0,10	-28- -11,6 (-18)	-18,00±3,37
	DNV (n=21)	6,69-7,12 (6,9)	6,92±0,12	-26- -12,7 (-19)	-19,27±3,52
	BS (n=14)	6,56-7,21 (6,91)	6,89±0,19	-35- -15 (-21,7)	-22,39±5,52
	LV (n=6)	6,77-6,98 (6,89)	6,88±0,08	-33- -18 (-25)	-24,23±5,59
Test Değeri	<i>p</i>	$\chi^2$ :1,166	<sup>a</sup> 0,761	$\chi^2$ :13,746	<sup>a</sup> 0,003**
3. aEEG	CNV (n=48)	6,68-7,17 (6,92)	6,92±0,11	-28- -11,6 (-18,1)	-18,39±3,57
	DNV (n=21)	6,56-7,21 (6,91)	6,93±0,15	-32- -15 (-20)	-20,90±4,34
	BS (n=7)	6,56-7,04 (6,89)	6,85±0,17	-35- -16,5 (-20,4)	-22,41±6,13
	LV (n=1)	6,96	6,96±0,0	-18,4	-18,4±0,00
Test Değeri	<i>p</i>	$\chi^2$ :1,383	<sup>a</sup> 0,501	$\chi^2$ :6,789	<sup>a</sup> 0,034*
4. aEEG	CNV (n=60)	6,68-7,21 (6,93)	6,92±0,11	-28- -11,6 (-18,4)	-18,61±3,48
	DNV (n=16)	6,56-7,07 (6,9)	6,89±0,13	-35-15 (-20,2)	-21,74±4,93
Test Değeri	<i>p</i>	t:0,999	<sup>b</sup> 0,321	t:2,905	<sup>c</sup> 0,005**

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>b</sup>Student-t Test

<sup>c</sup>Mann Whitney U test

\**p*<0,05

\*\**p*<0,01

Olguların pH ölçümleri, 1., 2., 3. ve 4. aEEG sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

6. saatteki aEEG sonuçlarına göre olguların BA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Dunn-Bonferroni test sonuçlarına göre; 6. saatteki aEEG sonucu DNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu BS ve LV olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p<0,01).

24. saatteki aEEG sonuçlarına göre olguların BA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Dunn-Bonferroni test sonuçlarına göre; 24. saatteki aEEG sonucu CNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu BS ve LV olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,017; p=0,036; p<0,05).

48. saatteki aEEG sonuçlarına göre olguların BA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,034; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Dunn-Bonferroni test sonuçlarına göre; 48. saatteki aEEG sonucu CNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu DNV ve BS olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,040; p=0,048; p<0,05).

72. saatteki aEEG sonucu CNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu DNV olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,005; p<0,01)(Tablo-7).

**Tablo-8:** MRG bulgularına göre pH ve BA ölçümlerinin değerlendirilmesi

		pH		BA	
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
MRG Şiddeti (≤7 Gün)	Hafif (n=13)	6,7-7,06 (6,92)	6,92±0,10	-25- -12,3 (-18,9)	-18,60±3,52
	Orta (n=27)	6,68-7,21 (6,96)	6,94±0,13	-28- -12,7 (-18)	-19,36±3,85
	Ağır (n=10)	6,8-6,97 (6,90)	6,90±0,06	-26- -14 (-17,55)	-18,40±3,91
Test Değeri	<i>p</i>	$\chi^2$ :3,407	<sup>a</sup> 0,182	$\chi^2$ :0,602	<sup>a</sup> 0,740
MRG Şiddeti (>7 Gün)	Hafif (n=7)	6,8-7,12 (6,98)	6,97±0,11	-22- -11,6 (-19,2)	-17,91±3,47
	Orta (n=10)	6,7-7,07 (6,89)	6,90±0,11	-26- -18 (-19,3)	-20,71±3,15
	Ağır (n=7)	6,56-7,04 (6,90)	6,84±0,17	-35- -15 (-18,6)	-21,30±6,91
Test Değeri	<i>p</i>	$\chi^2$ :2,746	<sup>a</sup> 0,253	$\chi^2$ :1,495	<sup>a</sup> 0,474

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test

MRG çekim günü 7 ve altında olanlarda; MRG şiddetine göre olguların pH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

MRG çekim günü 7'nin üzerinde olanlarda; MRG şiddetine göre olguların pH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

MRG çekim günü 7 ve altında olanlarda; MRG şiddetine göre olguların BA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

MRG çekim günü 7'nin üzerinde olanlarda; MRG şiddetine göre olguların BA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ )(Tablo-8).

**Tablo-9:** Amplitüd entegre EEG sonuçlarına göre tedaviye başlama zamanlarının değerlendirilmesi

		Tedaviye Başlama Zamanı		Test Değeri
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	<i>p</i>
1. aEEG	BS (n=27)	1-6 (3)	3,19±1,30	$\chi^2:2,386$
	CNV (n=4)	3-4 (3)	3,25±0,50	<sup>a</sup> 0,496
	DNV (n=37)	1-5 (3)	3,08±1,04	
	LV (n=12)	2-6 (3,5)	3,92±1,51	
2. aEEG	BS (n=14)	2-6 (3)	3,43±1,50	$\chi^2:1,895$
	CNV (n=37)	1-6 (3)	3,08±1,14	<sup>a</sup> 0,595
	DNV (n=21)	1-6 (3)	3,48±1,03	
	LV (n=6)	1-5 (3)	3,17±1,60	
3. aEEG	BS (n=7)	2-6 (3)	3,57±1,72	$\chi^2:1,267$
	CNV (n=48)	1-6 (3)	3,06±1,06	<sup>a</sup> 0,531
	DNV (n=21)	1-6 (3)	3,52±1,33	
	•LV (n=1)	3	3,00±0,0	
4. aEEG	CNV (n=60)	1-6 (3)	3,18±1,08	Z:-0,490
	DNV (n=16)	1-6 (3)	3,25±1,48	<sup>c</sup> 0,624

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>c</sup>Mann Whitney U Test

Çalışmaya katılan olguların tedaviye başlama zamanları 1., 2., 3. ve 4. aEEG sonucu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ )(Tablo-9).

**Tablo-10:** MRG bulgularına göre tedaviye başlama zamanlarının değerlendirilmesi

		Tedaviye Başlama Zamanı		Test
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	Değeri
				<i>p</i>
MRG Şiddeti	Hafif (n=20)	1-6 (3)	3,20±1,24	$\chi^2$ :3,254
	Orta (n=37)	1-6 (3)	3,38±1,14	<sup>a</sup> 0,197
	Ağır (n=17)	1-6 (3)	2,82±1,19	

<sup>a</sup>*Kruskal Wallis Test*

MRG bulgularına göre olguların tedaviye başlama zamanlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ )(Tablo-10).

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımda son zamanlarda yaşanan ilerlemelere rağmen dünyada beş yaş altı ölümlerin yaklaşık yarısı yenidoğan döneminde meydana gelmekte ve bu dönemde ortaya çıkan ölümlerin yarısından fazlasının ana nedenini; prematürite ve perinatal asfiksi oluşturmaktadır (134). Yaşamın ilk haftasında görülen ölümlerin esas nedenini oluşturan (18) ve ilerleyen yıllardaki nörolojik morbiditeyi etkileyen perinatal asfiksi (1); halen ciddiyetini korumaktadır. Bu amaçla nöroprotektif farklı tedaviler denenmiş ve tüm dünyada kabul görmüş olan TH tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (21). Seçilmiş vakalarda uygulanan bu yöntemin mortalite ve morbidite üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (12,13,135-138). Terapötik hipotermi tedavisi uygulanacak hastalar seçilirken; hastanın 35.doğum haftasını tamamlamış olması, 2000 gr üzerinde vücut ağırlığında olması, 10. Dakikada Apgar skorunun 5'den az olması, postnatal ilk 6 saatte orta ve ağır ensefalopati bulgusu mevcut olup kan gazında  $pH \leq 7,00$  veya  $BA \geq 16$  mmol / L olması halinde tedaviye alınmaktadır (76). Çalışmamıza dâhil edilen neonatal ensefalopatili (NE) olgular incelendiğinde gestasyon haftaları 35 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalaması  $38,01 \pm 1,27$  haftaydı. Olgularımızın doğum ağırlıkları 2110 ile 4500 gram arasında değişmekte olup, ortalama vücut ağırlıkları  $3193 \pm 467$  gram olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan bebeklerin 10. dk APGAR skorları 0 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama skorları  $3,99 \pm 1,55$  olarak bulunmuştur. Olguların tedavi başlangıç zamanları 1 ile 6 saat arasında değişmekte olup, ortalama başlama zamanları  $3,25 \pm 1,21$  saat olarak saptanmıştır. Sarnat ve modifiye Sarnat derecelendirme skalasına göre NE dereceleri hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Postnatal ilk 6saatte ensefalopati seviyesi kaydedildi. Orta ve ağır ensefalopati bulguları olanlar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan vakaların %76,3'ünün (n=61) orta derecede olduğu, %23,8'inin (n=19) ise ağır ensefalopati bulgularının olduğu görüldü. Çalışmaya alınan olguların pH ölçümleri 6,30 ile 7,21 arasında değişmekte olup, ortalama değerleri  $6,90 \pm 0,14$  olarak saptandı. Vakalar BA açısından incelendiğinde yapılan ölçümler -40 ile -11,6 arasında değişmekte olup, ortalama BA değerleri  $-19,88 \pm 4,98$  olarak bulundu.

Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan aEEG beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan önemli bir testtir. Ensefalopatili hastalarda kayıt ve analiz basitliği ile birlikte prognozun öngörülmesinde yüksek erken prediktif değere sahip olmasından dolayı yaygın olarak kullanılmaya başlanmış (139,140) ve TH' ye başlama kriterleri arasına alınmıştır (13,135,137).

Terapötik hipoterminin rutin pratikte kullanılmadığı dönemlerde Hellström-Westas ve ark. tarafından 47 NE tanı hastanın alındığı bir çalışmada, ilk 6 saat içinde elde edilen normal aEEG bulgularının uzun dönem iyi nörolojik prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (141). Bununla birlikte, TH 'nin yaygın olarak kullanılmasından sonra, TH ile tedavi edilen hastalarda ilk 6 saat içinde elde edilen aEEG bulgularının prognozu öngörmeye yetersiz olduğu Hallberg ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada 26 TH uygulanan asfiksi hastasının aEEG voltaj aktivitesinin 24 saat içinde normale dönmesi olumlu bir nörogelişimsel sonuçla ilişkili olduğu raporlanmıştır (142). Thoresen ve ark. tarafından TH uygulanan 74 hasta ile yapılan çalışmada 48 saat içerisinde normale dönen aEEG voltaj değerlerinin olumlu nörolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (143). Chandrasekaran ve ark. tarafından TH uygulanmış 520 NE tanı bebeğin aEEG değerleri incelenmiş ve 48 saatten daha uzun süren aEEG voltaj anormalliklerinin olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (8). Han ve ark. tarafından yapılan 18 çalışma ve 940 yenidoğanın alındığı bir meta analizde hipotermi tedavisi uygulanmış asfiktik bebeklerin aEEG de Patern sınıflamasına göre CNV, DNV sergilemesi iyi prognozla ilişkili olduğu; BS, LV veya FT izlemelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (144). Çalışmamızda olguların %5'inin (n=4) 6. saatteki aEEG sonucunun CNV olduğu, %46,3'ünün (n=37) DNV, %33,8'inin (n=27) BS ve %15'inin (n=12) LV olduğu gözlenmiştir. 24. saatteki aEEG değerlendirilmesinde olguların %47,4'ünün (n=37) CNV olduğu, %26,9'unun (n=21) DNV, %17,9'unun (n=14) BS ve %7,7'sinin (n=6) LV olduğu gözlenmiştir. 48. saatteki monitörizasyonda olguların %62,3'ünün (n=48) CNV olduğu, %27,3'ünün (n=21) DNV, %9,1'inin (n=7) BS ve %1,3'ünün (n=1) LV olduğu gözlenmiştir. 72. saatteki aEEG takibinde ise olguların %78,9'unun (n=60) CNV olduğu, %21,1'inin (n=16) DNV olduğu gözlenmiştir.

Fetal ve neonatal asidemi uzun dönem nörolojik bozukluklar ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (4,145-147). Asidemi bulgularından olan BA ve pH değeri NE tanı kriterleri arasında yer almaktadır (17). Baz açığının 12–16 mmol/L arası olması bebeğin hipoksik doğduğunu, >16 mmol/L olması ise ciddi hipokside kaldığını düşündürür (4). Artmış BA' nın (>25 mmol/L) ve ağır fetal asidozun (pH <6,7) kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir(9). Sehdev ve ark. 73 hastanın incelendiği bir çalışmada umbilikal arterden bakılan ve pH<7.00 olan hastaların çoğunun neonatal morbidite gelişmeden taburcu edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda neonatal morbiditenin pH değerinden etkilenmediği kanısına varılmıştır (44). Fee ve ark. 15,528 yenidoğan bebeği taradıkları bir çalışmada pH  $\leq$ 7.05 olan 110 term bebekten 101 (91.8%)'nin taburculuğunda nörolojik olarak normal değerlendirmişlerdir (49). Çalışmamızda da olguların pH ölçümlerini 6. saatte, 24. saatte, 48. saatte ve 72. saatteki aEEG sonuçları ile değerlendirdiğimizde literatürle

uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmedik. ( $p>0,05$ ) Andres ve ark. tarafından BA ve nörolojik morbiditenin araştırıldığı 93 vakalık bir çalışmada BA arttıkça hastalarda HİE gelişme riskinin arttığı belirtilmiştir (148). Low ve arkadaşları tarafından 174 vaka ile yapılan bir çalışmada BA arttıkça özellikle 16 mmol/L üzerindeki değerlerde nörolojik komplikasyonların arttığı bildirilmiştir (4). Knutzen ve ark. tarafından 2005-2009 yılları arasında asidemik 520 yenidoğan arasından yapılan çalışmada BA'nın nörolojik morbidite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (149). Bizim çalışmamızda da; 6.saatteki aEEG sonucu DNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu BS ve LV olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). 24. saatteki aEEG sonuçlarına göre olguların BA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). 24. saatte aEEG sonucu CNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu BS ve LV olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,017$ ;  $p=0,036$ ;  $p<0,05$ ). 48. saatteki aEEG sonuçlarına göre olguların BA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,034$ ;  $p<0,05$ ). 48. saatteki aEEG sonucu CNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu DNV ve BS olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,040$ ;  $p=0,048$ ;  $p<0,05$ ). 72. saatteki aEEG sonucu CNV olan olguların BA değeri, aEEG sonucu DNV olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,005$ ;  $p<0,01$ ).

Perinatal asfiksidede anaerobik solunum ile vücutta biriken asit yükü pH değerinde azalmaya ve BA'da artmaya neden olmaktadır. Asfiktik sürecin uzaması ile ağır asidemi derinleşerek beyin hasarına neden olmaktadır (150,151). Asfiktik hastalara MRG yapılması, etkilenmenin derecesini göstermede, gelişimsel beyin anomalisi veya infarkt gibi patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir. Dolayısıyla NE'li hastalarda MRG çekilmesi önerilmektedir. Perinatal asfiksitik olgularda MRG bulguları prognoz konusunda bilgi verebilmektedir. Postnatal 3.gün ile 7.gün arasında NE tanılı hastalarda MRG çekilmesi önerilmektedir (72). Cahill ve ark. tarafından 220 olguyu içeren vaka kontrollü çalışmada umbilikal arter pH değeri ve BA ile ilk 3 günde çekilen serebral MRG değerlendirilmiş. Bu çalışmada asidozun beyin hasarı ile ilişkisinin araştırılması amacıyla MRG'de hasar skorlamaları yapılmıştır. Sonuç olarak BA ve pH derecesi ile MRG'deki hasar skorlamaları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (152). Ruis ve arkadaşları tarafından 1992–2006 yılları arasında 54 olguyu içeren çalışmada, pH değeri 7.00'ın altı ve BA 12 mmol/L üstü olan asidemik 27 HİE hastası ile non-asidemik 27 kontrol grubu değerlendirilmiş. Asidemik grup ile non asidemik grup arasından yapılan kranial MRG 'de bazal gangliyon tutulumu dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (153). Çalışmamızda da ilk 7 gün içerisinde çekilen MRG'leri değerlendirdiğimizde MRG bulgularına göre olguların BA ve pH

ölçümleri arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). 7. günden sonra da çekilen MRG'leri değerlendirdiğimizde de MRG bulgularına göre olguların BA ve pH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Neonatal ensefalopati tanısı alan hastalara TH tedavisi postnatal ilk 6 saat içerisinde başlanmalıdır (76). Uzun dönem prognoz açısından mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır. Postnatal ilk 3 saatte tedaviye başlanan hastalarda prognoz 3–6 saatte başlanan hastalara göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (78). Ancak Guillot ve ark. tarafından retrospektif olarak 91 vakayı içeren çalışmada 54 hastaya ilk 3 saatte, 37 hastaya da 3-6 saatte TH tedavisine başlanmış. Tedaviye erken ve geç başlamanın beynin hasarlanma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş (154). Çalışmamızda da olguların tedaviye başlama zamanlarının 6. saatte ( $p=0,496$ ), 24. saatte ( $p=0,595$ ), 48. saatte ( $p=0,531$ ) ve 72. saatteki ( $p=0,624$ ), aEEG bulguları arasında anlamlı bir ilişki göstermemekte idi ( $p>0,05$ ). Tedaviye erken ve geç başlamanın MRG bulguları arasında da ilişkisi tespit edilmedi ( $p=0,197$ ) ( $p>0,05$ ).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Neonatal ensefalopati ilerleyen dönemde nörolojik mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Uygun yaklaşım, doğru tanı ve zamanında tedavi prognozu önemli ölçüde olumlu etkilemektedir. Amplitüd entegre EEG prognoz hakkında yüksek prediktif değere sahiptir. Manyetik rezonans görüntüleme etyolojide önemli yer tutmaktadır.

Akraba evliliği vakaların %18,8'inde mevcuttu. Çalışmamızda olguların gebelik sayıları 1 ile 13 arasında değişmekte olup, ortalama  $3,23 \pm 2,81$  idi. Olguların %42,5'inin gebelik takibi mevcuttu. Olguların %71,3'ü NSVY ile doğarken %28,7'si CS ile doğmuştur. Bebeklerin %36,3'ü kız, %63,7'si erkek cinsiyetteydi. Olguların gestasyon haftaları 35 ile 42 arasında olup, ortalama  $38,01 \pm 1,27$  idi. Bebeklerin doğum ağırlıkları 2110 ile 4500 gram arasında olup, ortalama  $3193,56 \pm 467$  gram olarak saptandı. Bebeklerin 10. dk apgar skorları 0 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama  $3,99 \pm 1,55$  idi. Olguların pH değerleri 6,30 ile 7,21 arasında değişmekte olup, ortalama  $6,90 \pm 0,14$  idi. Çalışmaya katılan olguların BA ölçümleri -40 ile -11,6 arasında olup, ortalama  $-19,88 \pm 4,98$  idi. Olguların %76,3'ünün sarnat evrelemesine göre evre 2 olduğu, %23,8'inin ise evre 3 olduğu görüldü. Olguların TH' ye başlangıç zamanları 1 ile 6 saat arasında değişmekte olup, ortalama  $3,25 \pm 1,21$  saat idi.

Tanı sırasındaki BA ile 6, 24, 48 ve 72. saatlerdeki aEEG bulguları ilişkili idi. Olguların aEEG bulguları BS ve LV olan olguların, aEEG bulguları CNV veya DNV olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Olguların pH ölçümleri ile aEEG bulguları arasında anlamlı farklılık yoktu. Olguların %67,6'sinin MRG günü postnatal ilk 7 gün içerisinde iken %32,4'ünün ise 7-30. gün arasında idi. Çalışmaya aldığımız olguların %27'sinin MRG bulguları hafif derecede, %50'si orta ve %23'ü ağır derecedeydi. Çalışmaya aldığımız olguların MRG bulgularının şiddeti ile pH ölçümleri ve BA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak olguların 7. Günden sonra MRG bulgularının değerlendirilmesinde MRG' de orta ve ağır bulguları olan olguların MRG' de hafif bulguları olan olgulara göre BA daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olguların tedaviye başlama zamanları ile MRG ve aEEG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

## 7. KAYNAKLAR

1. Alemu A, Melaku G, Abera GB, Damte A. Prevalence and associated factors of perinatal asphyxia among newborns in Dilla University referral hospital, Southern Ethiopia- 2017. *Pediatric Health Med Ther.* 2019 Jul 24;10:69-74.
2. Tan, Sidhartha ve Wu, Yvonne. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. <https://www.uptodate.com/contents>. 2019.
3. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol.* 2016 Sep;43(3):409-22.
4. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Dec;177(6):1391-4.
5. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P; Groupe d'Etudes en Epidémiologie Périnatale. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 May;90(3):257-61.
6. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr.* 1989 May;114(5):753-60.
7. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018 Feb;24(1):57-71.
8. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017 Jun;37(6):684-9.
9. Kliegman, Robert M. Hypoxic ischemic encephalopathy. *Nelson Textbook Of Pediatrics (20th ed) Vol 1 IN: Nervous System Disorders.* Philadelphia: Elsevier, 2016; 99(5):834-42.
10. Cornette L. Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. *Facts Views Vis Obgyn.* 2012;4(2):133-9.
11. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M ve ark; Steering Group and TOBY Cooling Register participants. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Jul;94(4):260-4.
12. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF ve ark; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005 Oct 13;353(15):1574-84.

13. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM ve ark. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005 Feb 19-25;365(9460):663-70.
14. Tekin N. Perinatal asfiksini önlenmesi ve yönetimi. *Perinatoloji Dergisi*. 2011; 19.1:536-9.
15. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child*. 1991 Nov;145(11):1325-31.
16. Martin RJ, Fanaroff AA ve Walsh MC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy chapter 54. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. USA: Elsevier, 2019; 989-1014.
17. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):896-901.
18. Martin RJ, Fanaroff AA ve Walsh MC. Perinatal and Neonatal Care in Developing Countries chapter 8. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. USA: Elsevier, 2019; 120-39.
19. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010 Jun;86(6):329-38.
20. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopati olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008; 51.3: 123-9.
21. Volpe J. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy, chapter 20. Volpe's Neurology of the Newborn, 6th Edition. USA: Elsevier, 2017;511-63.
22. Gomella TL, Cunningham MD ve Eyal FG. Neonatology. Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs Seventh Edition. USA: McGraw-Hill Education, Section VI. Diseases and Disorders: Perinatal Asphyxia, 2013; 119: 805-14.
23. Li H, Gudmundsson S, Olofsson P. Clinical significance of uterine artery blood flow velocity waveforms during provoked uterine contractions in high-risk pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Sep;24(4):429-34.
24. Resnik R, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, Copel JA, Silver RM. Placental Respiratory Gas Exchange and Fetal Oxygenation. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice 8th Edition. USA: Elsevier, 2018;210-22.

25. Malcus P, Gudmundsson S, Marsál K, Kwok HH, Vengadasalam D, Ratnam SS. Umbilical artery Doppler velocimetry as a labor admission test. *Obstet Gynecol.* 1991 Jan;77(1):10-6.
26. Mir IN, Johnson-Welch SF, Nelson DB, Brown LS, Rosenfeld CR, Chalak LF. Placental pathology is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse developmental outcomes following hypothermia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Dec;213(6):1-7.
27. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003 Mar;177(3):377-84.
28. Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res.* 1967 Aug;21(2):163-84.
29. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H<sup>+</sup> ion concentration changes. *J Clin Invest.* 1966 Mar;45(3):399-411.
30. Block BS, Schlafer DH, Wentworth RA, Kreitzer LA, Nathanielsz PW. Intrauterine asphyxia and the breakdown of physiologic circulatory compensation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 May;162(5):1325-31.
31. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Mar;89(2):152-5.
32. Phelan JP, Ahn MO, Korst L, Martin GI, Wang YM. Intrapartum fetal asphyxial brain injury with absent multiorgan system dysfunction. *J Matern Fetal Med.* 1998 Jan-Feb;7(1):19-22.
33. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Factors associated with motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 1;148(5):533-9.
34. Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ, Stafford A. The Treatment Of Asphyxiated, Mature Foetal Lambs And Rhesus Monkeys With Intravenous Glucose And Sodium Carbonate. *J Physiol.* 1963 Nov;169:167-84.
35. Cremer JE. Substrate utilization and brain development. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1982 Dec;2(4):394-407.
36. Vannucci RC, Yager JY. Glucose, lactic acid, and perinatal hypoxic-ischemic + RES brain damage. *Pediatr Neurol.* 1992 Jan-Feb;8(1):3-12.
37. Yager JY, Heitjan DF, Towfighi J, Vannucci RC. Effect of insulin-induced and fasting hypoglycemia on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 1992 Feb;31(2):138-42.

38. Dawes GS, Mott JC, Shelley HJ. The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in foetal lambs and newborn animals during anoxia. *J Physiol.* 1959 Jun 11;146(3):516-38.
39. Oski FA. The unique fetal red cell and its function. E. Mead Johnson Award address. *Pediatrics.* 1973 Mar;51(3):494-500.
40. Wimberley P. A review of oxygen and delivery in the neonate. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;160(Suppl):114–8.
41. Cowett RM. Principles of perinatal-neonatal metabolism. New York: Springer Science & Business Media; 2012;
42. Volpe J. Intrauterine, Intrapartum Assessments in the Term Infant chapter 17. Volpe's Neurology of the Newborn 6th Edition. USA: Elsevier, 2017;458-83.
43. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1999 Dec;26(4):695-709.
44. Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1030-4.
45. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol.* 1991 Dec;78(6):1103-7.
46. King TA, Jackson GL, Josey AS, Vedro DA, Hawkins H, Burton KM ve ark. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr.* 1998 Apr;132(4):624-9.
47. Perlman JM, Risser R. Severe fetal acidemia: neonatal neurologic features and short-term outcome. *Pediatr Neurol.* 1993 Jul-Aug;9(4):277-82.
48. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1506-12.
49. Fee SC, Malee K, Deddish R, Minogue JP, Socol ML. Severe acidosis and subsequent neurologic status. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Mar;162(3):802-6.
50. Calvert JW, Zhang JH. Pathophysiology of an hypoxic-ischemic insult during the perinatal period. *Neurol Res.* 2005 Apr;27(3):246-60.
51. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2011 May;69(5):743-58.
52. Vannucci RC, Towfighi J, Vannucci SJ. Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004 Oct;24(10):1090-7.

53. Vannucci RC. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2000;17(3):113-20.
54. Sakahira H, Enari M, Nagata S. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature*. 1998 Jan 1;391(6662):96-9. Erratum in: *Nature*. 2015 Oct 29;526(7575):728-9.
55. Zhu C, Wang X, Xu F, Bahr BA, Shibata M, Uchiyama Y et al. The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia. *Cell Death Differ*. 2005 Feb;12(2):162-76.
56. Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN, Valk J. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics*. 2000 Jun;31(3):128-36.
57. Kasdorf E, Engel M, Heier L, Perlman JM. Therapeutic hypothermia in neonates and selective hippocampal injury on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurol*. 2014 Jul;51(1):104-8.
58. Volpe J. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Neuropathology chapter 18. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 6th Edition. USA: Elsevier, 2017;484-99.
59. Volpe J. Stroke in the Newborn chapter 21. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 6th Edition. USA: Elsevier, 2017;
60. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, Edwards AD. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1998 Aug;102(2 Pt 1):323-8.
61. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18-2):543-60.
62. Perlman JM. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: is there a link? *Clin Perinatol*. 2006 Jun;33(2):335-53.
63. Kasdorf E, Grunebaum A, Perlman JM. Subacute Hypoxia-Ischemia and the Timing of Injury in Treatment With Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Neurol*. 2015 Nov;53(5):417-21.
64. Rutherford M, Counsell S, Allsop J, Boardman J, Kapellou O, Larkman D, Hajnal J, Edwards D, Cowan F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: a comparison with site of lesion and time from birth. *Pediatrics*. 2004 Oct;114(4):1004-14.

65. Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SE, Mukherjee P, Glenn OA, Xu D, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Mar;27(3):533-47.
66. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 Oct;33(10):696-705.
67. Shalak LF, Lupton AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003 Feb;111(2):351-7.
68. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997 Jul;86(7):757-61.
69. Horn AR, Swingler GH, Myer L, Linley LL, Raban MS, Joolay Y, Harrison MC, Chandrasekaran M, Rhoda NR, Robertson NJ. Early clinical signs in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy predict an abnormal amplitude-integrated electroencephalogram at age 6 hours. *BMC Pediatr.* 2013 Apr 10;13:52-3.
70. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, Inder T, Mathur AM. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2015 Nov;136(5):1302-9.
71. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology.* 2000 Aug 22;55(4):506-13.
72. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatr Ars.* 2018 Dec 25;53(1):32-44.
73. Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev.* 2004 Nov;80(2):125-41.
74. Volpe J. Pathophysiology: General Principles chapter 13. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 6th Edition. USA: Elsevier, 2017;325-88.
75. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):3311-2.
76. Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, Kumar P, Polin RA, Tan RC, Wang KS. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2014 Jun;133(6):1146-50.

77. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci*. 2014 Feb 27;8:40-1.
78. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, Jain A, Cairns P, Harding D, Sabir H. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3):228-33.
79. Gerrits LC, Battin MR, Bennet L, Gonzalez H, Gunn AJ. Epileptiform activity during rewarming from moderate cerebral hypothermia in the near-term fetal sheep. *Pediatr Res*. 2005 Mar;57(3):342-6.
80. Wang B, Armstrong JS, Lee JH, Bhalala U, Kulikowicz E, Zhang H, Reyes M, Moy N, Spicer D, Zhu J, Yang ZJ, Koehler RC, Martin LJ, Lee JK. Rewarming from therapeutic hypothermia induces cortical neuron apoptosis in a swine model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 May;35(5):781-93.
81. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 24-31;312(24):2629-39.
82. Robertson NJ, Marlow N. Depth and duration of cooling for perinatal asphyxial encephalopathy. *JAMA*. 2014 Dec 24-31;312(24):2623-4.
83. Davidson JO, Wassink G, Yuill CA, Zhang FG, Bennet L, Gunn AJ. How long is toolong for cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 May;35(5):751-8.
84. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):3311-2.
85. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):549-56. Erratum in: *N Engl J Med* 2002 May 30;346(22):1756.
86. McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2992-9.
87. Battin MR, Thoresen M, Robinson E, Polin RA, Edwards AD, Gunn AJ; Cool Cap Trial Group. Does head cooling with mild systemic hypothermia affect requirement for blood pressure support? *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):1031-6.



88. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM, Sankaran K, Yager JY. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):18-24.
89. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992 Oct;20(10):1402-5.
90. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):885-92.
91. Tooley J, Satas S, Eagle R, Silver IA, Thoresen M. Significant selective head cooling can be maintained long-term after global hypoxia ischemia in newborn piglets. *Pediatrics.* 2002 Apr;109(4):643-9.
92. Compagnoni G, Bottura C, Cavallaro G, Cristofori G, Lista G, Mosca F. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia. *Neonatology.* 2008;93(4):230-5.
93. Guignard JP, Gilliéron P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Paediatr.* 1997 Oct;86(10):1040-1.
94. Angehagen M, Rönnbäck L, Hansson E, Ben-Menachem E. Topiramate reduces AMPA-induced Ca(2+) transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures. *J Neurochem.* 2005 Aug;94(4):1124-30.
95. Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke.* 2004 Jun;35(6):1460-5.
96. Schubert S, Brandl U, Brodhun M, Ulrich C, Spaltmann J, Fiedler N, Bauer R. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res.* 2005 Oct 5;1058(1-2):129-36.
97. Glier C, Dzierko M, Bittigau P, Jarosz B, Korobowicz E, Ikonomidou C. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol.* 2004 Jun;187(2):403-9.
98. Celik Y, Resitoglu B, Komur M, Polat A, Arslankoylu AE, Okuyaz C, Erdogan S, Beydagi H. Is levetiracetam neuroprotective in neonatal rats with hypoxic ischemic brain injury? *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(12):730-3.
99. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, Aquilina K, Chakkarapani E, Dingley J. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke.* 2008 Apr;39(4):1307-13.
100. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, Sabir H, Thoresen M. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014 May;133(5):809-18.

101. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, Fagiolo G, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):145-53.
102. Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res*. 2006 May;59(5):684-9.
103. Van Bel F, Shadid M, Moison RM, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, Van DeBor M, Berger HM. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics*. 1998 Feb;101(2):185-93.
104. Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol*. 2007 Jan;36(1):17-24.
105. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Tang J, Zhang JH. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2015 Sep 15;16(9):22368-401.
106. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):6817-8.
107. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, Martínez-Ibargüen A, Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013 Apr 29;14(5):9379-95.
108. Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res*. 2008 Mar;44(2):157-64.
109. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, Powell E, Lecky-Thompson L, Thei L, Chandrasekaran M, Hristova M, Cady EB, Gressens P, Golay X, Raivich G. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013 Jan;136(Pt 1):90-105.
110. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mashad AR. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015 Mar;35(3):186-91.
111. Kumral A, Tüzün F, Oner MG, Genç S, Duman N, Ozkan H. Erythropoietin in neonatal brain protection: the past, the present and the future. *Brain Dev*. 2011 Sep;33(8):632-43.

112. Fan X, Heijnen CJ, van der KOOIJ MA, Groenendaal F, van Bel F. Beneficial effect of erythropoietin on sensorimotor function and white matter after hypoxia-ischemia in neonatal mice. *Pediatr Res.* 2011 Jan;69(1):56-61.
113. Gonzalez FF, Fang A, Ferriero DM. Is erythropoietin the answer? *Pediatr Res.* 2011 Jan;69(1):2-3.
114. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, Ji L, Guo X, Xiong H, Simbruner G, Blomgren K, Wang X. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):218-26.
115. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):1135-42.
116. Fan X, van Bel F, van der Kooij MA, Heijnen CJ, Groenendaal F. Hypothermia and erythropoietin for neuroprotection after neonatal brain damage. *Pediatr Res.* 2013 Jan;73(1):18-23.
117. Fang AY, Gonzalez FF, Sheldon RA, Ferriero DM. Effects of combination therapy using hypothermia and erythropoietin in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2013 Jan;73(1):12-7.
118. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock DE, Durand DJ, Song D, Barkovich AJ, Ballard RA, Wu YW. Erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2014 Nov;51(5):657-62.
119. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics.* 2016 Jun;137(6): 191-2.
120. Baserga MC, Beachy JC, Roberts JK, Ward RM, DiGeronimo RJ, Walsh WF, et al. Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatr Res.* 2015 Sep;78(3):315-22.
121. Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, Juul SE, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci.* 2014;36(2):73-82.
122. Tagin M, Shah PS, Lee KS. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2013 Sep;33(9):663-9.

123. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of a calcium-channel blocker, nicardipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 1990 Jul;32(7):567-74.
124. Liao Y, Cotten M, Tan S, Kurtzberg J, Cairo MS. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jul;48(7):890-900.
125. Meier C, Middelani J, Wasielewski B, Neuhoff S, Roth-Haerer A, Gantert M, Dinse HR, Dermietzel R, Jensen A. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res.* 2006 Feb;59(2):244-9.
126. Pimentel-Coelho PM, Magalhães ES, Lopes LM, deAzevedo LC, Santiago MF, Mendez-Otero R. Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain damage: functional outcome related to neuroprotection in the striatum. *Stem Cells Dev.* 2010 Mar;19(3):351-8.
127. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):973-9.
128. Zhong J, Zhao L, Du Y, Wei G, Yao WG, Lee WH. Delayed IGF-1 treatment reduced long-term hypoxia-ischemia-induced brain damage and improved behavior recovery of immature rats. *Neurol Res.* 2009 Jun;31(5):483-9.
129. Nijboer CH, Heijnen CJ, van der Kooij MA, Zijlstra J, van Velthoven CT, et al. Targeting the p53 pathway to protect the neonatal ischemic brain. *Ann Neurol.* 2011 Aug;70(2):255-64.
130. Bonestroo HJ, Nijboer CH, van Velthoven CT, van Bel F, Heijnen CJ. The neonatal brain is not protected by osteopontin peptide treatment after hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci.* 2015;37(2):142-52.
131. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):516-38.
132. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D, Thoresen M. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:34-42.

- 133.** Hellström-Westas L, Rosén I, De Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*. 2006; 7(2); 76-87.
- 134.** Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J ve ark. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3027-35.
- 135.** Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E ve ark; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1349-58.
- 136.** Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY ve ark; China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010 Sep;157(3):367-72.
- 137.** Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muehe R; neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):771-8.
- 138.** Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ ve ark; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Aug;165(8):692-700.
- 139.** Azzopardi D; TOBY study group. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomised trial of therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jan;99(1):80-2.
- 140.** Hüseyin GÜMÜŞ, Perinatal Asfikside Amplitüd-Entegre elektroensefalografi'nin Önemi. *Tıp Bilimlerinde Farklı Bakışlar*, 2019; (1): 273-284 ISBN: 978-605-7695-74-1
- 141.** Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995 Jan;72(1):34-8.
- 142.** Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatr*. 2010 Apr;99(4):531-6.
- 143.** Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):131-9.

144. Han Y, Fu N, Chen W, Liang J, Cui Y, Zhang Y, Qin J. Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatr Neurol*. 2019 Apr;93:3-10.
145. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 May 13;340:1471-2.
146. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):824-31.
147. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol*. 2006 Nov;108(5):1319-22.
148. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Witlin A ve ark. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Oct;181(4):867-71.
149. Knutzen L, Svirko E, Impey L. The significance of base deficit in academic term neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):1-7.
150. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics*. 1997 Jun;99(6):851-9.
151. Phelan JP, Korst LM, Martin GI. Application of criteria developed by the Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol*. 2011 Oct;118(4):824-30.
152. Cahill AG, Mathur AM, Smyser CD, Mckinsty RC, Roehl KA, López JD, Inder TE, Macones GA. Neurologic Injury in Acidemic Term Infants. *Am J Perinatol*. 2017 Jun;34(7):668-75.
153. Ruis KA, Lehmann CU, Northington FJ, Lin DD, Graham EM. Neonatal brain imaging and the identification of metabolic acidemia and hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Oct;22(10):823-8.
154. Guillot M, Philippe M, Miller E, Davila J, Barrowman NJ, Harrison MA ve ark. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open*. 2019 May 21;3(1):442-3.

## 8. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 17/01/2019-2409

<b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ</b> <b>TIP FAKÜLTESİ</b> <b>Etik Kurul Kararı</b>	
<b>TARİH</b>	: 07.01.2019
<b>OTURUM</b>	: 01
<b>SAAT</b>	: 13:00

<b>HRÜ/19.01.04</b>	<p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ'ün yürütücüsü olduğu "<b>Yenidoğan Asfiksi Tanısıyla Teropötik Hipotermi Tedavisini Alan Bebeklerin Demografik Özellikleri, MR Bulguları ve aEEG Bulgularının Retrospektif Olarak Araştırılması</b>" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> <b>ASLI GİBİDİR</b> <b>Prof. Dr. Zehra YILMAZ</b> <b>Etik Kurul Başkanı</b></p>
---------------------	---

## Ek-2: Turnitin Orjinallik Raporu



T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

### TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

#### Öğrencinin

T.C. : 10296076696

Adı, Soyadı: Halil ASLAN

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

Tezin Adı: Yenidoğan Asfiksi Tanısıyla Terapötik Hipotermi Tedavisini Alan Bebeklerin Demografik Özellikleri, Mrg Bulguları Ve Aegg Bulgularının Retrospektif Olarak Araştırılması

#### MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Yenidoğan Asfiksi Tanısıyla Terapötik Hipotermi Tedavisini Alan Bebeklerin Demografik Özellikleri, Mrg Bulguları Ve Aegg Bulgularının Retrospektif Olarak Araştırılması çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 76 sayfalık kısmına ilişkin, 02/01/2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %12'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi



Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 10/01/2020

**Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin**

**Adı-Soyadı: HALİL ASLAN**

**İmzası:**



Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 10/01/2020.

**Danışmanın**

**Unvanı-Adı-Soyadı: Dr.Öğt.Üyesi.Hüseyin GÜMÜŞ**

**Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.**

**İmzası:**

**Yrd.Doç.Dr.Hüseyin GÜMÜŞ**  
H.R.Ü. Uygulama ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı  
Dip. Tesc.No:109683

asfiksi

ORIJİNALLIK RAPORU

% **12**  
BENZERLİK ENDEKSİ

%**9**  
İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**3**  
YAYINLAR

%**6**  
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR ( SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%3

★ Submitted to Okan Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

Alıntılar çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde