

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

**YENİDOĞAN ASFİKTİK BEBEKLERDE TEROPÖTİK
HİPOTERMİ TEDAVİSİNİ ALAN HASTALARIN CRANİAL MRG
BULGULARIYLA PLATELET, MEAN PLATELET VOLUME
WHITE BLOOD CELL VE C REAKTİF PROTEİN
MARKERLARININ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Emirhan ÇİN**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ**

**ŞANLIURFA
2019**

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

**YENİDOĞAN ASFİKTİK BEBEKLERDE TEROPÖTİK
HİPOTERMİ TEDAVİSİNİ ALAN HASTALARIN CRANİAL MRG
BULGULARIYLA PLATELET, MEAN PLATELET VOLUME
WHITE BLOOD CELL VE C REAKTİF PROTEİN
MARKERLARININ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emirhan ÇİN

TEZ DANISMANI

Dr.Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ

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

ŞANLIURFA

2019

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Emirhan ÇİN'in hazırladığı "Yenidoğan Asfiktik Bebeklerde Teropötik Hipotermi Tedavisini Alan Hastaların Cranial MRG Bulgularıyla Platellet, Mean Platelet Volume White Blood Cell ve C Reaktif Protein Markerlarının Düzeyleri Arasındaki İlişki" başlıklı çalışması 03/02/2020 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN
Doç. Dr. Doğan KÖSE
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. İbrahim Hakan BUCAK
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 06/02/2020 tarih ve 2020/0702 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY
03/02/2020
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tezimin seçiminde ve hazırlanmasının her aşamasında büyük özveri gösteren, uzmanlık eğitimimde bilgilerinden yararlandığım hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hastaların MRG larının okunması yorumlanması ve değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen radyoloji A.B.D. başkanı sayın Doç. Dr. Abdürrahim DUSAK'a ve radyoloji A.B.D.'dan asistan Dr. Atakan KIRTEKE'YE sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tüm yaşamımda bana destek olan, sonsuz sevgi ve özverileriyle güçlüklerin üstesinden gelmemde desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Fatma ÇİN'e,

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

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

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr. Emirhan ÇİN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.1.1. Anoksi	3
2.1.2. Hipoksi	3
2.1.3. İskemi	3
2.1.4. Perinatal Asfiksi	3
2.1.5. Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE)	3
2.2. İnsidans	4
2.3. Hipoksik İskemik Ensefalopati Maliyeti	4
2.4. Tarihçe	4
2.5. Etyoloji	4
2.5.1. Perinatal Zamanda Hipokseminin Esas Nedenleri	4
2.5.2. Perinatal Zamanda Ciddi İskeminin Önemli Nedenleri	5
2.5.3. Antepartum Faktörler	5
2.5.4. İntrapartum Faktörler	5
2.5.5. Postpartum Faktörler	6
2.6. Patofizyoloji	6
2.6.1. Nöropatoloji ve Klinik Yansımaları	12
2.6.2. Term Yenidoğanda Görece Daha Fazla Görülen Lezyonlar	12
2.6.3. Prematür Yenidoğanda Görece Daha Fazla Görülen Lezyonlar	12
2.6.3.1. Selektif Nöronal Nekroz	12
2.6.3.2. Parasagittal Serebral Hasar	13

2.6.3.3. Status Marmoratus	13
2.6.3.4. Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz	13
2.6.4. Prematür Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik İlişki	14
2.6.4.1. Periventriküler Lökomalazi (PVL)	14
2.6.4.2. Periventriküler Hemorajik Lezyonlar	15
2.6.4.3. Selektif nöronal nekroz	15
2.6.4.4. Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz	15
2.7. Klinik	15
2.7.1. Solunum Sistemi	18
2.7.2. Kardiyovasküle Sistem	19
2.7.3. Böbrek Fonksiyonları	19
2.7.4. Gastrointestinal Sistem Fonksiyonları	19
2.7.5. Hematolojik Sistem Fonksiyonları	19
2.7.6. Metabolik Değişiklikler	19
2.7.7. Endokrin Değişiklikler	20
2.8. Tanı	21
2.8.1. APGAR Skorlaması	21
2.8.2. Lomber Ponksiyon	23
2.8.3. EEG	23
2.8.3.1. Sürekli Normal Voltaj	23
2.8.3.2. Sürekli Olmayan Normal Voltaj	23
2.8.3.3. Burst Supresyon	24
2.8.3.4. Sürekli Aşırı Düşük Voltaj	24
2.8.3.5. Aktivitenin Olmadığı, Düz Çizgi	24
2.8.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	25
2.8.5. Ultrasonografi (USG)	25
2.8.6. Manyetik Rezonans (MRG)	25
2.8.7. Metabolik Parametreler (Laboratuar Bulguları)	26
2.8.7.1. Renal	26
2.8.7.2. Kardiyovasküler	26
2.8.7.3. Pulmoner	26
2.8.7.4. Gastrointestinal	26
2.8.7.5. Hematolojik	26
2.8.7.6. Metabolik	26

2.8.7.7. Diğer Biyokimyasal Bulgular	27
2.9. Tedavi	27
2.9.1. İntrauterin Asfiksini Önlenmesi	27
2.9.2. Yeterli Ventilasyonun Sağlanması	28
2.9.3. Yeterli Perfüzyonun Sağlanması	28
2.9.4. Yeterli Glukoz Seviyesinin Korunması	28
2.9.5. Konvülziyonların Kontrolü	29
2.9.6. Beyin Ödemini Kontrolü	29
2.9.7. Terapotik Hipotermi	29
2.9.7.1. Etki mekanizması	30
2.9.7.2. Apoptoz ve Mitokondrial Disfonksiyon Üzerine Etkileri	30
2.9.7.3. Enflamasyon	31
2.9.7.4. Kan-Beyin Bariyerinde Bozulma	31
2.9.7.5. Serbest Radikal Oluşumu	31
2.9.7.6. Hipotermi Başlama Kriterleri (ACOG)	31
2.9.7.7. Hipotermi Tedavisinin Başlıca Komplikasyonları	32
2.9.8. Eritropoetin	33
2.9.9. Magnezyum Sülfat	33
2.10. Prognoz	33
2.11. Beyaz Küre (Wbc)	34
2.12. Platellet (PLT) VE MPV (Mean Platelet Volume)	34
2.13. C-reaktif protein (CRP)	35
2.14. Magnetic Resonance (MRG)	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme	39
4. BULGULAR	42
4.1. İstatistiksel İncelemeler	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER	75
Ek-1: Etik Kurul Kararı	75
Ek-2: Turnittin Raporu	76

Tablo-1: Asfiksiye Sekonder Gelişen Sistemik ve Serebral Olaylar	8
Tablo-2: Nöropatolojik Lezyonların Dağılımı ve Klinik Sonuçları	14
Tablo-3: Term infantlarda perinatal HİE evrelemesi (Sarnat&Sarnat evrelemesi)	17
Tablo-4: Perinatal Asfiksinin Sistemik Etkileri	20
Tablo-5: Apgar skorlaması	22
Tablo-6: APGAR Skoru ve Prognoz İlişkisi	22
Tablo-7: Perinatal asfiksi tanısında kullanılacak parametreler	27
Tablo-8: Term infantlarda perinatal HİE evrelemesi (Sarnat&Sarnat evrelemesi)	39
Tablo-9: Hastaların MRG bulgularına göre sınıflandırılması	40
Tablo-10: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	42
Tablo-11: MRG Sonucuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	44
Tablo-12: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki CRP Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	45
Tablo-13: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	48
Tablo-14: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki MPV Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	50
Tablo-15: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki PLT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	53
Tablo-16: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki Lenfosit Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	55
Tablo-17: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki Nötrofil Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	57

Œekil-1: Sitrik asit siklusu	10
Œekil-2: aEEG görüntülerinin sınıflaması	24
Œekil-3: Sırasıyla ağır ve hafif asfiksi grubunun Mrg görüntüleri	41
Œekil-4: Orta asfiksi grubunun Mrg görüntüleri	41



Grafik-1: Cinsiyet dağılımı	43
Grafik-2: Bebeklerin gestasyon yaşları dağılımı	43
Grafik-3: MRG sonuçları dağılımı	44
Grafik-4: Takiplerdeki CRP ölçümlerinin dağılımı	47
Grafik-5: MRG sonucuna göre takiplerdeki CRP ölçümlerinin dağılımı	47
Grafik-6: Takiplerdeki WBC ölçümlerinin dağılımı	49
Grafik-7: MRG sonucuna göre takiplerdeki WBC ölçümlerinin dağılımı	50
Grafik-8: Takiplerdeki MPV ölçümlerinin dağılımı	52
Grafik-9: MRG sonucuna göre takiplerdeki MPV ölçümlerinin dağılımı	52
Grafik-10: Takiplerdeki PLT ölçümlerinin dağılımı	54
Grafik-11: MRG sonucuna göre takiplerdeki PLT ölçümlerinin dağılımı	55
Grafik-12: Takiplerdeki lenfosit ölçümlerinin dağılımı	56
Grafik-13: MRG sonucuna göre takiplerdeki lenfosit ölçümlerinin dağılımı	57
Grafik-14: Takiplerdeki nötrofil ölçümlerinin dağılımı	59
Grafik-15: MRG sonucuna göre takiplerdeki nötrofil ölçümlerinin dağılımı	59

KISALTMALAR

ADC	: Apparent diffusion coefficient
ADH	: Antidiüretik hormon
ADP	: Adenozin difosfat
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BAER	: Brainstem auditory evoked response
BE	: Baz fazlalığı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen
c-AMP	: Siklik AMP
CPK-MB	: Kreatin fosfokinaz
CRP	: C-reaktif protein
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EEG	: Elektroensefalografi
EPO	: Eritropoetin
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
LDH	: Lactate dehydrogenase
LNAME	: N-nitro-L arginin metil ester
LYM	: Lenfosit
MI	: Miyokard infarktüsü
MPV	: Mean platelet volüme
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NE	: Neonatal ensefalopati
NEU	: Neutrofil
PLT	: Platelet
PVL	: Periventriküler lökomalazi
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
TCA	: Trikarboksilik asit siklüs

USG : Ultrasonografi
WBC : White blood cell



ÖZET

Yenidoğan Asfiktik Bebeklerde Teropötik Hipotermi Tedavisini Alan Hastaların Cranial MRG Bulgularıyla Platellet, Mean Platelet Volume White Blood Cell ve C Reaktif Protein Markerlarının Düzeyleri Arasındaki İlişki

Dr. Emirhan ÇİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Perinatal asfiksi (PA) tanılı hastalarda postnatal 24, 48, 72. Saatlerdeki PLT, WBC, NEU, LYM, MPV ve CRP değerlerinin, beyin hasarının değerlendirilip gösterilmesinde objektif kriter olan MRG bulguları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğu bakım kliniğinde perinatal asfiksi tanısı ile takip ve tedavi edilen 53 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. PA olguların 3-10. günlerde çekilen cranial MRG bulguları ve postnatal 24, 48, 72. Saatlerdeki PLT, WBC, NEU, LYM, MPV ve CRP değerleri kaydedildi, değerler elektronik ortama aktarılarak SPSS programında analiz edildi.

Bulgular: Hastalarımızın cranial MRG bulgularına göre değerlendirilmesinde olguların %17 hafif, %60 orta ve %23 oranında ağır asfiksi olarak sınıflandırıldı. Beyin hasar bulguları olan hastaların hepsinde belirgin CRP artışı tespit edildi ($p<0.05$). Beyin hasarı derecesiyle CRP arasında yapılan ilişkide beyin hasarı yüksek olan hastalarda CRP artışı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Beyin hasar derecesiyle CRP arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olmasının sebebi cranial MRG bulgularına göre ağır asfiksi grubundaki hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklandığını düşünüyoruz, ileri çalışmalar önerilir. Beyin hasar bulguları olan hastaların hepsinde ilk 24 saatteki WBC ve NEU değerleri yüksek iken takip edilen saatlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Orta ve ağır asfiksi gruplarımızdaki olguların trombosit değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Sonuç: MRG'da beyin hasarı bulguları olan hastaların tümünde WBC, NEU ve CRP değerlerinde artış, PLT düzeylerinde düşüş tespit edildi. Olguların erken dönemde yüksek olan WBC, NEU düzeylerinin ise zamanla azaldığı tespit edilmiştir. Erken dönemde yüksek WBC, NEU

değerleri, takipte tespit edilen yüksek CRP ve düşük PLT düzeylerinin beyin hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelime: Asfiksi, Terapotik Hipotermi, cranial mrg, platellet, White blood cell, c-reaktive protein, mean platellet volüm, neutrofil,



ABSTRACT

Relationship Between Cranial MRI Findings and Platelet, Mean Platelet Volume White Blood Cell and C Reactive Protein Marker Levels in Patients Receiving Therapeutic Hypothermia Treatment in Newborn Asphyctic Infants

Emirhan ÇİN, MD

Specialty Thesis, Department of Child Health and Diseases

Aim: We aimed to investigate the relationship between PLT, WBC, NEU, LYM, MPV and CRP values at postnatal 24, 48, 72 hours in patients with perinatal asphyxia (PA) and MRI findings which are objective criteria for evaluating and demonstrating brain damage.

Materials and Methods: In this study, 53 patients with perinatal asphyxia diagnosed and treated in the Neonatal Intensive Care Clinic of Harran University Faculty of Medicine Education and Research Hospital were evaluated retrospectively. PA cases 3-10. cranial MRI findings and postnatal 24, 48, 72 hours, PLT, WBC, NEU, LYM, MPV and CRP values were recorded.

Results: According to cranial MRI findings, 17% of the patients were classified as mild, 60% moderate and 23% severe asphyxia. Significant CRP increase was detected in all patients with brain damage ($p < 0.05$). The relationship between the degree of brain injury and CRP was statistically insignificant, although CRP increase was higher in patients with high brain damage ($p > 0.05$). According to cranial MRI findings, we think that the relationship between the degree of brain injury and CRP is statistically insignificant because of the insufficient number of patients in the severe asphyxia group, further studies are recommended. While WBC and NEU values were high in the first 24 hours in all patients with brain damage findings, the decrease in follow-up hours was statistically significant ($p < 0.05$). The decrease in platelet values of the patients in the moderate and severe asphyxia groups was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: MRI showed increased WBC, NEU and CRP values and decreased PLT levels in all patients with brain damage. It was found that WBC and NEU levels decreased in time, which were high in the early world. WBC, NEU levels, which are high in early period, have been shown to be associated with brain damage. High CRP levels detected during follow-up were shown

to be associated with brain injury. Low PLT levels detected during follow-up were shown to be associated with brain injury.

Keywords: Asphyxia, Therapeutic Hypothermia, cranial mrg, platellet, White blood cell, c-reactive protein, mean platellet volume, neutrophil



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Perinatal asfiksi tüm dünyada neonatal dönem ölümlerinin en sık nedenlerinden biridir. Obstetrik uygulamalar, yenidoğan bakımındaki teknolojik gelişme ve ilerlemelere rağmen, PA özellikle gelişmekte olan ülkelerde neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (1).

Perinatal asfiksi; düşük apgar skoruyla beraber kord kanında asidoz ve hipoksik iskemik ensafalopati'ye bağlı yenidoğanda ortaya çıkan klinik durumdur. PA tanısı solunumun başlamasında gecikme, doğumda CPR uygulanması, 5'nci dakika APGAR değerinin 5'ten az olması, nörolojik klinik olması ve kan gazında asidoz (pH <7,0) gibi kriterlerin varlığında konulabilir. Yenidoğanlarda akut mortalite ve kronik sekellerin (serebral palsy, epilepsi, mental yetersizlik vs.) önemli sebebidir. Hem ölü doğum hemde canlı doğan çocuklarda da en sık görülen ölüm nedenidir (1). Hipoksi, prematüre ve IUGR yenidoğanlarda yaygın bir sorundur. Bilhassa ülkemizde PA nörolojik bakımdan engelli çocukların ciddi bir nedenini oluşturmaya devam etmektedir. Ülkemizde de gebelik kontrolünün eksik olması; doğum kliniklerinde, normal miktarın üzerinde hasta bakılması ve teknik imkanların yetersizliği sebebiyle travayın takibindeki eksiklikler, yenidoğan canlandırma konusundaki bilgi ve tecrübe eksikliği, yenidoğan bölümündeki teknik eksiklikler, aynı zamanda toplumdaki kültür seviyesinin düşük olması, evde doğumların çokluğu neticesinde PA önemli problemler yaratmaya devam etmektedir.

Yenidoğan hipoksik iskemik hasarın teşhisinde MRG en iyi görüntüleme tekniğidir. Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu, parasagittal serebral hasar, fokal serebral iskemik lezyonların kanamalı komplikasyonu olsa da olmasa da, selektif nöronal nekrozun kortikal nöronal atrofisi MRG ile net gösterilebilir. Hipoksik iskemik lezyonların belirlemesinde görüntüleme tekniği olan MRG ile PVL'nin akut döneminde tanı konulabilir (2), (3).

CRP karaciğerde sentezlenip, kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraxin ailesine üye bir protein ve akut faz reaktanıdır. CRP düzeyleri akutMI, stres, travma, enfeksiyon, enflamasyon, cerrahi sonrası veya neoplastik proliferasyonda artış gösterebilmektedir (4).

WBC: Perinatal asifiksi gibi serebral hasarın olduğu durumlarda, enfeksiyonlarda, malignitelerde, kronik inflamatuvar süreçlerde rol alan oganizmanın savunma görevini yerine getiren

hücrelerdir. Bu hücre grupları granüositler (nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositler) ve lenfositlerdir (5).

Trombositler; Tromboz ve hemostazda rol oynamaktadır, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda enfeksiyon ve enflamasyonda büyük rol oynadığı gösterilmiştir. MPV; kan örneğindeki trombositlerin ortalama hacim ölçüsüdür (6) , (7).

Bu çalışmada amacımız, perinatal asfiksi tanılı hastalarda postnatal 24, 48, 72. Saatlerdeki PLT, WBC, NEU, LYM, MPV ve CRP değerlerinin, beyin hasarının değerlendirilip gösterilmesinde objektif kriter olan MRG bulgularının ciddiyetiyle ilişkili olup olmadığını araştırmak.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

2.1.1. Anoksi

Değişik sebeplere sekonder ortaya çıkan oksijensizlik durumudur.

2.1.2. Hipoksi

Arteryal oksijen derişiminin düşük olmasıdır.

2.1.3. İskemi

Hücrelerin ve organların standart fonksiyonlarını idame ettirebilecek miktardaki kan akımı noksanlığıdır (8).

2.1.4. Perinatal Asfiksi

Latince "nabızsızlık" anlamına gelen asfiksini özel bir formudur (9) . PA; hipoksi ve iskeminin eşlik ettiği bir durum söz konusu olup; anne, fetus ve plasentadan meydana gelen biyolojik ünitenin fonksiyonlarının veya postpartum pulmoner gaz değişiminin bozukluğuna sekonder; infantta hipoksemi, hiperkapni ve asidoz ile birlikte olan klinik depresyon tablosudur (10). Asfiksi; düşük apgar skoruyla, kord kanında asidoz olması ve hipoksik iskemik ensafalopati'ye bağlı yenidoğan döneminde meydana gelen klinik durumdur (11).

2.1.5. Hipoksik İskemik Ensefalopati (HiE)

1980 yılından beri iskemik değişimlerin tüm evreleri için "hipoksik iskemik ensefalopati" (HiE) terimi kullanılmaya başlanmıştır (12). PA'nın en ağır sonucu olan HiE; Yenidoğanda ilk safhalarında ventilasyonda başlama ve devam ettirilmesinde zorluk neticesinde, ilk olarak beynin oksijensiz kalmasına sekonder olarak kas tonusu ve reflekslerde baskılanma, bilinç durumunda bozulma ve genellikle konvülziyonla giden bir sendromdur (13). HiE; santral sinir sisteminin kalıcı hasarı sonucu gelişme geriliği, serebral palsi veya bebek ölümü ile sonuçlanabilir. Bebeklerin %20-

50 arası HiE nedeniyle ölürken %25-30 ise kalıcı nörogelisimsel anormalliklerle (serebral palsy, mental retardasyon) yaşarlar. Bu yan etkiler daha çok pH <7.0 ile besinci dakika APGAR skoru 0-3 arasında ise olur (12).

2.2. İnsidans

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının etkilediği asfiksi insidansı 1000 canlı doğumda 2-9 arasında görülmektedir (14). Tanımlamaların oluşmasından sonra araştırılan neonatal ensefalopati sıklığı bir çalışmada 1000 canlı doğumda 3 görülürken, HiE 1.5 oranında görülmektedir (15), (16). Türkiye’de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun 2008 yılında yayımladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HiE tanısı altında incelenmiş, sıklık binde 2.6, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde %1.2 olarak saptanmıştır (17).

2.3. Hipoksik İskemik Ensefalopati Maliyeti

HiE’li bebeğin ortalama hastanede yatma süresi 12.1 gün olup ülke ekonomisine maliyeti ortalama 36954 Amerikan dolarıdır (18).

2.4. Tarihçe

İlk kez 1862 yılında yapılan çalışmalarda anormal perinatal olaylarla, bunu takip eden nörolojik bozukluklar ile serebral hasar arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (19), (20). Sonraki zamanlarda prenatal ve perinatal surumlar ile ilgili klinik çalışmalar yapılmıştır (20). Sarnat&Sarnat’ın 1970’li yıllarda yaptıkları çalışmalar neticesinde perinatal asfiksi tanım ve evrelemeleri çok önemli bir dönüm noktası olmuştur.

2.5. Etiyoloji

Neonatal ensefalopati (NE) çok çeşitli sebeplerle oluşabilir;

2.5.1. Perinatal Zamanda Hipokseminin Esas Nedenleri

1. İntrauterin zamanda plasentadaki gaz değişimde bozukluk
2. Natal ve/veya postnata solunum yetmezliği

3. Persistan fetal dolasım yada konjenital kalp hastalığına bağlı gelişen önemli sağ sol sant

2.5.2. Perinatal Zamanda Ciddi İskeminin Önemli Nedenleri

1. Serebrovasküler otheregölasyonun kaybına ya da kalp yetmezliğine bağlı sekonder oluşan hipoksemi
2. İntrauterin asfiksi, hipoksemi, hiperkapni ve asidoz

Perinatal asfiksinin etyopatolojisinde antepartum, intrapartum ve postpartum nedenlerin sıklığını tespit etmek zordur ancak bu konuyla ilgili farklı kaynaklarda farklı rakamlar verilmektedir. Genel itibariyle incelendiğinde asfiksiyel yaralanmaların %90'ının antepartum ve intrapartum zamanında meydana geldiği ifade edilebilir (2).

Asfiktik infantlar ile yapılan kapsamlı bir çalışmada asfiksinin %51'inin antepartum, %40'ının intrapartum ve %9'ununda postpartum olduğu gösterilmişken perinatal ölümlerde yapılan bir otopsi çalışmasında olayın %10'unun antepartum, %40'ının antepartum ve intrapartum, %16'sının intrapartum, %34'ünde neonatal zamanda meydana geldiği görülmüştür (2).

2.5.3. Antepartum Faktörler

- Maternal diyabet
- Gebeliğin tetiklediği hipertansiyon (gebelik toksemisi)
- Servikal yetmezlik
- Kronik hipertansiyon
- Rh sensitizasyonu, anemi
- Önceki ölü doğumlar
- İkinci ve ya üçüncü trimesterde kanama

2.5.4. İntrapartum Faktörler

- Müdahaleli doğum (sezaryan, forceps ve vakum uygulaması)
- Anormal prezentasyon
- Erken doğum
- Uzamış doğum (Özellikle ikinci evrenin uzaması)

- Hızlı doğum
- Bozuk fetal kalp paterni
- Mekonyum boyalı amniyotik sıvı

2.5.5. Postpartum Faktörler

- Ağır anemi (hemolitik hastalığa veya şiddetli kanamaya bağlı)
- Solunum yetmezliği (pnömoni, aspirasyon sendromu, serabral hasar, anesteziye bağlı)
- Doğumsal kalp hastalığı (geniş patent duktus arteriozus, fallot tetralojisi, pulmoner stenoz, triküspit atrezisi, damar transpozisyonu)
- Kardiyovasküler kollaps (sepsis, masif kan kaybı, adrenal kanama)
- Tekrarlayan Apne nöbetleri
- Konjenital anomaliler

Normal doğum eylemi esnasında uterus kasılmaları neticesinde her infant kısa süreli hipoksemi, hiperkapni, respiratuar ve metabolik Asidozdan meydana gelen hafif asfiksi durumu yaşar. Fakat sağlıklı yenidoğan bunu zararsız kaldırabilir. Doğum eylemi esnasında asfiksi yapabilecek beş esas mekanizma bulunmaktadır (21), (22), (23), (24):

1. Doğum sancuları sırasında umbilikal kord sıkışması meydana gelerek umbilikal kan Akımının durması neticesi fetal asfiksi
2. Ablatio plasenta gibi durumlarda plasentanın erken ayrılması sebebiyle plasentadan değişim yetmezliğinden kaynaklanan fetal asfiksi
3. Plasentanın maternal kaynaklı perfüzyonunun yetmezliğine (örneğin maternal hipotansiyon) bağlı gelişen fetal asfiksi
4. Normal doğum eyleminin kısa süreli hipoksisini kaldıramayan etkilenmiş fetustaki asfiksi
5. Akciğerlerdeki solunum fonksiyonun yetersiz olmasına sekonder gelişen yenidoğan asfiksisi

2.6. Patofizyoloji

Perinatal asfiksinin patogenezinde esas durum, plasentada yetersiz gaz değişimi ya da postnatal hadiseler sonucunda pulmoner seviyede ventilasyonun bozulmasıdır. Böylece oksijen ve

karbondioksit değişimi bozulmakta ve arteryel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir (16) , (25).

Yenidoğan beyni hipoksiye daha dirençli olduğundan çocuk ve erişkinde hipoksi, kısa sürede önemli beyin hasarına yol açarken yenidoğanlarda hasar gelişme süreci uzamaktadır (26). Bazı deneysel çalışmalar PO₂nin 15 mmHg altına düştüğünde bile kardiyovasküler sistem fonksiyonlarının en az bir saat daha devam ettiği ve bu dönem içinde sistemik kan basıncı ve kalp hızında yavaş ve ilerleyici bir düşme olduğunu göstermiştir. Bu azalma laktik asit birikimine bağlıdır (27). Perinatal asfiksinin patogenezinde esas durum plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar sonucunda pulmoner bandında oksijenazyonun kaybolmasıdır. Böylece oksijen ve karbondioksit alış verişi sekteye uğrayarak arteryel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz meydana gelmektedir (11) (28). Asfiksiye sekonder beyin hasarı patofizyolojisinde 2 Durum mevcuttur; asfiksiden kaynaklanan patofizyolojik durumlar ve hipoksik-iskemik hücre hasarının mekanizması ve santral sinir sistemi bünyesindeki ölümdür. Asfiksiden dolayı meydana gelen değişimler doğum hasarlarını anlamakta oldukça önemlidir. Asfiksiyi takiben beyne yeteri düzeyde kan akımını artırmak için kardiak out-put yeniden düzenlenerek %30 ile %170 arasında serebral kan akımını artırır. Bu artışa serebral vasküler direncin düşmesi ve sistemik hipertansiyon neden olmakta. Serebral vasküler cevap asfiksi sonuçlarının ortaya çıkma hızı ve şiddetini belirler. Asfiksi ne kadar şiddetli ise serebral vasküler cevap da o denli hızlı gelişir. Serebral vasküler direncin artmasından dolayı serebral kan akımı azalır. Hipoksik iskemik durum devam ederse hemostatik mekanizma bozularak kardiak out-put azalır, sistemik hipertansiyon meydana gelerek ve serebral kan akımında azalma meydana gelir (11).

Normal beynin damar yapısı kan basıncı normal aralıklarda olduğu sürece azalmış serebral perfüzyona rağmen ufak damarlarda hızlıca dilatasyon oluşturarak kompanse eder. Bu şekilde serebral kan akımı korunmuş olur. Bu istikrar otheregölasyon olarak adlandırılır. Serebral arteriyal tonusun kontrolünde birçok kimyasal madde önem arz eder. Nitrik oksit damar endotelindeki Ca⁺⁺'a bağlı K⁺ kanalı üzerinden vasküler dilatasyon yaparken endotelin-1 ve prostanoidler de vasokonstriksiyon yaparlar. Hipoksi, hiperkarbi ve hipoglisemi otheregölasyonu bozar. Hipoksi neticesinde otheregölasyon bozulunca serebral arteriollerin kanlanması; basınç değişikliğine ve CO₂ yoğunluğuna verdiği cevapta değişerek basınçtan bağımsız serebral kan akımına sebep olur (11).

Prematürlerde otheregölasyon az gelişmiş olmasına rağmen ortalama sistemik basınca paralel seyrederek ve serebral kanlanma ortalama arteryel basıncı 24 ile 39 mmHg arasında tutulur.

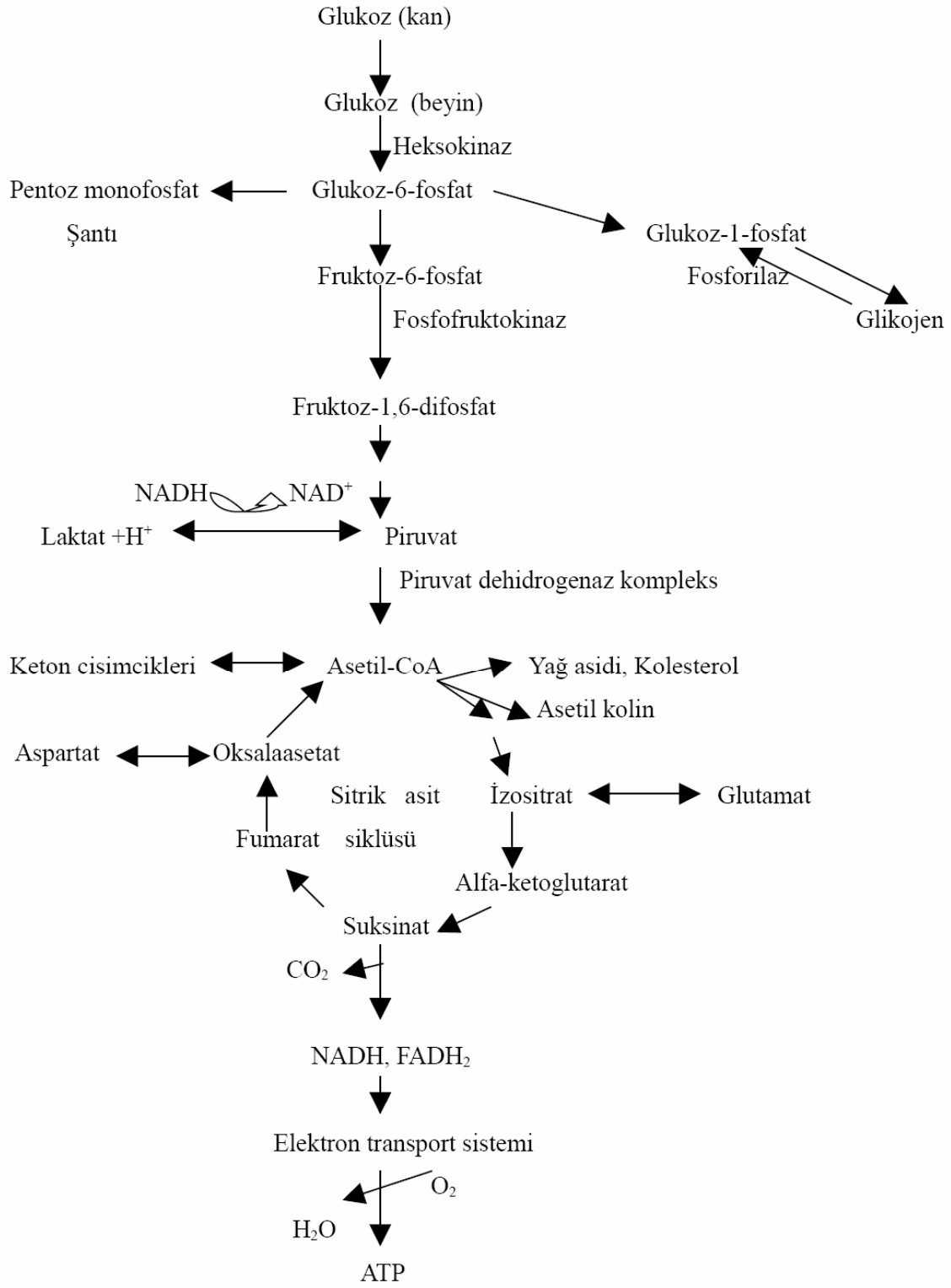
Hipotansiyon Bazal seviyeyi geçtiğinde prematüre bu kan basıncındaki düşmeyi tolere edemediğinden serebral kan akımında aşırı azalmaya neden olur. Asfiksiyal beyin hasarı; perinatal asfiksideki global asfiksi, kardiyak arrestten sonraki hipoperfüzyondaki hasar ve vasküler tıkanma sonucu meydana gelen fokal iskemik hasar ile aynı mekanizmalara sahip olup benzer sonuçlar doğurur (11).

Asfiksiye sekonder beyin hasar mekanizması net olarak ortaya çıkarılmamıştır. Volpe, asfiksiyal hasarı fizyolojik bakımdan araştırdığı bir çalışmada, tansiyon düşüklüğüne sekonder vasküler otoregülasyonun bozulduğunu ve serebral perfüzyonun azaldığını, bunun da doku nekrozu ve serebral ödem oluşumuna neden olduğunu belirtmiştir (2).

Tablo-1: Asfiksiye Sekonder Gelişen Sistemik ve Serebral Olaylar

	Erken	Orta	Geç
Kardiovasküler	Nabız ↑ Kan basıncı ↑	Nabız ↓ Kan basıncı ↓	Nabız ↓ Kan basıncı ↓ şok
Oksijen asit baz dengesi	Hipoksi Hiperkapni	Anoksi Hiperkapni Metabolik asidoz	Anoksi Ağır asidoz
Serebrovasküler	Serebral akımı ↑	Serebral kan akımı ↓ Serebral alımı ↓ glukoz	Serebral iskemi Serebral glukoz alımı ↓
Serebral metabolizma	Enerji dengesi normal	Glikoliz ↑ Laktat ↑	Glukoz ↓ Laktat ↑ Fosfokreatin + ATP ↓ Nöron ölümü

Son yıllarda, serebral hücre ölümüne, fazla değinilmiş olup özellikle moleküler ve hücresel açıdan değerlendirilmiştir. 2 değişik faz belirtilmiştir. 1.Faz; reperfüzyon ve reoksijenasyon esnasında Oluşurken 2.Fazın süresi 72 saati bulabilir. Asfiksini 1.Faz'ında NAD Süratle NADH'a dönüştür. Enerji ihtiyacı karşılanamaz, aerobikten anaerobik metabolizmaya geçme başalar, böylece glikoliz hızlanır ve laktat asit artmaya başlar. Bu esnada Trikarboksilik asit siklüs (TCA) ara ürün yoğunluğu azalır ve yüksek enerjili fosfat üretimi düşer. Butün bu değışimler fosfokreatinde hızlı bir düşüşe ve bu da beyin ATP yoğunluğunda azalmaya yol açar. ATP yoğunluğundaki bu düşüş ile değışik iyon pompalarında (özellikle Na⁺-K⁺ pompası, yüksek hücre içi K⁺ yoğunluğu ve düşük hücre içi Na⁺ yoğunluğu korumada en önemli trasporttur) fonksiyonel bozukluk meydana gelir. İyon pompasının fonksiyonu bozulduğunda nöronal membran değışmeye uğrar. Bir takım nöronlar hiperpolarize (örneğin CA1ve CA3 hipokampal nöronlar) bazıları ise depolarizedir (örneğin dantale granül hücreleri). Şayet oksijensizlik sürerse, bütün hücreler hızla depolarisazyona uğrayıp membran potansiyellerini kaybeder. Hipoksi, laktat üretilmesine ve hücre içi asidoza neden olur. Hücre dışı asidoz da hücre içindeki H⁺ iyonu ve laktatın hücre dışına sızması sonucunda oluşur. İntrasellüler ve eksrtasellüler pH'da ki düşmeler sonucunda membran potansiyelinde değışmeler meydana gelir. Nöronal membran potansiyeli kaybolunca bariz iyon değışiklikleri meydana gelir. Bunlar hücre içine Na⁺, Cl⁻ ve Ca⁺⁺ girişı ve hücreden K⁺ çıkışıdır. Hücre içinde Ca⁺⁺ yükselir, ekstrasellüler K⁺ önemli derecede artar ve ekstrasellüler Ca⁺⁺, Na⁺ ve Cl⁻ azalır. Nörotransmitter salınımında artma ve reuptake'in azalması sonucunda glutamatın ekstrasellüler yoğunluğu önemli derecede artar. Böylece nöronal eksitatör reseptörler aşırı uyarılmış olur. Bu durum asifiksiye bağlı nöron hasarında önemli rol oynar. Laktik asit ve yüksek enerjili fosfattaki değışmeler asfiktik infantlarda proton ve 31P MR spectraskopi ile gösterilebilir. Olayın erken döneminde fosfokreatin deki azalma ilk 24 satte kardiyopulmoner resüsitasyon ile aksine çevrilebilir. İntrasellüler pH ve öbür hücresel enerji vaziyetinin göstergeleri çoğunlukla yaşamın ilk 24 saatinde normal kalır (11).



Şekil-1: Sitrik asit siklusu

Asfiksial nöronal hasara neden olan majör sebep eksitotoksitedir. Hipoksi durumunda ekstrasellüler glutamattaki artış, glutamat reseptörlerinin fazla uyarılmasına ve hücre ölümüne sebebiyet verir. Hızlı hücre ölümü, yüksek Na^+ 'un glutamata bağlı iyon kanalları aracılığıyla içeri geçişlerinden kaynaklanır. Bu da Cl^- un nöron hücrelerine daha fazla alınmasına sebep olur. Artmış intrasellüler Cl^- da elektronötraliteyi korumak için daha fazla katyonun hücre içine girmesini tetikler. Sonuçta Cl^- ve katyon girişi daha fazla suyu hücre içine çekerek osmotik lizis meydana gelir. İntrasellüler Ca^{++} daki devamlı artış aynı zamanda toksik kaskadı uyararak da nekrotik hücre ölümüne sebep olur. Kaskad'ın birden fazla içeriği mevcuttur; birden fazla katabolik enzimlerin aktivasyonu (özellikle fosfalipazlar, proteazlar ve endonükleazlar) neticesinde membran fosfolipitlerinin bozulması meydana gelir. Nöronal harabiyete sebep olan postasfiksial hasarı engellemeyi hedefleyen birden fazla strateji önerilmiştir. Ancak hiçbirinin klinik bakımdan anlamı olmamıştır (11).

Asfiksiye bağlı hasar ve hücre ölümünün ikinci fazında yavaş hücre ölümü gerçekleşir. Serbest radikaller, inflamatuvar sitokinler ve endojen büyüme faktörleri asfiksi sonrası apoptozu başlatan faktörlerdir. Bazı araştırmacılara göre bu faz, klinik olarak postasfiksial konvulziyonların meydana geldiği dönemdir. Olaya hipoglisemi ve intrasellüler asidozun dahil olma nedeninin, laktik asid artmasından mı ya da ATP hidroliz ürünlerinden mi olduğu daha aydınlatılamamıştır (11). Yeniden oksijenlenme ile serebral kanlanmada rebound olur. Asfiktik infantta doku hasarının genelinde postiskemik mikrovasküler kanlanmanın bozulması ile aşırı kanlanmanın etkisi daha aydınlatılamamıştır (11).

Asfiksinin serebral karbonhidrat mekanizmasına etkileri şu şekildedir;

- Serebral glikoz akışı artar (Hızlanmış glikoz kullanımı).
- Glukojenoliz artar (fosforilaz aktivasyonu) (cAMP azalır).
- Glikoliz artar.
- Fosfofruktokinaz aktivasyonu artar. (cAMP, ADP, Pi artar ATP, fosfokreatin azalır).
- Laktat oluşumu artarak asidoz meydana gelir.
- Anaerobik glikoz artar (bozulmuş piruvat kullanımı)
- Fosfokreatin azalır.
- H^+ oluşumu artar.
- ATP artıp, ADP azalır.

2.6.1. Nöropatoloji ve Klinik Yansımaları

Asfiksiye bağılı nöron hasarlanması sonrasında ortaya çıkacak nöropatolojik durumlar yenidoğanın gestasyonel yaşı ile doğrudan alakalıdır. Gestasyonel yaş 36 haftadan büyük olanlarda serebral korteks ve subkortikal gri madde etkilenirken; gestasyon yaşı 36 haftanın altında olanlarda periventriküler beyaz madde yapılarındaki etkilenme daha ön plandadır.

2.6.2. Term Yenidoğanda Görece Daha Fazla Görülen Lezyonlar

1. Selektif nöronal nekroz
2. Parasagittal serebral hasar
3. Status marmaratus
4. Fokal veya multifokal iskemik serebral nekroz

2.6.3. Prematür Yenidoğanda Görece Daha Fazla Görülen Lezyonlar

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

Term infantta nöropatoloji ve klinik korelasyon

2.6.3.1. Selektif Nöronal Nekroz

Hem term hem de permatürlerde görülen asfiksial nöronal hasarın en sık karşılaşılan tipidir. Nöropatolojik olarak nöron ve astrosit kaybı şeklinde ortaya çıkar. Çoğunlukla serebral korteks, talamus, serebellar korteks, beyin sapı ve ön boynuz hücrelerinde görülür. Serebral korteks ve talamustaki yıpranmalar bilinç durumunda azalma; serebral korteks, diensefalon ve orta beyin yapılarındaki yıpranmalar nöbet ile; korteks, serebellum ve spinal kordtaki yıpranmalar kas tonusu ve koordinasyon bozukluklarıyla; beyin sapı yıpranmaları ise ekstraoküler kas bozuklukları, görme kaybı, solunum ve emme yutma bozukluklarıyla ortaya çıkar (23), (2), (29), (30).

2.6.3.2.Parasagittal Serebral Hasar

Miad yenidoğanlarda sık karşılaşılr. Nöropatolojik olarak, iyi diferansiye olmuş hücrelerin (örneğin kortikal nöronlar, purkinje hücreleri) ölümü biçimindedir. Posterior serebrum denebilecek serebral korteksin parasagittal alanında, ön orta ve arka serebral arterlerin beslediği serebral korteks ve subkortikal beyaz madde kısımlarında görülür. Çoğunlukla sistolik kan basıncındaki hızlı azalma suçlanmaktadır. Çoğu zaman bilateral ve simetriktir. Daha çok üst ekstremitede proksimal güçsüzlük ve hipotoni şeklinde görülür ve prognozu kötüdür (23), (2) , (29), (30).

2.6.3.3. Status Marmoratus

Bazal ganglia ve talamusta görülen nadir bir nekroz tipidir. Nöropatolojik olarak nöron kaybı, kapiller proliferasyon, gliazin ve hipermyelinizasyon biçimindedir. Görüntü olarak damarlı bir mermer şeklini andırdığı için bu ismi almıştır. Klinik olarak çok iyi bilinmese de entellektüelbozukluk, koreoatetoz, distoni ve tremorlara yol açabilmektedir (23), (2) , (30).

2.6.3.4. Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz

Bu grupta serebral infarksiyon, poreensefali (fokal ya da multifokal nekrozların doku kaybı ile olan biçimine denir), hidrosefali ile multikistik ensefalomalazi yer alır. Bu gruptan en sık serebral infarksiyonlar karşımıza çıkmaktadır. Bunlar genellikle bi taraflıdır ve çoğunlukla orta serebral arteri tutar (31). Tromboembolizm ile kortikal venöz trombozlara sekonder olarak fokal vasküler okluzyon neticesinde ortaya çıkar. Term infantlarda genellikle orta serebral arterin kanlandığı alanlarda diffüz infarktlar oluşturur. Bu infarktların sebep olduğu klinik lezyonlar, kistik kavitasyon şeklindedir. Bu lezyonlar yenidoğanlarda klinik vermese de fokal konvülsiyonlara ve hemiparaziye yol açabilir (2), (29).

Tablo-2: Nöropatolojik Lezyonların Dağılımı ve Klinik Sonuçları

Hasar Şekli	Serebral Hasarın Topografik Yerleşimi	Neonatal Dönemde Nörolojik Bulgular	Uzun Dönemli Sekellerin Nörolojik Özellikleri
Selektif Nöronal Nekroz	Serebral korteks Bazal ganglia Talamus Retiküler formasyon Beyin sapı çekirdekleri	Stupor, koma Konvülsiyon Hipotoni Hipertoni-Distoni Okülomotor bozukluklar Emme-yutma bozukluğu	Mental retardasyon Spastik quadriparezi Konvülsiyon Koreoatetoz Bulber- psödobulber palsy Hiperaktivite Dikkat bozukluğu
Parasagittal Serebral hasar	Serebral korteks Subkortikal beyaz madde Superomedial (parasagittal) konveksiteler Posterior>Anterior serebrum	Üst ekstremitelerin üst kısımlarında tonus azalması	Spastik quadriparezi Entellektüel bozukluk
Status Marmoratus	Putamen Globus pallidus talamus	Bilinmiyor	Koreoatetoz Mental retardasyon Spastik quadriparezi
Fokal ve Multifokal Serebral Hasar	Serebral korteks Subkortikal beyaz madde (genellikle tek taraflı ve vasküler dağılım boyunca)	Konvülsiyon (genellikle fokal) Hemiparezi (bilaterale quadriparezi)	Spastik hemiparezi veya quadriparezi Entelektüel bozukluk
Periventriküler Lökomalazi	Periventriküler beyaz madde	Alt ekstremitelerde güç kaybı	Spastik dipleji Entelektüel bozukluk

2.6.4. Prematür Yenidoğanlarda Nöropatoloji ve Klinik İlişki

2.6.4.1. Periventriküler Lökomalazi (PVL)

Perinatal asfiksünün prematürelere yaygın görülen lezyonlarından birisidir. Periventriküler beyaz cevher prematürelere serebral arterler tarafından en çok beslenen alan olduğu için bu alanda koagülasyon nekrozu ve infarkt görülür. Enfarkt alanı içinde %25 kadar kanama meydana gelir ve

bu durum çoğunlukla ciddi intraventriküler kanamaya yol açar. PVL'nin patolojik sonuçları lezyonun büyüklüğüyle ilişkilidir: hafif vakalarda gliozis ve miyelinizasyonda azalma gösteren küçük alanlarla beraber ventriküler dilatasyondan tutup da multikistik ensefalomalaziye kadar değişik patolojik durumlar görülebilir. PVL kısa vadede kendini alt ekstremitelerde kas tonusunda ve gücünde azalma ile gösterebilirken kronik vadede klasik olarak alt ekstremitelerde spastik dipleji ya da seyrek olarak kuadripleji ile gösterir. Ağır lezyonlarda üst ekstremitelerde de kuvvet kaybı, entellektüel bozukluk ve optik sinir tutulumuna sekonder görme bozuklukları görülebilir (2), (31).

2.6.4.2. Periventriküler Hemorajik Lezyonlar

Prematürlerdeki intraventriküler Kanamanın ardından periventriküler alanda ortaya çıkan parankim hasarındır. Çoğu zaman lateral ventrikülün lateralinde veya dorsalinde olup bitarafıdır. Klinikte lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak epilepsi, mental bozukluklar, hemiparezi veya quadripleji biçiminde ortaya çıkabilir (2), (31).

2.6.4.3. Selektif nöronal nekroz

Miadlarda serebral ve serebellar korteks, talamus ve beyin sapı etkilenirken pretermelerde yaygın biçimde spinal kord ile beraber hipokampusun subikulumu, ventral pons, inferior ulnar nükleus ve serebellumda da buna benzer nekrozla karşılaşılabilir. Bilinç Seviyesinde baskılanma, konvülsiyon, primitif refleksler ve beyin sapı fonksiyonlarında bozukluk şeklinde ortaya çıkabilir (2) .

2.6.4.4.Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz

Preterm infantlarda seyrek görülürler. Birden fazla küçük damarın tıkanması neticesinde dağınık infarkt bölgeleri oluşur ve bunlar genellikle multikistik ensefalomalaziye sebebiyet verecek kasılmalarla son bulur. Klinik olarak fokal konvülsiyonlara yol açabilirler (2).

2.7. Klinik

Ensefalopatik olan yenidoğanda anormal bilinç durumu (hiperalert, huzursuzluk, letarji) söz konusudur, spontan hareketleri azalmıştır, solunum ve beslenme sorunları vardır. Bebeğin tonusu ve postürü bozuktur, primitif refleksleri kaybolmuş olabilir. Doğum salonunda sıklıkla

Apgar skoru düşüktür ve güçsüz bir ağlaması olabilir veya hiç ağlamamış olabilir. Neonatal ensefalopatinin derecesi, şiddeti bu klinik durumların olup olmamasına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir (25) (16).

Perinatal asfiksinin en önemli sonucu ensefalopati tablosudur. Öncelikle nörolojik bulguların değerlendirilmesi önemlidir. Miad infantlarda yapılan sağlıklı bir nörolojik muayene ile serebral hasarın büyüklüğü tahmin edilebilirken preterm infantlarda nörolojik muayenelerin kendine has özellikleri olduğundan bunu yapmak oldukça zordur.

Miad yenidoğanlarda asfiksiyi bağlı ortaya çıkan santral sinir sisteminin ana belirtileri konvülziyonlar, apne, anormal solunum paterni, postür ve hareket bozuklukları, anormal okülomatör ve pupiller cevap, yaygın hipotoni, ön fontanelde bombeliktir.

Konvülziyonlar orta ve şiddetli ensefalopatinin ana belirtisidir. Çoğunlukla ilk 24 saat içinde başlayıp; 6-12 saatte pik yapar (3). Termlerde konvülziyon; mülti fokal-klonik veya foka biçimde olabilir. Şayet serebral fokal nöronal nekroz varsa, konvülziyon biçiminin de fokal olması beklenir, fakat bu her zaman olmayabilir. Pretermelerde tonik nöbetler daha sık olmakla beraber bebekte deserebre postür benzeri nöbetler de görülebilir (31).Hasar ne kadar çok şiddetliyse konvülziyon o derece erken başlar. Az da olsa çok şiddetli tutulum olup serebral korteks çok baskılanırsa ya da epileptiform aktivite oluşturamayan majör zedelenme meydana gelirse nöbet meydana gelmeyebilir. Nöbetler ilk zamanlarda sıklaşıp anti epileptiklere dirençli olbilse de çoğunlukla 2-5 gün sonra ya kesilir ya da yoğunluğunun azalmasıyla tedaviyle kontrol altına alınabilir. Hayatın ilk 72 saatinde asfiktik infantlarda konvülziyonlara ek olarak bazı nörolojik bulgular gelişir. Bu bulgular ilk kez 1976 senesinde Sarnat kardeşler aracılığıyla tanımlanmıştır. Bu klinik nörolojik durum başka araştırmacılar tarafından değerlendirilerek, asfiktik infantların ilk etapta değerlendirilip prognoz tahmin edilmesinde yardımcı olabileceği konusunda hem fikir olmuşlardır (3).

Tablo-3: Term infantlarda perinatal HİE evrelemesi (Sarnat&Sarnat evrelemesi)

Term Infantlarda Perinatal asfiksi Evrelemesi

Sarnat&Sarnat

Bulgular	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Adale tonusu	Normal	Hipotonik	Letarjik
Tendon refleksleri	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Myoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Güçlü	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriasis	Myozis	Eşit değil, ışık refleksi az
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG	Normal	Nöbet aktivitesine göre değişen düşük voltaj	Isoelektrik, hatta burst supresyonu
Semptomların süresi	<24 saat	2-14 gün	Günler-haftalar

Hafif derecede asfiksiye maruz kalan bir yenidoğanın fizik muayenesinde genellikle 24 saatten uzun sürmeyen sempatik hiperaktiviteye bağlı hiperirritabilite, derin tendon reflekslerinde artma ve abartılı Moro refleksi görülür. Orta derecede asfiksiye maruz kalan bir yenidoğan ise çoğu zaman letarjik görünümündedir; hipotoniktir ve derin tendon refleksleri azalmıştır ve sıklıkla konvülziyon da olur.

Ağır derecede asfiksiye maruz kalan bir yenidoğanın bulguları, birbirini takip eden dönemler şeklinde değişir. Buna göre doğumdan sonraki ilk 12 saatte yenidoğan stupor veya koma durumundadır; periyodik solunum ya da düzensiz solunum hareketleri mevcuttur. Işığa pupil cevabı doğaldır ve spontan diskonjige göz hareketleri tespit edilir. Yaygın bir hipotonisite ile beraber yenidoğan refleksleri kaybolmuştur. Ağır asfiksiye maruz kalan yenidoğanların yarısından fazlasında ilk 6-12 saatte nöbet olur.

Takip edilen 12.-24. saatlerde bilinç seviyesi biraz toparlansa da bilinç tam olarak açılmaz. Konvulzyonların aşağı yukarı beşte biri (%15-20) bu zaman diliminde başlar ve status Epileptikusa ilerleyebilir. Beyin sapı disfonksiyonuna sekonder apneik nöbetler meydana gelebilir ve bebek solunum desteğine ihtiyaç duyabilir. Motor güçsüzlük görülebilir.

24'üncü saatin ardından beyin ve beyin sapı fonksiyonları daha da bozular; bebek derin komaya girip solunum arresti gelişebilir. Pupil refleksi ve okülosefalik refleks kaybolmuştur. 24-72 saatlik bu zaman diliminde mortalite yaygındır.

Şayet bebek 72 saatlik kritik süreçte hayatta kalırsa, takip eden zamanlarda olumlu gelişmeler gösterebilir fakat buna rağmen bilinç tam anlamıyla açılmaz ve stupor hali sürer. Ekstremiteler sıklıkla güçsüzdür (az da olsa hipertonsite olabilir), emme yutma fonksiyonları zayıf ve koordinasyon bozuk olup genellikle beslenme sorunları yaşar. Kafa çiftlerinin kaslarla alaskalı olanlara (V,VIII,IX,X,XII) ait bulgular görülebilir (31). Bu bebeklerin klinik durumu değişken olduğu için toparlanma miktarını ve süresini tahmin etmek oldukça güçtür. Bundan dolayı en az bir yıl yakın gözlem önerilmektedir (28) , (29).

Asfiktik doğan infantların aşağı yukarı %60'ında nörolojik bulgularla beraber başka sistem tutulumlarına ait bulgular gösterir ve ayrıyeten asfiksi zamanında hayati organların korunması sebebiyle dolaşım sisteminde yeni bir dağılım (diving refleksi) oluşur. Bu refleksle kalp, beyin ve adrenal bezlere fazla miktarda kan gönderilirken, öbür organlarda vazokonstrüksiyon oluşur ve bu organlarda fonksiyon bozuklukları meydana gelir.

2.7.1. Solunum Sistemi

Vazokonstrüksiyona sekonder olarak pulmoner vasküler rezistans artar. Persistan fetal dolaşım, pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem ve pulmoner kanama meydana gelebilir. Aynı zamanda intrapartum asfiksi; sürfaktan yapımını inhibe ederek özellikle prematürelerde respiratuar distres sendromu riskini artırabilir. Öbür taraftan bu infantlarda mekonyum aspirasyonu pnömonisi ihtimali de artmıştır (3), (8), (32), (33).

2.7.2. Kardiyovasküle Sistem

Ağır asfiksidede miyokardiyal iskemiye sekonder konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon ve kardiyojenik şok, triküspit yetmezliği ve mitral yetmezliği gelişebilir (2) , (3), (8) , (32), (33).

2.7.3. Böbrek Fonksiyonları

Asfiksiye bağlı vazokonstrüksiyon meydana gelip bunu takiben renal kanlanma azalır ve sekonder akut tübüler ve/veya kortikal ve/veya medüller lezyon meydana gelir ve bunun neticesinde böbrek yetmezliği gelişebilir. Bazı infantlarda geçici oligüri olurken (<24 saat) bazılarında ise bu durum kalıcıdır (>36 saat). Üre, kreatinin seviyeleri çoğunlukla artmıştır (33), (8) , (22) , (13).

2.7.4. Gastrointestinal Sistem Fonksiyonları

Karaciğerde asfiksiye sekonder hepatosit kaybıyla beraber bilhassa ilk 72 saatte ALT, AST, LDH yükselip, hipoglisemi ve koagülasyon tetkiklerinde uzama meydana gelir.

2.7.5. Hematolojik Sistem Fonksiyonları

Ağır asfiktik infantlarda K vitaminine yanıtsız DIC oluşabilmektedir. Bununla beraber asfiktik infantlarda trombositlerin infantlarda dolaşımdaki yaşamlarının kısalmasına ve kemik iliğinde üretiminin azalmasına sekonder trombositopeni meydana gelebilmektedir (33), (32), (3).

2.7.6. Metabolik Değişiklikler

Ağır asfiksidede miks asidozala beraber özellikle hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi ve hiperamonemi görülen değişikliklerdir. Bunla beraber atriyal natriüretik hormon sekresyonu, serumda ksantine türevleri, serum laktik dehidrogenaz yüksekliği görülebilir. Karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklere bağlı hipoglisemi ve uygunsuz ADH salınımına bağlı hiponatremi görülebilir. Protein yıkılımının artması ve hipoksi sonucunda gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hipernatremi meydana gelebilir. Asfiksidede artan pürin yıkımı nedeniyle ksantin türevleri ve ürik asit artışı meydana gelebilir. Hipoksiye ilk metabolik yanıt anaerobik glikoliz olduğundan bu yolla yeterli ATP elde edilememektedir. ATP yapımı azalınca

hücre içindeki enerjiden zengin fosfatlar parçalanarak hücre içinde adenozin, inozin ve hipoksantin seviyesi artar (2), (3), (34), (35).

Hipoksantin, ksantin oksidaz vasıtasıyla parçalanması neticesinde bir yandan serbest oksijen radikalleri meydana gelirken diğer yandan ksantin ve ürik asit oluşur. Sonuç olarak asfiktik infantların kan ve idrarlarında ürik asit seviyeleri artmış görülebilir (36) , (37).

2.7.7. Endokrin Değişiklikler

Asfiksiye cevaben katekolamin, glukokortikoid, renin, vazopresin ve eritropoetin üretiminde hızlı bir biçimde üretim olur. Ayrıca ağır asfikside adrenal bezlerde kanamaya bağlı olarak bilateral sekonder adrenal yetmezlik de görülebilir.

Tablo-4: Perinatal Asfiksinin Sistemik Etkileri

Sistem	Etki
Pulmoner sistem	Pulmoner hipertansiyon, surfaktan yıkımı, mekonyum aspirasyonu, masif pulmoner hemoraji
Kardiyovasküler sistem	Triküspit yetmezlik, miyokard nekrozu, şok, hipotansiyon
Gastrointestinal sistem	Nekrotizan enterokolit, hepatik disfonksiyon
Renal	Oligüri, akut renal yetmezlik, akut tübüler nekroz, idrar çıkışında gecikme, asfiktik mesane sendromu, renal ven trombozu
Endokrin	Uygunsuz ADH salınımı sendromu, adrenal hemoraji, adrenal yetmezlik, pankreatik yaralanma
Metabolik	Metabolik asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi
Hematolojik	Trombositopeni, DIC, polisitemi, beyaz küre hücrelerinde sola kayma
Deri	Subkutanöz yağ nekrozu
Santral sinir sistemi	Hipoksik-iskemik ensefalopati, beyin ödemi, infarkt, intrakranial kanama, hipotoni, hipertoni, konvülsiyonlar

2.8. Tanı

Tanı esasen ayrıntılı hikaye ve fizik muayeneye ile konur. Gebelik ve doğumun komplikasyonları, fetal kalp monitörizasyon sonuçları, fetusun asit-baz durumu, bebeğin 1., 5., ve 20. dakikalardaki APGAR skoru, doğumu takiben kan pH düzeyi, amniyotik sıvıda mekonyum olması ve plasental histoloji tanıya destek olan önemli ip uçlarıdır. Asfiksi tanısının altın standardı erken postnatal dönemde infantın klinik nörolojik durumunun ayrıntılı gözden geçirilmesidir.

2.8.1. APGAR Skorlaması

İlk kez 1953 yılında Dr. Virginia Apgar tarafından tanımlanmıştır. Doğumu takiben 1., 5. (ve nadiren 10. ve 20.) dakikalarda değerlendirilir. İnfantın doğum sonu değerlendirilmesinin en basit yöntemidir. Apgar skorlaması beş parametreye dayanır ve bunlar İngilizce ve Türkçe ifade edilirse (appearance/deri görünümü, pulse/nabız, grimace/yüz buruşturma, activity/aktivite ve respiration/solunum) Apgar olarak kısaltılabilir.

Bebeğin doğumda ne kadar canlandırılmaya ihtiyaç duyup yeniden canlandırma çabalarına ne kadar cevap verdiği ile ilgili önemli derecede doğru bilgi verir. Düşük APGAR skoru asfiksi için tanısal değildir. Prematürite, maternal ilaçlar, doğumda kullanılan anestezipler, travma, enfeksiyonlar, nöromusküler sistemi etkileyen konjenital anomaliler ve kardiyopulmoner bozukluklar gibi durumlar düşük APGAR skoruna yol açabilir.

Tablo-5: Apgar skorlaması:

Parametre	puan		
	0	1	2
Kalp ritmi	Kalp sesi yok	<100/dk	>100/dk
Solunum	Yok	Yüzeysel, düzensiz	Düzenli, kuvvetli
Kas tonusu	Genel hipotoni	Extremiteler hafif fleksiyon	Hareketli, extremiteler fleksiyonda
Refleks iritabilite	Yok	Yüzde hafif mimik	Hareket, ağlama, Öksürük
Deri rengi	Siyanoze veya soluk	Extremiteler siyanoze, gövde pembe	Extremiteler ve gövde pembe

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, umbilikal arter pH veya baz defisiti gibi biyokimyasal değerlerle kıyaslandığında APGAR skorunun diagnostik değerinin düşük olduğu; doğumda normal APGAR skoruyla değerlendirilip belirgin asidozu olan infantların olduğu tespit edilmiştir. APGAR skoru intrapartum asfiksini infant üzerindeki uzun süreli ve kalıcı nörolojik bozukluk hakkında yeterli bilgi vermez, tek başına prognozla ilişkisi zayıftır (21), (38), (39), (40), (41).

Öte yandan düşük APGAR skorunun süresinin uzaması, mortalite ve yaşayanlarda nörolojik morbidite ihtimalinde artış ile ilişkilidir. Miadlarda 1. dakikada 0-3 arasındaki APGAR skoru, 20 dakika içinde Düzelmeyen takdirde mortalite %5.6' dan %59'a çıkar (2), (3), (21).

Tablo-6: APGAR Skoru ve Prognoz İlişkisi

APGAR Skoru (0-3)	1. Yıl Ölüm Oranı (%)	Serebral Palsi (%)
1. dakika	3	1
5. dakika	8	1
10. dakika	18	5
15. dakika	48	9
20. dakika	59	57

2.8.2. Lomber Ponksiyon

Perinatal Asfiksili her bebeğe lomber ponksiyon yapmak gerekir. Lomber ponksiyon sayesinde BOS basıncının ölçümü, hücre sayımı (özellikle eritrosit sayımı) ve protein-glukoz seviyeleri, intrakranial basınç artışı, intrakranial kanama ve erken menenjit gibi asfiksi'nin klinik özelliklerini taklit edebilecek durumlar birbirinden ayrılır (2), (34).

2.8.3. EEG

Nöbetleri diğer sorunlardan ayırt etmek ve subklinik nöbetleri tanımaya yardımcı olabilir. Ensefalopatinin nedeninden daha çok ensefalopatinin ciddiyeti konusunda bilgi verir ve prognoz konusunda da öngörüye destek sağlayabilir. Perinatal Asfiksi'de EEG değişiklikleri hasarın derecesiyle alakalı önemli bilgiler verir. Hafif asfiksi'de EEG normal olabilirken orta düzeyde asfiksi'de inisial değişiklik, delta ve düşük teta dalgalarında ılımlı voltaj supresyonları ve frekansta düşme görülebilir. Temporal bölgede sıklıkla alçak amplitüdü yavaş aktivite şeklinde ortaya çıkar. Uyanıklık esnasında 1-3 saniye süreli burstler yapan 50-200 mV'luk polimorf, keskin ve yavaşdalgalardan oluşan periyodik patern vardır. Bu dalgalar sonra 3-6 saniye süreli düşük amplitüdü delta ve teta dalgalarıyla yer değiştirir. Şiddetli asfiksi'de periyodik patern git gide baskılanır. Serebral nöronal nekrozlu yenidoğanda EEG izoelektrik olarak görülebilir (3), (42). aEEG'de geniş çalışmalarda neonatal ensefalopatinin tanı, tedavi ve takibinde yararlı bir EEG yöntemidir. aEEG tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydını sağlarken bir Avantajı da yorumlamak için ileri bir eğitime gereksinim olmamasıdır. İlk 36 saatte aEEG'de uyku uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi prognozu gösterir.

2.8.3.1. Sürekli Normal Voltaj

Alt amplitüdün yaklaşık 7-10 μ V ve üst amplitüdün 10-25 μ V olduğu sürekli aktivite.

2.8.3.2. Sürekli Olmayan Normal Voltaj

Alt amplitüdün her zaman 5 μ V altında ve üst amplitüdün 10 μ V üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivite.

2.8.3.3. Burst Supresyon

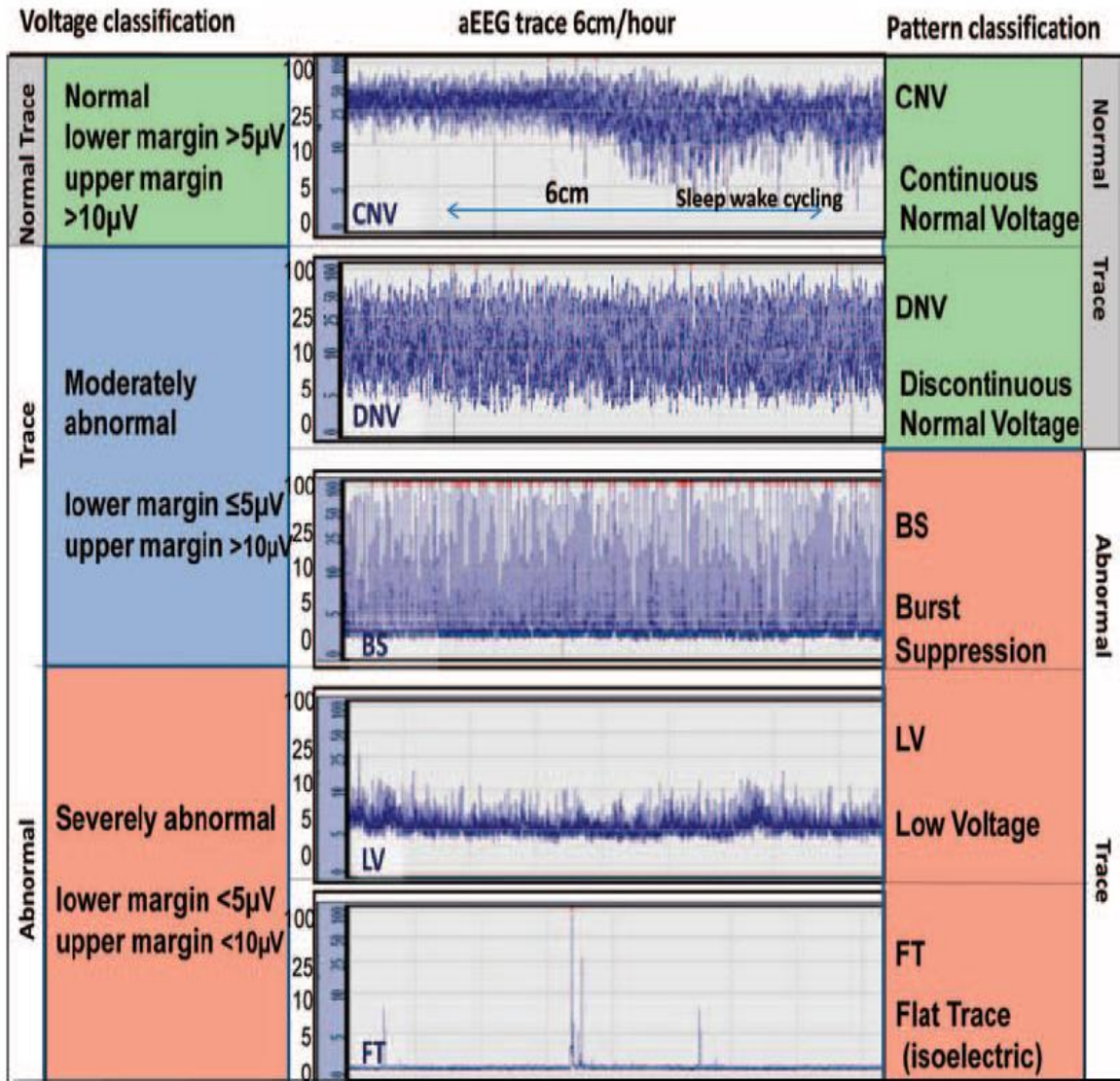
Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 (2) μV ve $>25 \mu\text{V}$ amplitüdü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin.

2.8.3.4. Sürekli Aşırı Düşük Voltaj

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

2.8.3.5. Aktivitenin Olmadığı, Düz Çizgi

5 μV altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)



Şekil-2: aEEG görüntülerinin sınıflaması.

2.8.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT ciddi nöronal nekrozdaki yaygın kortikal hasarı, status yaratan bazal ganglion ve talamus hasarı, periventriküler lökomalazi, fokal ve multifokal iskemik serebral nekrozu hakkında mühim bilgiler verir. Bilhassa asfiksiden 1-2 hafta sonra, yaygın kortikal nöronal hasar tespitinde en kıymetli yöntemdir. Prematürelde, beynin su içeriği yüksek ve myelin içeriği düşük olduğundan dolayı gri ve beyaz cevher ayırımında MRG daha yararlıdır. Özetle neonatal dönemde asfiktik tanı için BT'nin zamanlaması önemlidir. Lezyonların vasküler dağılımdaki azalma günler ya da haftalar sonra belirgin olarak ortaya çıktığı için BT'nin önemi artacaktır. Parasagittal serebral hasar haricindeki bütün nöropatolojik değişiklikler ve kanamalı komplikasyonlar BT ile belirlenebilir (2), (34).

2.8.5. Ultrasonografi (USG)

Bazal ganglion ve talamus lezyonları, periventriküler lökomalazi (PVL), fokal ve multifokal iskemik cranial hasarının tespitinde oldukça yararlı, etkili, non-invaziv ve ucuz olmasından dolayı sıklıkla kullanılan önemli bir tanı aracıdır. PVL özellikle kanamalı ise daha iyi görüntülenir. Yenidoğanda fokal ile multifokal serebral lezyonların tespitinde faydalıdır. Özellikle enfarktlar, poreensefali, hidrosefali ve multikistik ensefalomalazi gibi durumların birbirinden ayırt edilmesinde önemlidir. Akut zamanda etkilenen kısımda vasküler pulsasyon kaybı doppler USG ile de gösterilebilirken BT'de çoğu zaman bu durum normal biçimde tespit edilir. Periventriküler beyaz cevher hasarının akut ve subakut bulgularının tespitinde BT'den üstündür (2) , (3).

2.8.6. Manyetik Rezonans (MRG)

Yenidoğan hipoksik iskemik hasarın tespitinde en iyi görüntüleme yöntemidir. Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu, Parasagittal serebral hasar, Fokal serebral iskemik lezyonlar, Selektif nöronal nekrozun kortikal nöronal atrofisi MR ile açıkça gösterilebilir. PVL'nin erken döneminde MRG ile kesin tanı konulabilir. Özetle, MRG hipoksik iskemik lezyonların belirlenmesinde en çok bilgi veren görüntüleme tekniğidir. Ancak pahalı olması ve nadir bulunmasından dolayı kullanımı sınırlıdır (2), (3).

2.8.7. Metabolik Parametreler (Laboratuar Bulguları)

2.8.7.1. Renal

Perinatal asfiksiye bağlı akut böbrek yetmezliğinin erken tespitinde doğumu takiben tubuler proteinlerde (özellikle b2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, myoglobulin), BUN ve kreatininde artış, hematuri olması ve idrarda laktat/kreatinin artışı tespitiyle ile konur (3), (43).

2.8.7.2.Kardiyovasküler

Asfiktik infantta kreatin fosfokinaz MB (CPK-MB) izoenzim fraksiyonun artması, kalp büyümesi, EKG'de ST çökmesi ve T negatifliği, doppler ekokardiyografide bebeklerin dörtte birinde hem sağ hem de sol ventrikuler fonksiyon bozukluğu ve yüksek akımlı triküspit regürjitasyonu olur.

2.8.7.3. Pulmoner

PA'da mekonyum aspirasyon pnömonisi, pulmoner venöz konjesyon ve RDS belirtileri gözlenebilir.

2.8.7.4. Gastrointestinal

Serum transaminaz seviyelerinde artma ve kanama testlerinde uzama görülebilir.

2.8.7.5. Hematolojik

DIK, pıhtılaşma faktör miktarında azalama, trombosit düşüklüğü ve kord kanında normoblast miktarında artma tespit edilir.

2.8.7.6. Metabolik

Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, serum laktik dehidrogenaz artışı, serum ve idrarda ürik asit artışı görülebilir.

2.8.7.7. Diğer Biyokimyasal Bulgular

Beyin Omurilik Sıvısının'da nöron spesifik enolaz ve miyelin bazik protein artışı, glial fibriller asidik protein artışı, idrarda laktat/kreatinin oranında artma ve kanda S 100 protein miktarında artış görülebilir (43) , (3), (42).

Tablo-7: Perinatal asfiksi tanısında kullanılabilecek parametreler:

Biyokimyasal Parametre	Vücut sıvısı
Kreatin kinaz (beyin spesifik: BB)	Kan, BOS
Hipoksantin	Kan, idrar
Ast	Kan
Eritropoetin	Kan
Beta endorfin	Kan
Laktat	Kan, BOS
Laktat dehidrogenaz (LDH)	BOS
Hidroksibütrat dehidrogenaz	BOS
Fibrin, fibrinojen yıkım ürünleri	BOS
Askorbik asit	BOS
Nöron spesifik enolaz (NSE)	BOS
Ürik asit	Kan, idrar

2.9. Tedavi

2.9.1. İntrauterin Asfiksini Önlenmesi

Gebelik dönemde risk faktörleri olan gebeler yakın takip edilmeli; fetüs elektronik cihazlarla görüntülenip, gerektiğinde kan gazları monitorize edilmeli; uygun zaman, mekan ve biçimde doğum gerçekleştirilmeli. Doğumda pediatrist de olmalı ve uygun müdahaleler hızlıca yapılmalıdır (2).

2.9.2. Yeterli Ventilasyonun Sağlanması

Doğumda yeterli ventilasyon, ısı, perfüzyon, glukoz, kalsiyum ve asit-baz dengesinin korunması altın standarttır. Asfiktik infantlarda nörolojik zararın en mühim nedenleri postnatal ventilasyon ve perfüzyonun uygun zamanda yapılmasıdır. Bundan dolayı oksijen ve karbondioksit seviyesinin monitorize edilmesi ve normal düzeylerde tutulması oldukça önemlidir (2).

Destekleyici tedavinin en mühim basamağı oksijensizliğin önlenmesidir. Yalnız bunu yaparken hiperoksiye neden olmamalıdır. Çünkü fazala oksijen serebral kan akımını azaltarak serebral zararı arttırabilir; pontosubiküler nekroz ve prematüre retinopatisine sebep olabilir (2).

Hiperkarbiden kaçınmak lazım çünkü hiperkarbi neticesinde serebrovasküler oteoregülasyon bozulur ve “basınç-pasif” sirkülasyon ve kanamalı komplikasyonlar meydana gelir. Hipokarbi de cranial kan akımını düşürerek hasarlanmayı arttırabilir.

2.9.3. Yeterli Perfüzyonun Sağlanması

Perinatal asfiksi'li yenidoğanlarda bozulmuş oteoregülasyon sebebiyle basınç pasif bir sirkülasyon meydana gelir. Cranial perfüzyonun devamı açısından sistemik ortalama kan basıncının miad infantlarda 45-50 mmHg; preterm infantlarda, ağırlığı 1000-2000 gr arası olanlarda 35-40 mmHg; 1000 gr'dan düşük doğum ağırlıklılarda 30-35 mmHg arasında devam ettirilmesi gerekmektedir (44), (2), (3). Arteryal kan basıncının sürekli takibi gerekmektedir bunun için umbilikal venöz kateter yerleştirilmesi önemlidir. Kolloid veya sodyum bikarbonat yüklemeleri az yapılmalı; volüm açığı yavaş yavaş giderilmelidir. Laktik asidozun oluşmaması için intravasküler kayıpların yerine konması son derece önemlidir. Mümkünse intrakranial basınç izlenmeli hipervizkozite, hipertansiyon ve hipotansiyondan kaçınılmalıdır (44), (2), (45) .

2.9.4. Yeterli Glukoz Seviyesinin Korunması

Glukoz beynin enerji ihtiyacını karşılayan en önemli maddedir. Bunun sağlıklı bir şekilde devam ettirilebilmesi için kandaki glukoz seviyesinin 75-100 mgr/dl aralığında olması gerekmektedir. Daha yüksek seviyelerdeki glukoz, beyin laktatını yükseltir, hücrel bütünlük bozulur, beyin ödemi artar ve vasküler oteoregülasyonda bozulmalar meydana getirirken daha düşük düzeylerde ise eksitator aminoasitleri ve enfarktlerin ebatlarını arttırır (44), (2). Kan glukozu 30

mg/dl den daha az olduğunda beyin kan akım hızı düşmektedir. Asfiktik infantlarda strese bağlı katekolamin salınımında artış, glikojen azlığı ve açıklanamamış hiperinsülinemik duruma sekonder hipoglisemi çoğunlukla görülür. Bu yüzden 5-8 mgr/kg/dk glukoz infüzyon hızları normoglisemi için yeterli olmaz ve bundan dolayı kısa sürelerde 9-15 mg/kg/dk kadar yüksek hızlar gerekebilir. Bunları yaparken kan glukoz seviyesi sık sık kontrol edilmeli ve hiperglisemiden kaçınılmalı (44), (2).

2.9.5. Konvülziyonların Kontrolü

HİE'de nöbet tedavisinde en son neonatal konvülsiyon tedavisi geçerlidir, ilk seçenek fenobarbitaldir 20-30 mg/kg yükleme (günlük 50 mg/kg dozuna çıkılabilir) ardından 5 mg/kg idame edilebilir. Nöbetler kontrol altına alınamadı ise fenitoin yükleme 20-30 mg/kg dan eklenebilir, 5 mg/kg dozundan idameye geçilir. Yanıt alınamadı ve dirençli ise midazolam 0.15 mg/kg iv bolus, levatirasetam 40 mg/ kg iv bolus ve üçe bölünmüş dozlarda idame edilebilir. En son olarak lidokain 2 mg/kg bolus 7 mg/kg/saat 4 saatlik infüzyon ardından yarı dozuna (12 saatte 3.5mg/kg ve diğer 12 saatte 1.75 mg/kg) düşülerek tedavi sürdürülebilir ve fenobarbital ile devam edilir (46).

2.9.6. Beyin Ödeminin Kontrolü

İnfantın günlük mayi miktarı, idrar çıkışı ve gizli kayıpları karşılayacak biçimde ayarlanıp sıvı yüklenmesinden kaçınmak gerek. Böylelikle asfiktik infant, uygunsuz ADH salgılanmasından da korunmuş olur. Tedavide mannitol kullanımı tartışmalıdır; Mannitol'ün kullanımı yalnızca serebral perfüzyon basınç artışı ve KİBAS sırasında önerilir (2), (3).

2.9.7. Terapotik Hipotermi

Hipotermi, 1950'li yıllarda asfiktik yenidoğanların spontan solunumları başlayana kadar soğuk su küvetlerinde tutulmalarıyla hipotermi tedavisi literatürde ilk kez görülmeye başlamıştır (47). Hipoterminin nöron korunmasının spesifik mekanizması açıkça bilinmese de bilhassa latent fazda programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) baskılaması aynı zamanda serbest radikal üretimini ve eksitator aminoasitlerin salınımını azaltması şeklinde etki mekanizması olduğu düşünülmektedir. Hipotermi ayrıca nöronların serebral metabolizma hızını azaltarak da korur. Hipoksi, bilhassa iskemiden etkilenmiş cranial bölümlerinin glutamat alımını azaltıp, nitrik oksit ve serbest radikal üretiminin azalmasına yol açar (48). Birçok term ve preterm hayvan deneyi

çalışmaları, hipoksik iskemik zedelenmenin hemen ardından beyin ısısındaki 2-3°C'lik azalmanın enerji tüketimini azaltıp, performans test sonuçlarını artırdığı ve/veya histolojik olarak nöron kaybını azalttığı gösterilmiştir (49), (50), (51), (52). Yapılan hayvan çalışmalarından anlaşılıyor ki, beyin hasarı sonrası olabildiğince en erken dönemde tercihen ilk iki saatte (ilk altı saati aşmamak şartıyla) beynin soğutma işleminin başlatılması ve beynin etkili soğuması için tüm vücudun soğutularak rektal ısının 32-34°C'ye düşürülmesi önerilmektedir (53).

Vücut ısısının belli bir aralıkta ve belli bir süre tutularak beyin dokusunu soğutmanın nöroprotektif etkisinden faydalanılarak yapılan tedaviye denir. Pasif hipotermi, hastanın soğuk jel pedleri, soğutulmuş dondurulmuş kalıp ve benzeri aküler gibi bazı yardımcı aletlerin yardımı ile yapılmasına veya ısıtma özelliği olan küvöz radyan ısıtıcı, açık yatak gibi cihazların kapatılarak kullanılmasına genellikle pasif hipotermi denilir. Tedavi amaçlı ve bu iş için dizayn edilmiş bir cihaz yardımı ile bu işlemin yapılmasına ise tıp literatüründe 'terapötik hipotermi', 'aktif soğutma' denir. Bazı literatürlerde "cooling" soğutma bazı yerlerde ise "hypothermia", hipotermi olarak kullanılmaktadır (25), (54).

2.9.7.1. Etki mekanizması

Vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik düşüş serebral metabolizmada %6-10'luk bir azalmaya sebep olur. Tedavinin başarılı olabilmesi için aşağıdaki dört faktöre dikkat etmek gerekir (54).

- A) Hızlı başlama, hasar gelişir gelişmez tedaviye başlamak çok önemlidir, "time is brain"
- B) Soğutmanın süresi; belli bir süre ve aynı aralıkta soğutmak tedavi etkinliği için şarttır.
- C) Isıtma; ısıtmanın yavaş ve tedrici yapılması son derece önemlidir.
- D) Yan etkilerin yönetimi ve korunması

2.9.7.2. Apoptoz ve Mitokondrial Disfonksiyon Üzerine Etkileri

İskemi ve reperfüzyon hasarı hücre sel nekroz ve apoptoza yol açarak hücre ölümü gerçekleşir. Apoptozun başlıca sebepleri; Mitokondrial disfonksiyon sonrasında caspase enzimleri aktive olur ve diğer hücre enerji metabolizması sorunları oluşur. Hipotermi ya bu basamakların başlamasını engeller ya da başlamış basamakları durdurur.

2.9.7.3. Enflamasyon

İskemi reperfüzyon hasarı beyinde enflamasyon oluşmasına ve bu da ikincil olarak beyin hasarına neden olur. İskemi- reperfüzyon pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , TNF α , bir kemokin olan MCP1 ve proenflamatuvar mediatörler'in mikroglialar ve dolaşan lökositler içinde artışına yol açar (55).

2.9.7.4. Kan-Beyin Bariyerinde Bozulma

Beyin hasarından sonra vasküler permeabilitede artış sonucu ödem meydana gelir. Hipotermi bu değişiklikleri matriks metalloproteinazların aktivitesini azaltarak düzeltir.

2.9.7.5. Serbest Radikal Oluşumu

İskemi ve reperfüzyonun tetiklediği enflamasyon genellikle serbest oksijen radikallerinin oluşumunu tetikler. Bunlar süperoksit, peroksinitrit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir. Bu olayların neticesinde yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin peroksidasyonu meydana gelir. Hipotermi hasar görmüş hücrelerin içindeki serbest oksijen radikallerini temizleyemez ancak endojen antioksidan mekanizmaların başa çıkacağı düzeylere indirebilir (55).

2.9.7.6. Hipotermi Başlama Kriterleri (ACOG)

1. 36.gebelik haftasında büyük infant ilk 6 saatinde gelmiş olmalı, ayrıca

- 10. dk APGAR skoru <6 veya
- ilk 60 dk pH<7.0 veya BE >16 veya
- en az 10 dk süreyle resüsitasyon yapılmış olan infantta letarji, stupor, koma hali veya klinik nöbet veya aEEG'de 30 dakika süreyle anormal zemin aktivitesi veya nöbet varlığında hipotermi başlanmalıdır (56), (57) .

Hipotermi tedavisinde indüksiyon, idame ve yeniden ısıtma şeklinde üç fazı mevcuttur (56). İndüksiyon fazı (Faz 1), hızlı olmalı ve çoğunlukla 30-120 dakika sürmelidir. İdame fazı (Faz 2) 72 saat sürmeli ve olabildiğince ısıda çok az dalgalanma olmalıdır. Yeniden ısıtma fazı (Faz 3) yavaş olmalı ve sıcaklık artışı kontrollü olmalıdır (0.2-0.5°C/saat). Aktif soğutmaya bir an evvel

başlanmalıdır, doğum odasında ısıtıcıyı kapatmak ilk yaklaşım olacaktır. Yapılan çalışmalara göre, hipotermiye başlama zamanı ile hipotermi etkinliği arasında ters orantı mevcuttur (58).

Tedavi amaçlı yapılan hipotermide hedef rektal ısı 72 saat boyunca tüm vücut ısıtmasında 33-34 °C veya baş soğutması için 34-35 °C olarak kabul edilmiştir (59), (60), (61) .

Rektal ısı probu 6 cm mesafede olmalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda baş soğutma ve tüm vücut soğutma metodları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Pratik kullanım esnasında bazı farklılıklar olabilir. Baş soğutmada sadece fontanel 30°C ye kadar soğutulurken rektal ısı 34± 0.5 derecede tutulmaya çalışılır. Çalışmalarda vücut ısısı 32.5- ile 35°C arası değişmektedir. Optimal rektal veya ösefagial ısı 34 ± 0.5 °C'dir. Türk neonataloji derneğinin kılavuzunda merkezi vücut ısısı rektal ısı olarak kabul edilmiştir. Optimal tedavi süresi 72 saattir. Isıtılırken nöbet geçiren bebeklerin tedavisi 96 saate uzatılmalıdır. Yeniden ısıtma işlemi yavaş yapılmalı ve saatte 0.2-0.5 °C aralığında olmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda hızlı ısıtmanın morbiditeyi negatif yönde etkilediği belirtilmiştir (62), (63). Yeniden ısıtmanın hızlı yapıldığı zamanlarda periferik vazodilatasyonun meydana geldiği ve elektrolit imbalansına (hipoglisemi ve hiperkalemi) yol açtığı söylenmektedir.

2.9.7.7. Hipotermi Tedavisinin Başlıca Komplikeasyonları

Hipotermi sinus bradikardisine ve persistan pulmoner hipertansiyona sebep olabilmektedir (61). Hipotermi; trombosit disfonksiyonu ve sayısında azalma, artmış fibrinolitik aktivite, protrombin zamanı ve parsiyel thromboplastin zamanı testlerinde uzama yaparak koagülasyon anormalliklerine sebep olmaktadır (61) (64) . Hipotermi, hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalarda intrakranial kanamaya sebep olmamıştır (65). Hipotermi, antidiüretik hormon sekresyonunu baskılayıp renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya sebep olmaktadır (66). Buna karşın yapılan beş çalışmada, hipotermi tedavisinin idrar çıkarımı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (67).Hipotermi'nin diğer yan etkileri hiperkalsemi ve subkutan yağ nekrozudur (68). Sonuç olarak terapötik hipotermi asfiktik fanlarda mortalite ve morbidite üzerine etkinliği kanıtlanmış tek tedavi seçeneğidir. En geç ilk 6 saatte başlayıp ve 72 saat devam edilen hipotermi tedavisinin ölümü ve sakatlığı azalttığı ve aynı zamanda yaşayanlarda normal nörolojik duruma sahip hasta sayısını artırdığı raporlanmıştır (69).

2.9.8. Eritropoetin

EPO; eritropoetinde rolü olmasının yanı sıra santral sinir sisteminde nöroprotektif ve onarıcı etkisi bilinen bir glikoproteindir. EPO homodimerik hücre yüzey reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. EPO olmadığı ortamda programlı hücre ölümü ön plana çıkar. Antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı erken dönemde yararları olmaktadır. Geç etkileri ise nörogenez, oligodendrogenez ve angiogenez üzerinden olmaktadır.

Terapotik hipotermiden farklı olarak pretermelerde güvenle kullanılabilir (61).

2.9.9. Magnezyum Sülfat

Nöroprotektif etkisi hem prenatal hem de hayvan deneyleri ile kanıtlanmış, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılan, bir ilaçtır (70).

2.10. Prognoz

Prognozu belirleyen en faydalı faktörler PA'nın şiddeti ve süresidir. Asfiksünün en iyi ve en sık kullanılan göstergesi perinatal dönemdeki Sarnat Scalası ile belirlenen klinik durumdur. Buna göre Evre I'deki vakaların %100'ünde; Evre II'deki vakaların %80'inde nörolojik durumun normal olması beklenir ancak 7 günden uzun süre Evre II bulguları gösteren vakalarla Evre III olan vakalarda %50 mortalite ve kalan %50'sinde de nörolojik sekel oluşması tahmin edilir (44).

Bir diğer önemli prognoz göstergesi apgar skorlamasıdır. Apgar skorunun uzun vadede düşük olması yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. 1. ve 5.dakikalardaki Apgar skorlaması serebral hasarları tespit bakımından sınırlıyken 5.dakikadaki Apgar skorunun 6 ve altında olan, miad yenidoğanlar, Apgar skoru 6 ve üstünde olan yenidoğanlara göre, 1 yaşında nörolojik hasar bakımından 3 kat daha risklidirler (11).

EEG, perinatal asfiksi şüphesi olan yenidoğanları ve orta-ağır asfiksi varlığı olan infantları karşılatırmada sıkça başvurulan bir değerlendirme yöntemidir. Çoklu paraksizmal odakları olan EEG'ye göre tek bir odak görülen EEG'li yenidoğanların iyileşmesi olası muhtemeldir. Asfiktik yenidoğanda 7. gündeki EEG'de düzelme iyi prognozu gösterirken; burst baskılanması ve izoelektrik paternde bir değişiklik kötü prognozun belirtisidir (28), (71).

Özetle prognozu olumsuz etkileyen durumlar şu şekildedir (34), (44), (45), (72).

- 1) Ciddi uzun süren asfiksi (süre>10 dakika, APGAR skoru<3)
- 2) Sarnat&Sarnat evrelemede evre 2, 3 belirtilerinin olması
- 3) Erken dönemde konvülsiyonların varlığı
- 4) İntrakranial basınç artışının (>10mmHg) varlığı
- 5) Anormal nörolojik belirtilerinin uzun dönem sürmesi (> 7 gün)

2.11. Beyaz Küre (Wbc)

Annedeki ateş, hipertansiyon, preeklampsi, doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intraventriküler kanama, pnömotoraks, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet gibi durumlar lökosit miktarında değişikliğe sebep olabilir. İlk 24 saatte serum değeri 6 000–30 000/mm³ arasındayken sonraları 5 000–20 000/mm³ arasında olur (73). Lökositlerin alt grubu olarak bilinen granülosit, monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerin hepsine birden miyeloid hücre adı verilir. Bu hücreler kan ve lenf akımı ile sürekli dolaşımın içindedir ve çeşitli kemokinlerin etkisiyle enflamasyon ve doku hasarı olan bölgelere göçerler, dokularda kemokinlerin etkisiyle fagositoz, doku tamiri ve hemostazda da görev alırlar. Granülositler en bol bulunan kan hücreleridir ve nötrofil, eozinofil ve bazofil guruplarından oluşur (74). Nötrofiller, akut ve kronik enfeksiyonlarda konak cevabında kilit rol oynar. Apoptozisin gecikmesi, nötrofillerin demarjasyonu ve büyüme faktörleri aracılığı ile kök hücrelerin stimülasyonu sonucunda nötrofil meydana gelir. Dolaşan lökosit hücrelerinin, doku hasarı, şiddetli travma, büyük cerrahi, yanıklar ve sepsis sendromu gibi geniş stresli olaylara fizyolojik immün yanıtı, nötrofillerin yükselmesi ve lenfosit sayılarının azalması şeklindedir (5). Hücrel immünitenin yapıtaşı olan T lenfositleri kemik iliğinden köken almakta ve timüste olgunlaşmaktadır. Farklı fonksiyonları, yüzey reseptörleri ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri bulunmaktadır (74).

2.12. Plakette (PLT) VE MPV (Mean Platelet Volume)

Trombositler; trombosit plağının oluştuğu hemostazın ilk döneminde görev alan önemli kan elemanlarıdır. 1-4 mikron boyutunda yuvarlak, oval disk şeklinde olup kemik iliğinden ve megakaryositlerden oluşur.

Trombositlerin kandaki normal yoğunluğu milimetreküpde 150 000 ile 400 000 aralığındadır. Trombositopeni, trombosit miktarının 150 000 mm³' ün altında olmasıdır. Trombositlerin yarı ömürleri dolaşımında 8 - 12 gün civarındadır. Bu süre bittikten sonra yaşamları sona erer ve doku makrofajları aracılığıyla dolaşımdan uzaklaştırılır (75). Trombosit miktarında değişikliğe neden olan birçok durum; trombositlerin hacminde ve fonksiyonlarında bozulmalara yol açar. Dolaşımdaki trombosit hacimleri heterojen bir yayılım gösterdiğinden trombosit hacmini değerlendirirken ortalama trombosit hacmine (MPV) bakılır (76). Çoğu zaman trombosit sayısı azaldıkça MPV artar (6). MPV, kan örneğindeki trombositlerin yaklaşık boyut ölçüsüdür (7). Trombosit hacmi megakaryositlerden trombosit üretimi sırasında düzenlenmekte ve belirlenmektedir (77).

Ortalama trombosit hacminin referans değeri; 7.5-11.5 fL (1 fL 1 mikrometre küpe denktir) aralığındaki bir trombosit hacmi, 2.65-2.9 mikrometre (µm) çapındaki bir küre hacmine eşittir. Daha büyük trombositler; fonksiyonel, metabolik ve enzimatik bakımından daha reaktiftir. Büyük trombositlerin, küçük trombositlere göre trombotik potansiyeli daha yüksektir. Ayrıca hemostatik, vazomotor ve proinflatuar fonksiyonları daha fazladır (7), (77). Stres durumunda; Tromboetin (TPO) ile, trombosit öncüllerinde plöidi, trombositlerin fonksiyonel aktivitesi ve yüksek trombosit sayısı arasında pozitif korelasyon mevcuttur (78).

2.13. C-reaktif protein (CRP)

CRP karaciğerde sentezlenir, her biri 187 aminoasit barındıran 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraxin ailesine üye bir proteindir (4). Karaciğer haricinde nöronlar, aterosklerotik plaklar, lenfositler ve yağ hücrelerinde de az miktarlarda sentezlenir. CRP, sağlıklı kişilerde düşük seviyelerde bulunur (<1 mg/dl) diüurnal ritim göstermez. Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarının olduğu durumlarda CRP'nin seviyesi artmaktadır. Serum seviyeleri enflamasyonun başlangıcından 6-8 saat sonra yükselir, ortalama 48 saat içinde en yüksek değerine ulaşır ve yarılama ömrü 4-9 saat arasında değişir (79).

CRP seviyesi inflamasyon ve doku hasarı sürdüğü sürece yüksek kalır, inflamasyon bittikten 3-7 gün sonra normale döner (80,81). CRP metabolizmasının bu denli hızlı değişiklik göstermesi doku harabiyeti ve onarımı ile ciddi bir şekilde paralellik gösterir (80). Hastalık

aktivitesini göstermede, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP' daha üstündür (80). CRP seviyeleri AkutMI, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterir. Bu yüzden CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını araştırmak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmede kullanılmaktadır. Erken neonatal sepsiste (ilk 24 saat) duyarlılığı yüksek olduğundan ötürü çok sık kullanılan bir markerdir.

2.14. Magnetic Resonance (MRG)

Perinatal hipoksik-iskemik beyin hasarı uzun vadede nörogelişimsel sekeller gibi ciddi sonuçlar doğurur. Beynin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ideal ve güvenli bir görüntüleme yöntemidir. MRG, klinik tanı koymada, ciddiyetini değerlendirmede yararlıdır. Perinatal asfiksidede ultrasonografi (USG), tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)görüntüleme cephaneliğini oluşturur, MRG en çok duyarlı ve spesifik modalite. Maliyet, taşınabilirlik ve bulunabilirlik açısından dezavantaj.

Yetişkin beyin, yenidoğan beyninden myelinizasyon derece cinsinden farklıdır. Miyelinli MR'da sinyal yoğunluğu fazladır. Myelinizasyon ikinci trimesterde başlar ve çocuk beyni 18 aylıkken neredeyse yetişkin bir beyin görüntüsü alır. Prematüre bebeklerde HIE term yenidoğarlardan daha sık görülür. Erken HIE'nin klinik tanısı çok zordur. Yaralanma prevalansı doğumda gebelik yaşı ile ters ilişki gösterir.10-15 dakika süren hipoksik-iskemik bir olay perinatalde beyin hasarını tetiklemek için yeterli bir dönem. Bazal ganglionlar ve talami, iç kapsül, korteks, subkortikal ve periventriküler beyaz madde ve medial temporal lob, HIE'de olağan beyin hasarı bölgeleridir.

MR görüntüleme yenidoğan HIE değerlendirme için doğru bir yöntemdir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ilk 24'saatte yaralanma tespiti için duyarlı, bu süre zarfında geleneksel T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler normal görünebilir. Gerçekten de, difüzyon ağırlıklı normal bulgular ilk 24 saat içinde yapılan görüntüleme, nadir olmasına rağmen bildirilmiştir (82). Apoptozisin HIE'de belirgin rolünün olduğuna inanılmaktadır bu da yenidoğan HIE neden difüzyon ağırlıklı olduğunu açıklayabilir. Difüzyon ağırlıklı olarak görülen anormallikler görüntülemeye genellikle 3-5 günde zirve yapar ve daha sonra yaklaşık 1.haftanın sonunda "psödonormalize" azalmasına rağmen ADC değerleri yaralı bölgelerde 2 haftaya kadar devam edebilir (82,83,84,85,86).

Belirtmelidir ki difüzyon ağırlıklı görüntülerin 1. haftanın sonunda nispeten normal olarak görünmesi iyileşme veya altta yatan bir hastalığın olmadığını göstermez. Üç ana HIE modeli vardır;

1. Havza Deseni (WS): Etkilenen yenidoğanlarda görülür. Hafif ile orta dereceli asfiksi ve yaralanma durumlarında parazagital korteks ve subkortikal beyaz maddede sinyal artımı.

2. PVL veya GM - IVH: Hafif ile orta derecede preterm yenidoğanlarda asfiksi.

3. Derin Gri Madde veya Bazal Gangliyon, Talamik Görüntü: Olgunluğa bakılmaksızın derin hipoksi ile ilişkili (88).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğu bakım kliniğinde Ocak 2017-Haziran 2019 tarihleri arasındaki 2,5 yıllık zaman zarfında perinatal asfiksi tanısı ile yatırılıp tedavi ve takip edilen 53 yenidoğan retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil etme kriterleri: Gebelik yaşı ≥ 36 hafta ve ≤ 6 saat olan, kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan $\text{pH} \leq 7.00$ veya $\text{BD} \leq -16$ mmol/L olan, 10. dakika Apgar skoru < 5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı olan, klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulguları olan hastalar dahil edildi (88,89).

Gebelik yaşı < 34 hafta, doğumdan sonra 6 saatten fazla geçmiş bebekler, doğum ağırlığı < 2000 gr olan bebekler, konjenital metabolik hastalığı olanlar, kardeş öyküsü ile ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıkları olanlar, çok ağır veya yaygın kranial parenkimal kanaması olanlar, hayatı tehdit eden koagülopati, maternal koriyoamniyonit öyküsü, trizomiler veya çoklu organ anomalisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı (90,91).

Araştırma için seçilen vakalardan 0-24.saat 24-48.saat ve 48-72. saatlerde alınan 3cc venöz kan örnekleri otomatik kan sayımı cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, USA) ile Platelet, White blood cel, Neutrofil, Lenfosit ve Mean platelet volume değerleri tespit edildi. C reaktif protein (CRP) çalışması için 2 cc venöz kan örneği toplandı. CRP değerleri, spektrofotometrik kimyasal analiz cihazı Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, ABD) ile elde edildi.

Hipotermi tedavisinin indüksiyon, idame ve yeniden ısıtma olmak üzere üç fazı bulunmaktadır (56). İndüksiyon fazı (Faz 1), hızlı olmalı ve genellikle 30-120 dakika sürmelidir. İdame fazı (Faz 2) 72 saat sürmeli ve eğer mümkünse ısıda çok az dalgalanma olmalıdır. Yeniden ısıtma fazı (Faz 3) yavaş olmalı ve ısıda ki artış kontrollü olmalıdır ($0.2-0.5^{\circ}\text{C}/\text{saat}$). Tedavi amaçlı uyguladığımız hipotermide hedef rektal ısı 72 saat boyunca tüm vücut ısıtmasında $33-34^{\circ}\text{C}$ olarak kabul edildi. Rektal ısı probu 6 cm mesafede ayarlandı. Optimal tedavi süremiz 72 saat olarak ayarlandı. Isıtılırken nöbet geçiren olguların tedavisi 96 saate uzatıldı. Yeniden ısıtma yavaş yapıldı ve saatte $0.2-0.5^{\circ}\text{C}$ aralığında ayarlandı (59), (60).

Tablo-8: Term infantlarda perinatal HİE evrelemesi (Sarnat&Sarnat evrelemesi)

Term Infantlarda Perinatal asfiksi Evrelemesi

Sarnat&Sarnat

Bulgular	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Adale tonusu	Normal	Hipotonik	Letarjik
Tendon refleksleri	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Myoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Güçlü	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriasis	Myozis	Eşit değil, ışık refleksi az
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG	Normal	Nöbet aktivitesine göre değişen düşük voltaj	Isoelektrik, hatta burst supresyonu
Semptomların süresi	<24 saat	2-14 gün	Günler-haftalar

3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme 3-Tesla gücüne sahip MR 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. 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) sekansları elde edildi.

MR verileri, hastaların klinik veri ve semptomlarını bilmeyen deneyimli pediatrik ve nöro - radyologlar (AD, SK) tarafından değerlendirildi. MR incelemede saptanan veriler, literatürde tanımlanan şekilde kabul edildi.

Hastalar çekilen cranial MRG bulgularına göre hafif, orta ve ağır asfiksi olarak sınıflandırıldı. Çekilen cranial mrg bulgularında hastalar hafif: periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı, orta: periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı, korpuz kallozum incelmesi, bazal gangliyon tutulumu, subcortikal beyaz cevher tutulumu, ağır: hafif ve orta klinik bulgularına ek olarak kistik ensefalomalazik alan, korteks incelmesi ve atrofik gyrus bulgularına göre gruplandırıldı. Gruplandırılan hastaların biyokimyasal markerları zamana göre sınıflandırılıp karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen asfiktik yenidoğanlardan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS istatistik programında analiz edildi.

Tablo-9: Hastaların MRG bulgularına göre sınıflandırılması (82),(83),(84),(85),(86),(87).

Hafif	Orta	Ağır
Periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı	Periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı	Periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı
	Korpuz kallozum incelmesi	Korpuz kallozum incelmesi
	Bazal gangliyon tutulumu	Bazal gangliyon tutulumu
	Subcortikal beyaz cevher tutulumu	Subcortikal beyaz cevher tutulumu
		Kistik ensefalomalazik alan
		Korteks incelmesi
		Atrofik gyrus

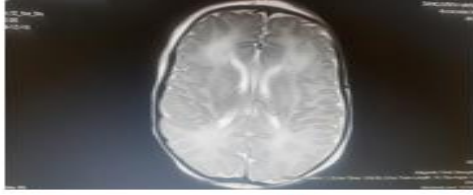


Supratentorial alanda periventriküler derin beyaz cevherde ve subkortikal derin beyaz cevherde T2A'da hiperintens ensefalomalazi sahaları görülmektedir.



T2A'da periventriküler beyaz cevher çevresinde miyelinizasyona bağlı sinyal artımları mevcuttur.

Şekil-3: Sırasıyla ağır ve hafif asfiksi grubunun Mrg görüntüleri



T2A'da periventriküler beyaz cevher çevresinde iskemi gliozis sahalarına bağlı sinyal artımları izlendi.



T1 sagittal kesimde korpuz kallozum total ince görünümündedir.

Şekil-4: Orta asfiksi grubunun Mrg görüntüleri

4. BULGULAR

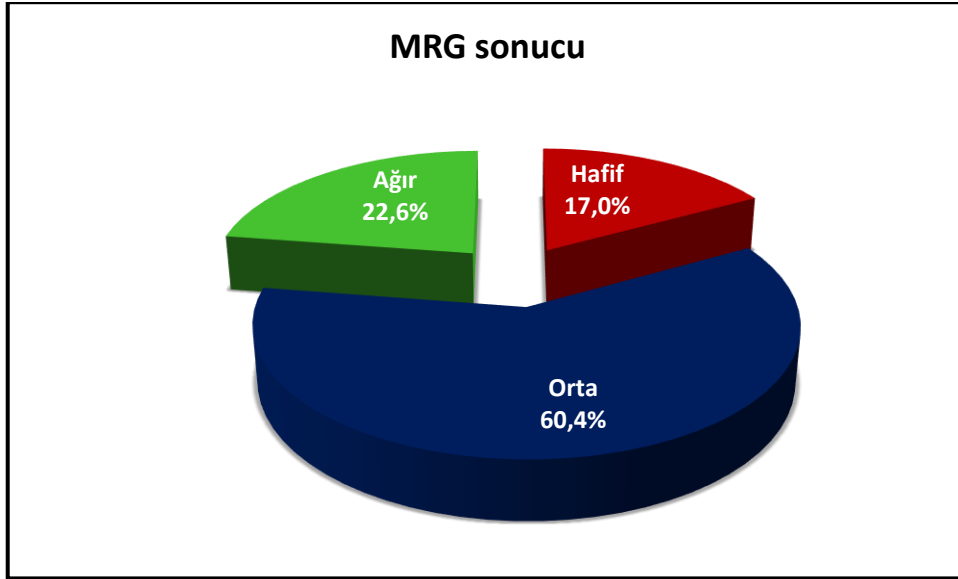
Çalışma Ocak 2017-Haziran 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan yoğunbakım Kliniği'nde %35.8'i (n=19) kız, %64.2'si (n=34) erkek olmak üzere toplam 53 bebek ile yapılmıştır. Bebeklerin gestasyon yaşları 34 ile 42 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 37.85 ± 1.26 haftadır.

Tablo-10: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Gestasyon yaşı (hf)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	34-42 (38)
	<i>Ort±Ss</i>	$37,85 \pm 1,26$
Cinsiyet	Kız	19 (35,8)
	Erkek	34 (64,2)
PH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6,7-7,2 (6,9)
	<i>Ort±Ss</i>	$6,92 \pm 0,11$
Baz açığı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-26 – -11,6 (-18,6)
	<i>Ort±Ss</i>	$-18,57 \pm 3,77$
10.dk APGAR skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-8 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	$4,68 \pm 1,44$
MRG çekilen gün	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-30 (6)
	<i>Ort±Ss</i>	$7,75 \pm 5,90$
MRG sonucu	Hafif	9 (17,0)
	Orta	32 (60,4)
	Ağır	12 (22,6)

Bebeklerin PH ölçümleri 6.7 ile 7.2 arasında değişmekte olup, ortalama 6.92 ± 0.11 'dir. Baz açıklığı ölçümleri -26 ile -11.6 arasında değişmekte olup, ortalama -18.57 ± 3.77 'dir. Bebeklerin 10.dk APGAR skorları 2 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama 4.68 ± 1.44 'dür.

MRG çekilme günleri 2 ile 30.gün arasında değişmekte olup, ortalama 7.75 ± 5.90 gün v medyan 6.gündür. Bebeklerin MRG sonuçları incelendiğinde ise; %17.0 'sinin (n=9) hafif düzeyde, %60.4'ünün (n=32) orta düzeyde ve %22.6'sının (n=12) ağır düzeyde olduğu görülmektedir.



Grafik-3: MRG sonuçları dağılımı

Tablo-11: MRG Sonucuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		MRG sonucu			<i>p</i>
		Hafif (n=9)	Orta (n=32)	Ağır (n=12)	
Gestasyon yaşı (hf)	<i>Min-Mak</i>	36-40 (37)	34-42 (38)	36-40 (38)	^a 0,418
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	37,56±1,24	37,88±1,36	38,00±1,04	
Cinsiyet; n (%)	Kız	1 (11,1)	11 (34,4)	7 (58,3)	^b 0,083
	Erkek	8 (88,9)	21 (65,6)	5 (41,7)	
PH	<i>Min-Mak</i>	6,7-7,1 (7)	6,7-7,2 (6,9)	6,8-7,2 (6,9)	^a 0,760
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	6,93±0,12	6,91±0,11	6,93±0,11	
Baz açığı	<i>Min-Mak</i>	-22- -11,6	-26- -12	-26- -14	^a 0,855
	(<i>Medyan</i>)	(-18,6)	(-18,5)	(-18,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	-17,43±3,63	-18,78±3,92	-18,87±3,58	
10.dk APGAR skoru	<i>Min-Mak</i>	3-6 (5)	2-8 (5)	2-8 (4)	^a 0,770
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	4,56±1,13	4,78±1,48	4,50±1,62	
MRG çekilen gün	<i>Min-Mak</i>	4-25 (11)	2-30 (5)	4-29 (7)	^a 0,043*
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	10,11±6,81	6,25±4,72	10,18±7,25	

^aKruskal Wallis Test

^bFisher-Freeman-Halton Test

**p*<0.05

MRG sonucuna göre bebeklerin gestasyon yaşları ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

MRG sonucuna göre bebeklerin PH ölçümleri, baz açıklığı ölçümleri ve 10.dk APGAR skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

MRG sonucuna göre bebeklerin MRG çekilme günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.043$; $p<0.05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MRG sonucu ağır düzeyde olanların MRG çekilme günleri, sonucu orta düzeyde olanlardan daha uzundur ($p=0.027$; $p<0.05$). Diğer grupların ikili karşılaştırmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo-12: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki CRP Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

CRP ölçümleri	MRG sonucu			^a <i>p</i>	
	Hafif (n=9)	Orta (n=32)	Ağır (n=12)		
0-24.saat	<i>Min/ Mak</i> (<i>Medyan</i>)	0/ 0,6 (0)	0/ 3 (0)	0/ 6,6 (0)	0,303
	<i>Ort±Ss</i>	0,09±0,19	0,16±0,52	0,64±1,88	
24-48.saat	<i>Min/ Mak</i> (<i>Medyan</i>)	0/ 5,3 (0,3)	0/ 2,1 (0,5)	0/ 11,5 (0,8)	0,495
	<i>Ort±Ss</i>	1,11±1,69	0,66±0,62	1,89±3,21	
48-72.saat	<i>Min/ Mak</i> (<i>Medyan</i>)	0/ 1 (0,7)	0/ 4,4 (0,6)	0/ 15,5 (1)	0,703
	<i>Ort±Ss</i>	0,47±0,41	1,08±1,29	3,05±4,83	
	^c <i>p</i>	0,017*	0,001**	0,006**	
Fark	<i>Min/ Mak</i> (<i>Medyan</i>)	0/ 5,3 (0,3)	-1,2/ 2,1 (0,4)	0/ 4,9 (0,6)	0,431
0-24.saat– 24-48.saat	<i>Ort±Ss</i>	1,02±1,69	0,50±0,65	1,24±1,56	
	^d <i>p</i>	0,055	0,005**	0,043*	
Fark	<i>Min/ Mak</i> (<i>Medyan</i>)	0/ 0,8 (0,4)	-2,5/ 4,4 (0,6)	0/ 9,4 (0,9)	0,692
0-24.saat– 48-72.saat	<i>Ort±Ss</i>	0,39±0,36	0,92±1,42	2,41±3,42	
	^d <i>p</i>	0,035*	0,001**	0,043*	
Fark	<i>Min/ Mak</i> (<i>Medyan</i>)	-4,6/ 0,8 (-0,3)	-1,4/ 3,3 (0,1)	-1,6/ 8,6 (0,3)	0,118
24-48.saat– 48-72.saat	<i>Ort±Ss</i>	-0,64±1,58	0,42±0,97	1,17±2,72	
	^d <i>p</i>	1,000	0,452	1,000	

^aKruskal Wallis Test

^cFriedman Test

^dBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

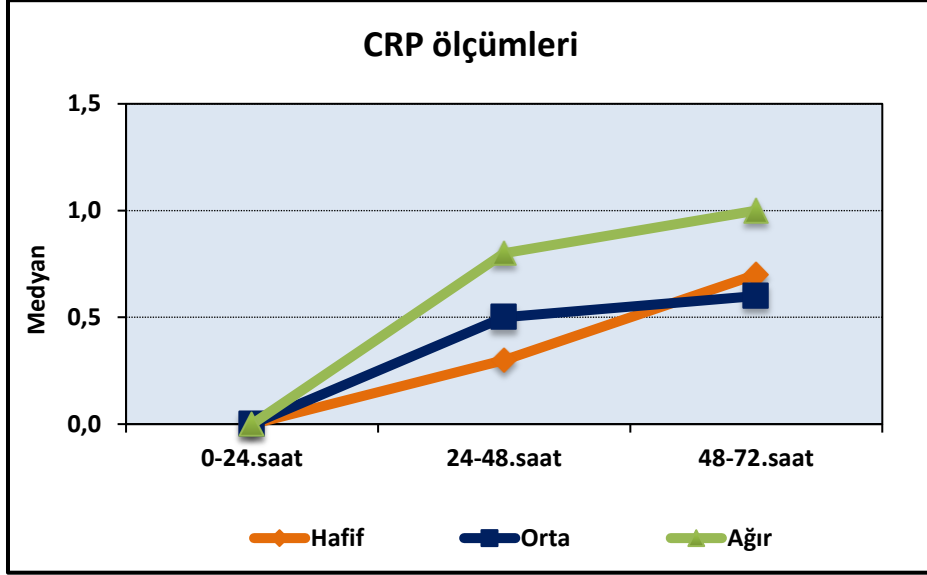
MRG sonucuna göre olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat CRP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

MRG sonucu hafif düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat CRP ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.017$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat CRP ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). 0-24.saate göre 48-72.saat CRP ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.035$; $p<0.05$).

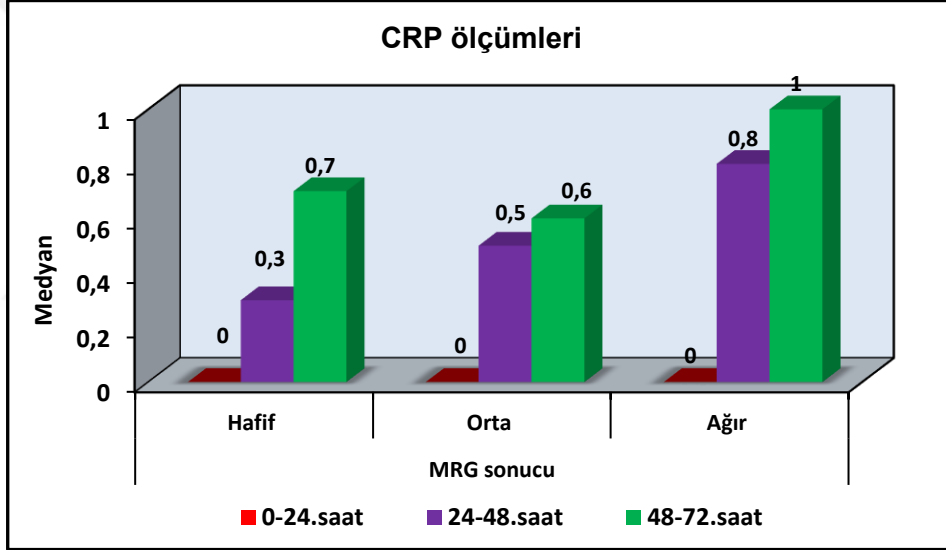
MRG sonucu orta düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat CRP ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 0-24.saate göre 48-72.saat CRP ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (sırasıyla $p=0.005$; $p=0.001$; $p<0.01$). Olguların 24-48.saate göre 48-72.saat CRP ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

MRG sonucu ağır düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat CRP ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.006$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 0-24.saate göre 48-72.saat CRP ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.043$; $p=0.043$; $p<0.05$). Olguların 24-48.saate göre 48-72.saat CRP ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Olguların 0-24.saate göre 24-48.saat, 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat CRP ölçümlerindeki değişim, MRG sonucu gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Grafik-4: Takiplerdeki CRP ölçümlerinin dağılımı



Grafik-5: MRG sonucuna göre takiplerdeki CRP ölçümlerinin dağılımı

Tablo-13: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

WBC ölçümleri	MRG sonucu			^a p	
	Hafif (n=9)	Orta (n=32)	Ağır (n=12)		
0-24.saat	<i>Min/ Mak</i>	13,2/ 27 (17,8)	12/ 48,1 (21)	10/ 33,5 (22,2)	0,382
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	18,78±4,76	22,44±7,20	21,33±7,59	
24-48.saat	<i>Min/ Mak</i>	0/ 32 (19)	6,7/ 35,9	10,4/ 39 (18,7)	0,865
	(<i>Medyan</i>)		(15,4)		
	<i>Ort±Ss</i>	18,30±10,15	17,82±7,79	19,03±8,01	
48-72.saat	<i>Min/ Mak</i>	6,8/ 22,9 (11)	3,3/ 55,4 (14)	6,2/ 32,6	0,266
	(<i>Medyan</i>)			(15,1)	
	<i>Ort±Ss</i>	13,00±5,12	17,70±11,80	18,83±9,08	
	^c p	0,097	0,003**	0,353	
Fark	<i>Min/ Mak</i>	-17,8/ 18,8(-	-23,9/ 12,5(-	-17,2/ 17,1(-	0,554
0-24.saat–	(<i>Medyan</i>)	1,9)	4,7)	3,9)	
24-48.saat	<i>Ort±Ss</i>	-0,48±11,12	-4,62±8,10	-2,30±10,52	
	^d p	1,000	0,012*	1,000	
Fark	<i>Min/ Mak</i>	-14/ 5,8 (-6,7)	-24,9/ 37,4(-	-16,9/ 22,3(-	0,895
0-24.saat–	(<i>Medyan</i>)		6,7)	6,7)	
48-72.saat	<i>Ort±Ss</i>	-5,78±5,51	-4,75±12,09	-2,50±12,68	
	^d p	0,085	0,012*	1,000	
Fark	<i>Min/ Mak</i>	-19,5/ 11 (-5)	-18,5/ 43,5(-	-13,2/ 16,1	0,347
24-48.saat–	(<i>Medyan</i>)		1,9)	(0,2)	
48-72.saat	<i>Ort±Ss</i>	-0±9,13	-0,12±11,18	-0,20±7,76	
	^d p	0,329	0,631	1,000	

^aKruskal Wallis Test^cFriedman Test^dBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

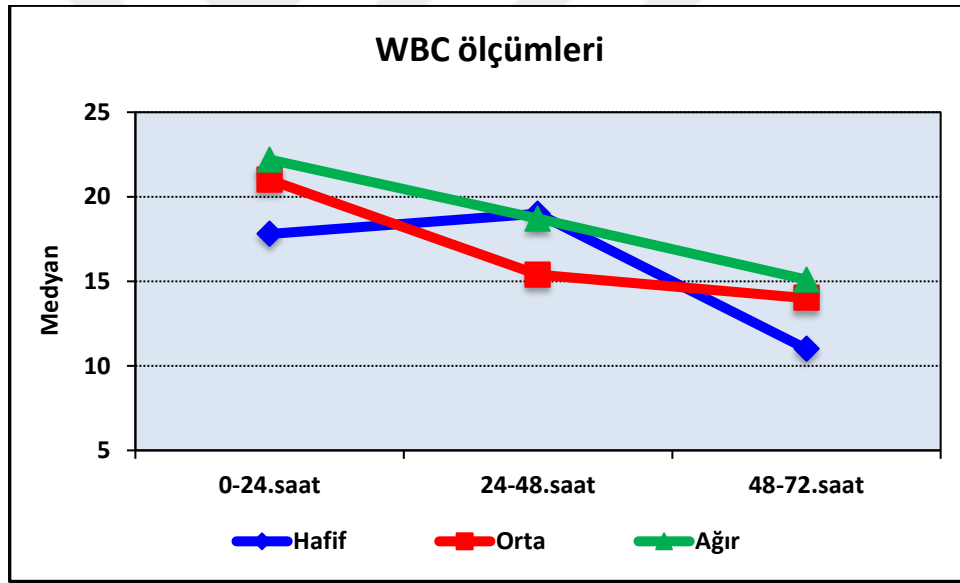
MRG sonucuna göre olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

MRG sonucu hafif düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat WBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (p>0.05).

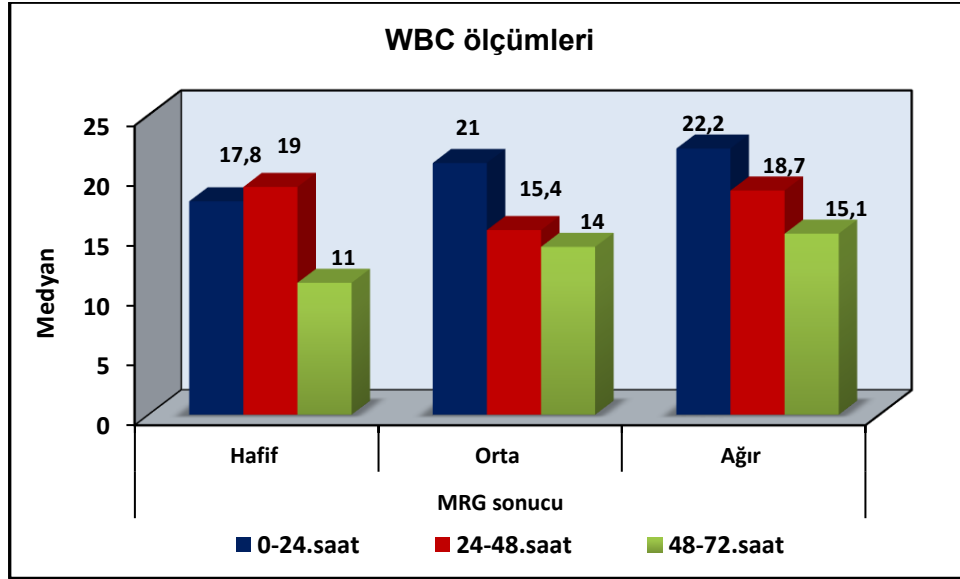
MRG sonucu orta düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat WBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.003$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 0-24.saate göre 48-72.saat WBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.012$; $p=0.012$; $p<0.05$). Olguların 24-48.saate göre 48-72.saat WBC ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

MRG sonucu ağır düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat WBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Olguların 0-24.saate göre 24-48.saat, 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat WBC ölçümlerindeki değişim, MRG sonucu gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Grafik-6: Takiplerdeki WBC ölçümlerinin dağılımı



Grafik-7: MRG sonucuna göre takiplerdeki WBC ölçümlerinin dağılımı

Tablo-14: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki MPV Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

MPV ölçümleri	MRG sonucunu			^a <i>p</i>
	Hafif (n=9)	Orta (n=32)	Ağır (n=12)	
0-24.saat	<i>Min/ Mak</i> 5,1/ 7,5 (5,6)	4,9/ 12,3 (6,1)	5/ 7,2 (5,7)	0,662
(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i> 5,99±0,72	6,41±1,43	6,04±0,69	
24-48.saat	<i>Min/ Mak</i> 5,2/ 8,1 (6,2)	5,2/ 10 (6,7)	4,9/ 7,3 (6,6)	0,311
(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i> 6,40±0,99	6,81±1,09	6,38±0,71	
48-72.saat	<i>Min/ Mak</i> 5,3/ 8,5 (6,4)	5,5/ 13 (7,2)	5,8/ 8 (6,6)	0,255
(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i> 6,44±1,05	7,33±1,69	6,79±0,76	
	^c <i>p</i> 0,070	0,001**	0,011*	
Fark	<i>Min/ Mak</i> -0,4/ 1,6 (0,5)	-4,8/ 4,5 (0,4)	-1,4/ 1,5 (0,4)	0,984
0-24.saat–	(<i>Medyan</i>)			
24-48.saat	<i>Ort±Ss</i> 0,41±0,59	0,41±1,72	0,34±0,76	
	^d <i>p</i> 0,152	0,335	0,554	
Fark	<i>Min/ Mak</i> -0,3/ 1,1 (0,2)	-3,3/ 7,5 (0,6)	-0,4/ 2,3 (0,6)	0,676
0-24.saat–	(<i>Medyan</i>)			
48-72.saat	<i>Ort±Ss</i> 0,46±0,52	0,92±1,99	0,76±0,83	
	^d <i>p</i> 0,150	0,001**	0,009**	
Fark	<i>Min/ Mak</i> -0,7/ 0,6 (0,1)	-1,5/ 4,4 (0,3)	-0,4/ 1,7 (0,3)	0,381
24-48.saat–	(<i>Medyan</i>)			
48-72.saat	<i>Ort±Ss</i> 0,04±0,46	0,52±1,06	0,41±0,63	
	^d <i>p</i> 1,000	0,037*	0,307	

^aKruskal Wallis Test

**p*<0.05

^cFriedman Test

***p*<0.01

^dBonferroni Dunn Test

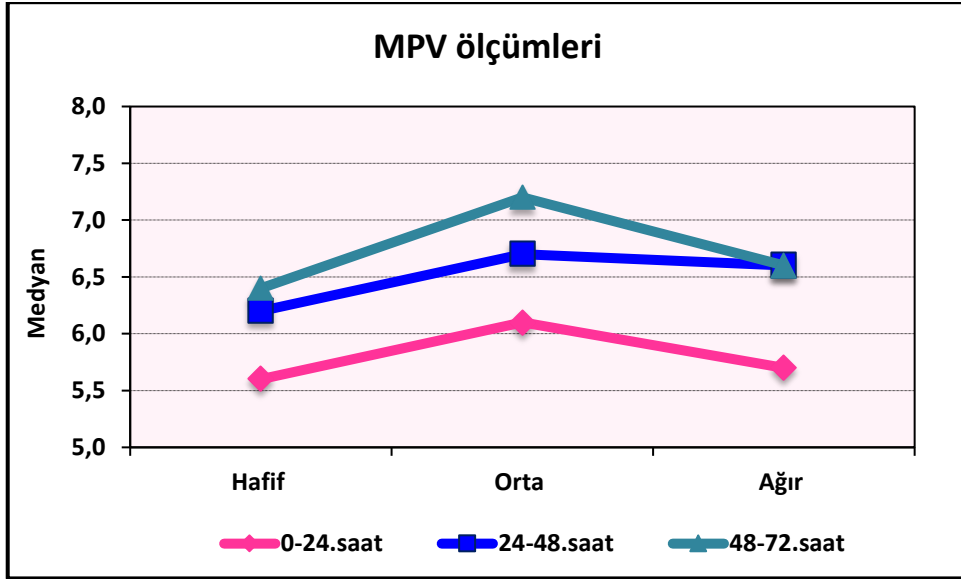
MRG sonucuna göre olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat MPV ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

MRG sonucu hafif düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

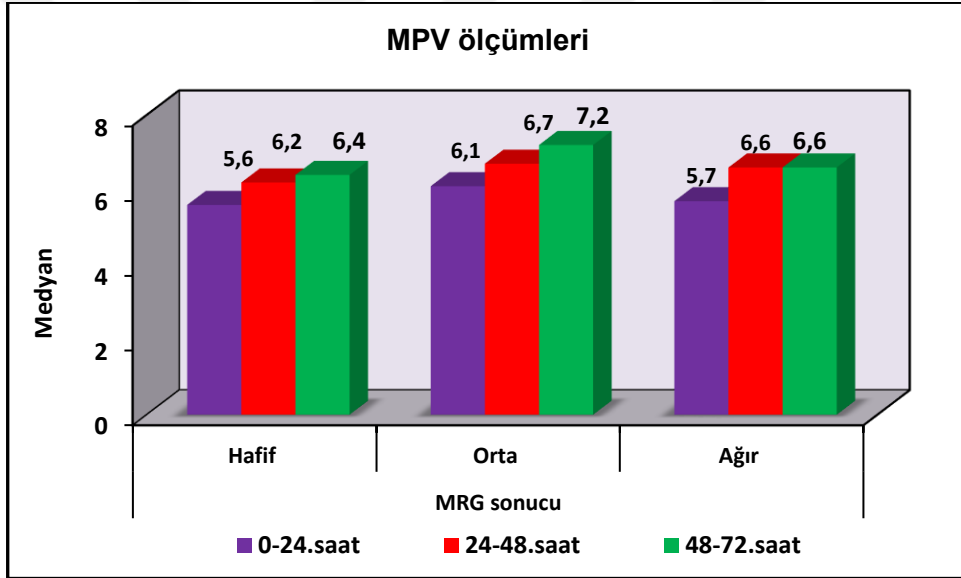
MRG sonucu orta düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48. saat MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat MPV ölçümlerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.037$; $p<0.05$).

MRG sonucu ağır düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 0-24.saate göre 48-72.saat MPV ölçümlerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.009$; $p<0.01$).

Olguların 0-24.saate göre 24-48. saat, 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat MPV ölçümlerindeki değişim, MRG sonucu gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Grafik-8: Takiplerdeki MPV ölçümlerinin dağılımı



Grafik-9: MRG sonucuna göre takiplerdeki MPV ölçümlerinin dağılımı

Tablo-15: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki PLT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

PLT ölçümleri	MRG sonucu			^a p		
	Hafif (n=9)	Orta (n=32)	Ağır (n=12)			
0-24.saat	<i>Min/</i>	<i>Mak</i>	140,1/ 317,2	45,9/ 487	58,1/ 356,8	0,790
	(<i>Medyan</i>)		(221,6)	(250)	(256,8)	
	<i>Ort±Ss</i>		236,46±63,24	251,83±95,43	240,94±90,14	
24-48.saat	<i>Min/</i>	<i>Mak</i>	147/ 317 (253)	45/ 433	141/ 355	0,697
	(<i>Medyan</i>)			(225,5)	(210,5)	
	<i>Ort±Ss</i>		237,11±59,53	217,34±91,12	215,08±70,13	
48-72.saat	<i>Min/</i>	<i>Mak</i>	142/ 691 (212)	22/ 568 (217)	88/ 316 (211,5)	0,787
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>		256,89±168,70	222,31±106,92	198,58±72,30	
	^c p		0,368	0,012*	0,039*	
Fark	<i>Min/</i>	<i>Mak</i>	-59,2/ 123,1	-246,9/ 182,1	-169,8/ 90,9	0,307
0-24.saat–	(<i>Medyan</i>)		(-8,8)	(-38)	(-9)	
24-48.saat	<i>Ort±Ss</i>		0,66±52,88	-34,49±80,00	-25,86±67,05	
	^d p		1,000	0,062	0,199	
Fark	<i>Min/</i>	<i>Mak</i>	-111,8/ 533,1	-185,9/ 204,9	-143,8/ 83,9	0,857
0-24.saat–	(<i>Medyan</i>)		(-45,5)	(-40,6)	(-38,6)	
48-72.saat	<i>Ort±Ss</i>		20,43±196,42	-29,52±89,35	-42,36±60,66	
	^d p		0,781	0,018*	0,043*	
Fark	<i>Min/</i>	<i>Mak</i>	-103/ 410 (-27)	-151/ 294 (-7)	-53/ 26 (-8,5)	0,789
24-48.saat–	(<i>Medyan</i>)					
48-72.saat	<i>Ort±Ss</i>		19,78±152,48	4,97±88,01	-16,50±27,01	
	^d p		1,000	1,000	1,000	

^aKruskal Wallis Test^cFriedman Test^dBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

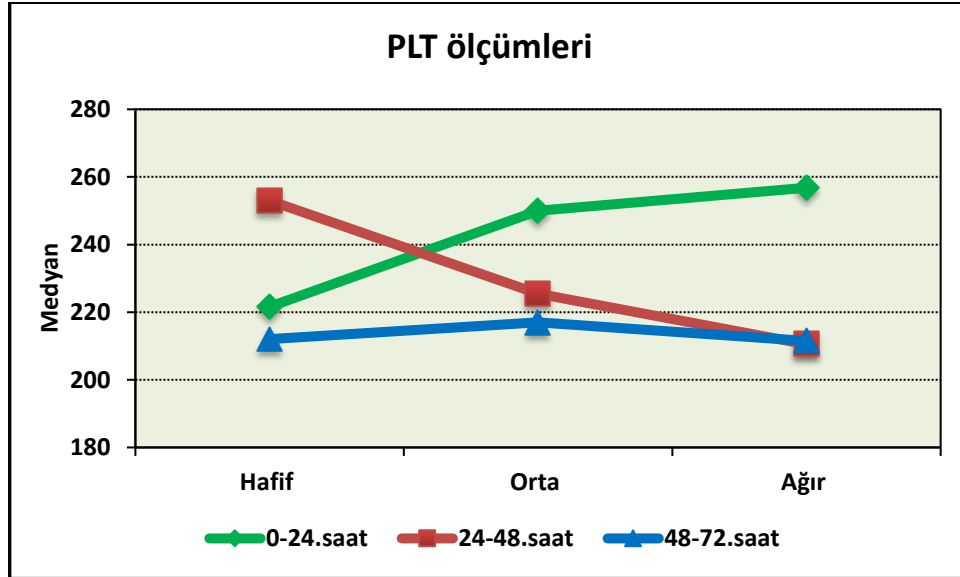
MRG sonucuna göre olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat PLT ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

MRG sonucu hafif düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat PLT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (p>0.05).

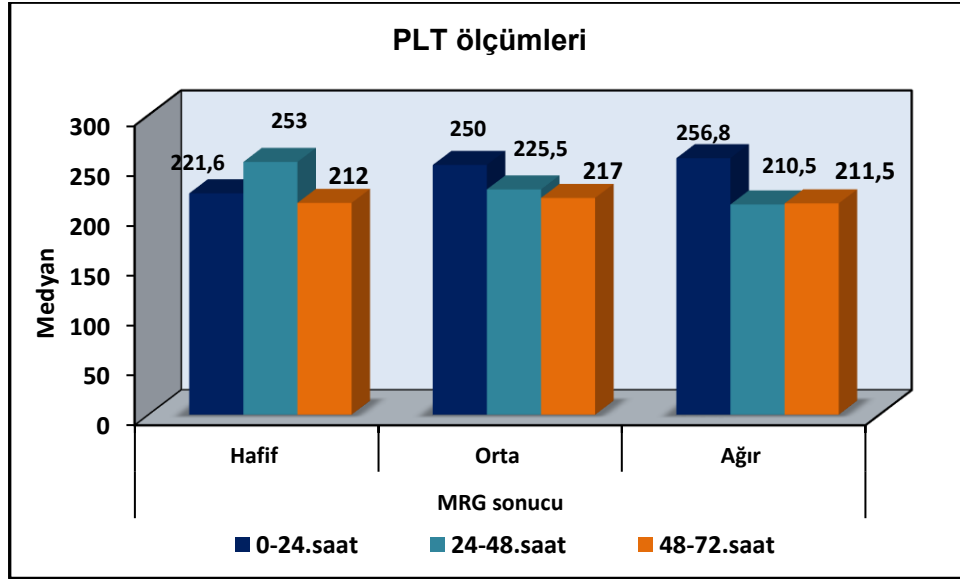
MRG sonucu orta düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat PLT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat PLT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0.05$). Olguların 0-24.saate göre 48-72.saat PLT ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.018$; $p<0.05$).

MRG sonucu ağır düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat PLT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.039$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat PLT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 0-24.saate göre 48-72.saat PLT ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.043$; $p<0.05$).

Olguların 0-24.saate göre 24-48.saat, 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat PLT ölçümlerindeki değişim, MRG sonucu gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Grafik-10: Takiplerdeki PLT ölçümlerinin dağılımı



Grafik-11: MRG sonucuna göre takiplerdeki PLT ölçümlerinin dağılımı

Tablo-16: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki Lenfosit Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Lenfosit ölçümleri	MRG sonucu			^a p	
	Hafif (n=9)	Orta (n=32)	Ağır (n=12)		
0-24.saat	Min/ Mak (Medyan) Ort±Ss	2,9/ 10 (4,6)	2,3/ 16 (5,6)	3,6/ 16,9 (6,6)	0,324
24-48.saat	Min/ Mak (Medyan) Ort±Ss	1,3/ 14,4 (7,1)	0,8/ 25 (4,1)	2,7/ 17 (4,7)	0,690
48-72.saat	Min/ Mak (Medyan) Ort±Ss	1,8/ 10 (4,9)	1,5/ 50 (6)	2,1/ 22,6 (7,2)	0,450
^c p		1,000	0,012*	0,205	
Fark 0-24.saat– 24-48.saat	Min/ Mak (Medyan) Ort±Ss	-4,8/ 9,7 (0,5)	-7,5/ 14,5 (0,9)	-7,7/ 9,7 (-0,3)	0,611
^d p		1,000	0,355	1,000	
Fark 0-24.saat– 48-72.saat	Min/ Mak (Medyan) Ort±Ss	-5,1/ 6,2 (-0,7)	-6/ 45 (0,7)	-6,1/ 19 (2)	0,746
^d p		1,000	0,507	0,816	
Fark 24-48.saat– 48-72.saat	Min/ Mak (Medyan) Ort±Ss	-11,8/ 6,7 (0,4)	-8,2/ 46,9 (1,2)	-11,4/ 18,1 (2,8)	0,206
^d p		1,000	0,010*	0,179	

^aKruskal Wallis Test

*p<0.05

^cFriedman Test

**p<0.01

^dBonferroni Dunn Test

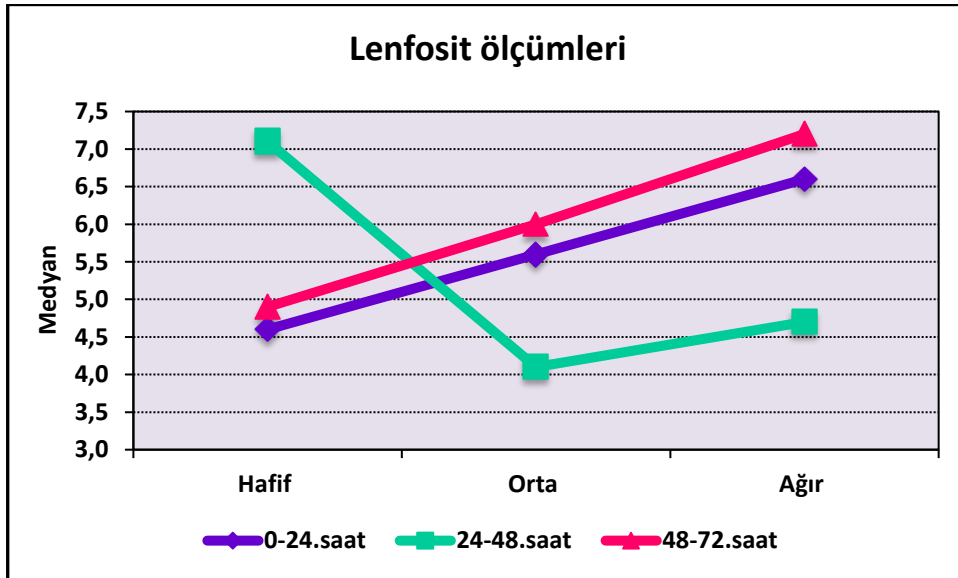
MRG sonucuna göre olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Lenfosit ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

MRG sonucu hafif düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Lenfosit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0.05$).

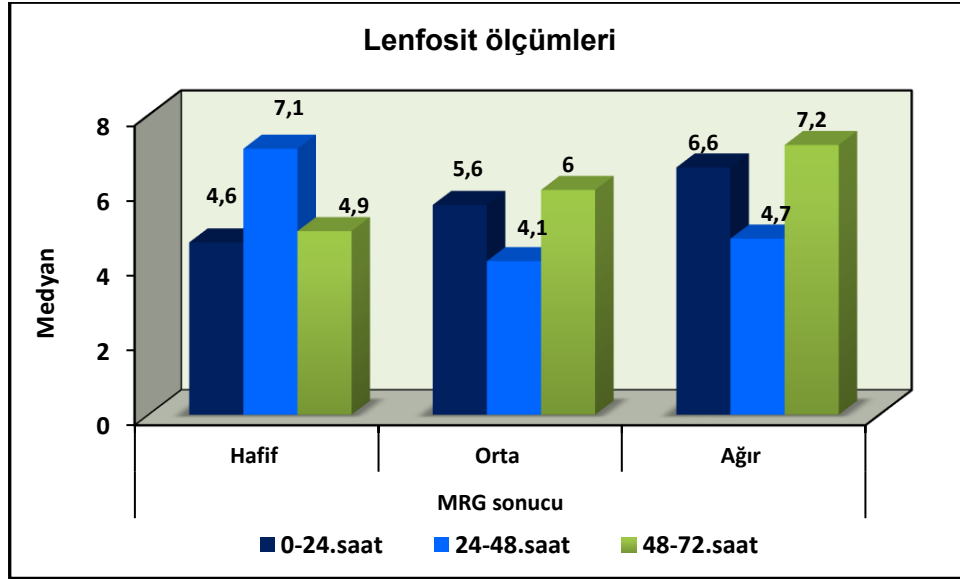
MRG sonucu orta düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Lenfosit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 0-24.saate göre 48-72.saat Lenfosit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0.05$). Olguların 24-48.saate göre 48-72.saat Lenfosit ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.010$; $p<0.05$).

MRG sonucu ağır düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Lenfosit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0.05$).

Olguların 0-24.saate göre 24-48.saat, 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat Lenfosit ölçümlerindeki değişim, MRG sonucu gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Grafik-12: Takiplerdeki lenfosit ölçümlerinin dağılımı



Grafik-13: MRG sonucuna göre takiplerdeki lenfosit ölçümlerinin dağılımı

Tablo-17: MRG Sonucuna Göre Takiplerdeki Nötrofil Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Nötrofil ölçümleri		MRG sonucunu			^a <i>p</i>
		Hafif (n=9)	Orta (n=32)	Ağır (n=12)	
0-24.saat	Min/ Mak	7,1/ 19 (11)	4,7/ 29 (11,7)	2,3/ 23,3	0,575
	(Medyan)			(13,1)	
	Ort±Ss	11,36±3,83	13,50±5,42	12,49±6,16	
24-48.saat	Min/ Mak	2,6/ 20,8 (9,6)	3,5/ 24,3 (8,2)	4,2/ 19 (9,7)	0,571
	(Medyan)				
	Ort±Ss	11,12±5,78	9,68±5,05	10,53±4,61	
48-72.saat	Min/ Mak	3,1/ 9,9 (4,2)	1,6/ 18,1 (5,2)	2,1/ 15 (6,7)	0,633
	(Medyan)				
	Ort±Ss	5,24±2,13	6,09±3,96	6,81±3,73	
	^c <i>p</i>	0,008**	0,001**	0,006**	
Fark 0-24.saat– 24-48.saat	Min/ Mak	-9,9/ 9,8 (-1,4)	-13/ 8,1 (-4,4)	-11,9/ 6,4 (-1,8)	0,431
	(Medyan)				
	Ort±Ss	-0,23±7,47	-3,81±5,64	-1,97±6,38	
	^d <i>p</i>	0,716	0,062	1,000	
Fark 0-24.saat– 48-72.saat	Min/ Mak	-9,1/ -3,3 (-6,9)	-19/ 8,2 (-7)	-16,1/ 5,8 (-4,7)	0,539
	(Medyan)				
	Ort±Ss	-6,11±2,22	-7,41±5,47	-5,68±6,75	
	^d <i>p</i>	0,007**	0,001**	0,024*	
Fark 24-48.saat– 48-72.saat	Min/ Mak	-16,6/ 0,8 (-3,1)	-14,3/ 3,1 (-3)	-9,6/ 2,3 (-3,3)	0,899
	(Medyan)				
	Ort±Ss	-5,88±6,54	-3,60±3,58	-3,72±3,49	
	^d <i>p</i>	0,178	0,001**	0,013*	

^aKruskal Wallis Test

^cFriedman Test

^dBonferroni Dunn Test

**p*<0.05

***p*<0.01

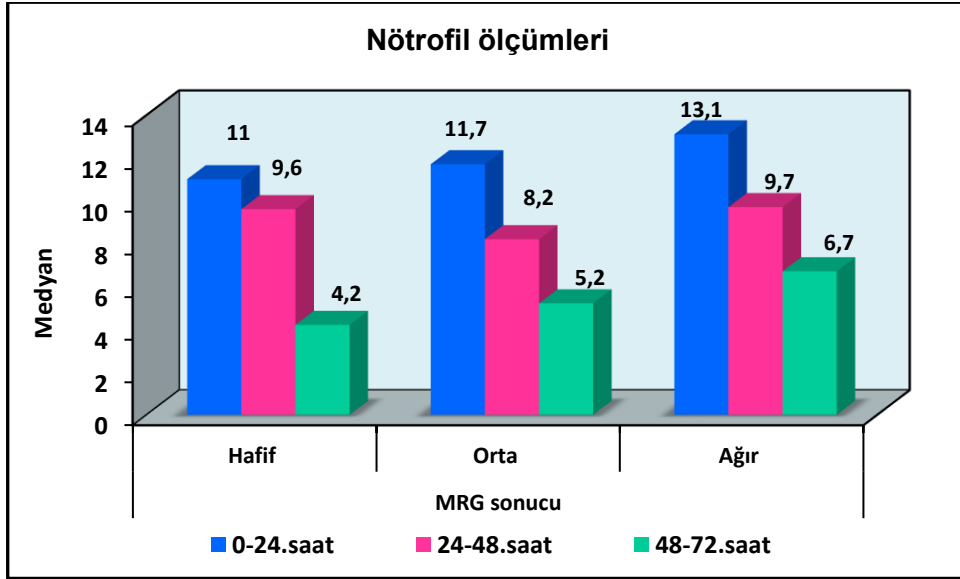
MRG sonucuna göre olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Nötrofil ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

MRG sonucu hafif düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). 0-24.saate göre 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0.007$; $p<0.01$).

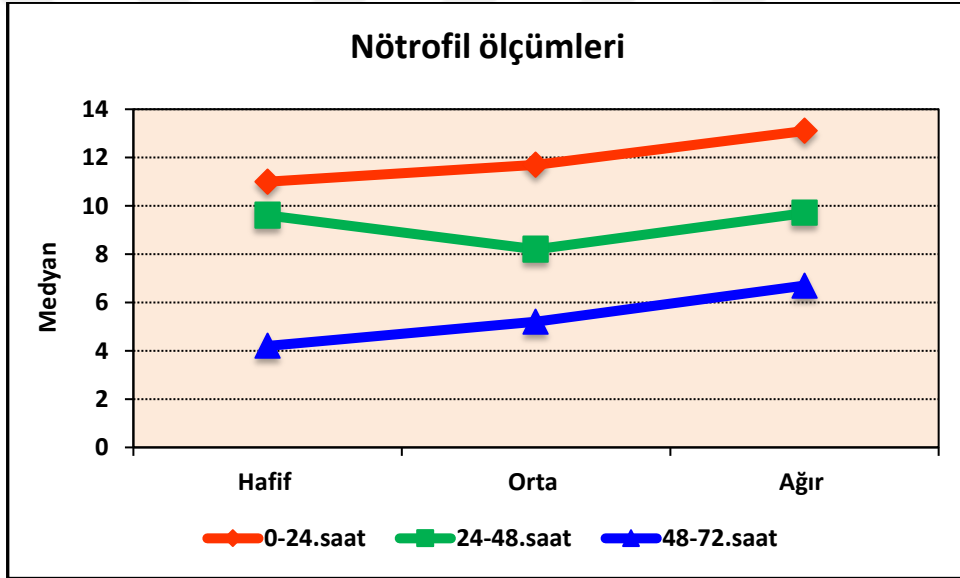
MRG sonucu orta düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat Nötrofil ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0.05$). Olguların 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$).

MRG sonucu ağır düzeyde olan olguların 0-24.saat, 24-48.saat ve 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 0-24.saate göre 24-48.saat Nötrofil ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p>0.05$). Olguların 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (sırasıyla $p=0.024$ $p=0.013$; $p<0.05$).

Olguların 0-24.saate göre 24-48.saat, 0-24.saate göre 48-72.saat ve 24-48.saate göre 48-72.saat Nötrofil ölçümlerindeki değişim, MRG sonucu gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Grafik-14: Takiplerdeki nötrofil ölçümlerinin dağılımı



Grafik-15: MRG sonucuna göre takiplerdeki nötrofil ölçümlerinin dağılımı

4.1. İstatistiksel İncelemeler

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, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi takiplerinin değerlendirilmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni-Dunn testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



5. TARTIŞMA

Asfiksi perinatal morbiditenin en sık nedenlerinden biridir (90),(91). Perinatal ölümlerin %17'sinden, serebral palsinin ise %15-20'sinden sorumludur (2), (90),(91). Asfiksi; düşük apgar skoru, kord kanında asidoz ve hipoksik iskemik ensafalopati'ye bağlı yenidoğanda meydana gelen klinik bir durumdur (11). Hastalarımızı çalışmaya dahil ederken: ≥ 36 hafta gebelik yaşı olan, postnatal ilk 6 saatte olan, kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan gazında $pH \leq 7.00$ veya $BD \leq -16$ mmol/L olan, 5-10. dakika Apgar skoru <5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı olan, klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulguları olan olgular çalışmaya dahil edildi (88,89). Olgularımızın ortalama gestasyon yaşları 37.85 ± 1.26 hafta, ortalama PH değerlerinin ölçümleri 6.92 ± 0.11 , ortalama baz açıklığı ölçümleri -18.57 ± 3.77 , 5-10.dk APGAR skorları ortalama 4.68 ± 1.44 'dü.

Yenidoğanda hipoksik iskemik hasarın tespitinde en iyi görüntüleme yöntemi MRG dir (2), (3). Asfiksiyal nöronal hasarın tüm spektrumu, parasagittal serebral hasar, fokal serebral iskemik lezyonların kanamalı komplikasyonu olsun ya da olmasın, selektif nöronal nekrozun kortikal nöronal atrofisi MRG ile net şekilde belirlenebilir. Hipoksik iskemik lezyonların belirlenmesinde görüntüleme tekniği olan MRG ile PVL'nin akut döneminde tanı konulabilir (2) , (3). Arslan G. ve ark. Spastik hemiparezili 30 olguyla yaptıkları çalışmada, kranial görüntülemeye göre olguların % 50'sinin asfiktik doğum öyküsünün mevcut olduğunu tespit etmiş ve hastalarda nöroradyolojik değerlendirmenin, tanı ve prognoz yönünden faydalı bir araç olduğu sonucuna varmışlardır(92). Kabakuş N. ve ark. 50 serebral palsili hastada yaptığı çalışmada perinatal asfiksi ya da prematürelilik ile birlikte olguların çok büyük bir kısmında (%74) etiyolojik faktör olarak yer aldığını tespit etmişlerdir (93). Gümüş H. ve ark. yaptığı 21 olguluk çalışmada, term ve preterm olgularda MRG'de saptanan yaygın tutulumun uzamış asfiksi sonucu ortaya çıktığı ve yenidoğan döneminde santral sinir sisteminde oluşan nörolojik hasarın en önemli nedenin perinatal asfiksi olduğu belirtilmiştir (94). Tasalı N. ve ark. 23 olgu ile yaptıkları çalışmada, olguların %15'inde nöral patoloji izlenmezken, olguların %74'ünde hipoksik iskemik beyin hasarı bulguları saptanmış. Hipoksik-iskemik beyin hasarını gösteren bulgular sırasıyla; periventriküler lökomalazi %39, parasagittal hasar %21, bazal gangliyon tutulumu %5 ve doğumsal serebral malformasyon %9 olarak izlenmiş (95). Çalışmamızda olgularımızın MRG bulgularına göre %17 si hafif grupta olup periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı mevcuttu, olguların %60'ı orta grupta olup periventriküler derin beyaz cevherde sinyal artışı hasarına ek olarak korpuz kallozum incelmeleri,

bazal gangliyon tutulumu ve subkortikal beyaz cevher tutulumu gibi patolojiler eşlik ediyordu. Olguların %23'ü ağır grupta olup orta gruptaki patolojilere ek olarak kistik ensefalomalazik alan, korteks incilmesi ve atrofik gyrus patolojileri eşlik ediyordu.

CRP karaciğerde sentezlenip, kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraxin ailesine üye bir protein ve akut faz reaktanıdır. CRP düzeyleri akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Hacımustafaoğlu M. ve ark. Yaptıkları çalışmalarda yenidoğanda CRP, enfeksiyonun yanı sıra inflamasyon veya doku hasarı yapan nonenfeksiyöz (asfiksi, respiratuvar distres sendromu, intrakraniyal hemoraji, mekonyum aspirasyon pnömonisi, annede preeklampsi, zor doğum) durumlarda da yükselebildiğini, yaşamın ilk 48 saatinde CRP'nin normal düzeyinde dalgalanmalar olabileceğini, gereksiz ve ek risk oluşturacak antibiyotik tedavisinden kaçınmak için dikkatli ve çok yönlü değerlendirmenin yapılması gerektiği ve CRP'nin belli aralıklarla ölçümünün uygun olacağını ifade etmiştir (96),(97). Bulut M.ve ark. da yaptıkları çalışmada, CRP'nin travma, cerrahi müdahale, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu, yanıklar gibi birçok durumda pozitiflik gösterebileceği tespit edilmiştir (98). Arısoy E. ve ark. yaptığı bir çalışmada serum CRP düzeyinin, enfeksiyonun yanı sıra; annede ateş, fetal distres, zor doğum, perinatal asfiksi gibi etmenlerle de yükselebileceğini göstermiştir (99). Çalışmamızda ise PA tanılı hastaların CRP düzeyleri 1. Günde $0,25 \pm 0,98$, 2. Günde $1,01 \pm 1,75$ 'ü, 3. Günde $1,42 \pm 2,60$ olduğu tespit edildi. Ortalama CRP düzeylerinin nin ilk 24 saatteki değerlerinin normal aralıkta olmasına rağmen 48. ve 72.saatlerdeki ortalama değerlerinin arttığını tespit ettik. Perinatal hafif asfiksi olgularında ortalama CRP değeri düşükken ($p < 0.05$), orta ve ağır asfiksi olgularında ortalama CRP değerlerinde anlamlı bir yükselik mevcuttu ($p < 0.05$). Böylece CRP'deki yüksekliğin asfiksideki etkilenme derecesiyle ilişkili olabileceği, asfiktik olgularda CRP'deki artışın asfiktik olgulardaki beyin hasar düzeyiyle ilişkili olduğu görüldü.

WBC: Perinatal asifiksi gibi serebral hasarın olduğu durumlarda, enfeksiyonlarda, malignitelere, kronik inflamatuvar süreçlerde rol alan organizmanın savunma görevini yerine getiren hücrelerdir. Bu hücre grupları granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositler) ve lenfositlerdir (5). Yorulmaz A. ve ark. yenidoğan sepsisi ön tanısı yatırılmış olan 138 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, neonatal sepsisin başlangıcında hastaların beyaz küre sayılarında değişikliklerin gözlendiğini tespit etmişlerdir, ayrıca çalışmada sadece %2,17 oranında lökopeni, %19,56 oranında lökositoz saptamıştır (5).Türkmen M. ve ark. 900 yenidoğan içerisinde sepsis tanısı alan 87 olguluk hasta grubundan kültür pozitif olan 45

hasta araştırılmış klinik belirti ve bulguları, risk faktörleri, laboratuvar sonuçları, kültürde üreyen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiş ve kesin sepsis tanısı %5 olarak tespit edilmiş. Kendi çalışma gruplarında lökopeni %31.1, lökositoz ise %9 vakada saptamış. Böylece sepsisin erken tanısı için 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı monitörizasyonunun daha yararlı olduğu belirtilmektedir (100). Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberinde, beyaz küre sayısının sepsis için pozitif belirleyici değerinin çok az olduğu, kanıtlanmış sepsis olgularının %50'sinde bile normal aralıktaki olduğu belirtilmiştir. Annedeki ateş, hipertansiyon, preeklampatik doğum, doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, intraventricüler kanama, pnömotoraks, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet ve hatta uzamış ağlama lökosit ve nötrofil sayısında değişikliğe neden olabileceği vurgulanmıştır (73). Celayir A. ve ark. sepsis tanısıyla yenidoğan yoğun bakım servisinde izlenen 129 olguluk bir çalışmada, bu hasta gruplarının yaklaşık %6.97 sinin asfiktik doğum olduğunu tespit etmişler. Ayrıca sepsis tanısıyla yatırılan hastaların ancak %17.81'inde lökosit sayısında bozulmalar tespit etmişlerdir. Böylece yenidoğan sepsisinin perinatal asfiksi, hipoglisemi, hipotermi, intrakranial kanama gibi tablolarla klinik olarak benzerlik gösterdiğini, total lökosit sayısı, banditotal nötrofil oran, mikrosedimentasyon, trombosit sayımı, CRP tayini gibi laboratuvar tetkiklerinin hiçbirinin tek başına tanı koydurucu olmadığını vurgulamıştır (101). Çalışmamızda bütün hasta gruplarında ilk 24 saatindeki ortalama WBC değerleri yüksekken 48. ve 72. saatlerde ortalama WBC değerlerinde düşüş mevcuttu fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bununla beraber ağır ve orta asfiksi grubundaki hastaların ortalama WBC değerleri hafif gruptan daha yüksekti. Ortalama NEU değerleri asfiksinin ilk 24 saatinde yüksekken 48.ve 72. Sattlerde ortalama değerlerde düşüş vardı ($p<0.05$). Ayrıca ağır asfiksi hasta grubu orta ve hafif asfiksi gruplarına göre, orta asfiksi grubu da hafif asfiksi grubuna göre ortalama NEU değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Lenfosit değerlerinde anlamlı bir değişim olmamıştır ($p>0.05$). Birçok çalışmada belirtildiği gibi WBC'nin yüksekliği sadece sepsise yorumlanmaması gerekmektedir. Perinatal asfiksi'de ilk 24 saatte ortalama WBC değerinin yüksek olması ve takiplerinde ortalama değerinin düşmesi asfiksidedeki etkilenme derecesiyle ilişkili olabileceği görülmüştür.

Trombositler; 1 - 4 mikron boyutunda yuvarlak, oval disk şeklinde olup kemik iliğinden, megakaryositlerden oluşur. MPV, kan örneğindeki trombositlerin ortalama hacim ölçüsüdür, trombosit sayısı azaldıkça MPV artar (6), (7). Seringeç N. ve ark. yaptığı bir çalışmada 70 sepsisli yenidoğanların 22'sinde trombositopeni (%31,4) mevcuttu. Düşük trombosit sayısı, yüksek MPV değerlerinin yenidoğan sepsisi ile ilişkili parametreler olduğu bildirilmiştir (102). Taşyurt ve ark. da yaptıkları bir çalışmada MPV değerinin yenidoğan sepsisi grubunda yüksek olduğunu, sepsis tanısı

koymada MPV değerinin duyarlılığının %100 özgülüğünün ise %42,3 olduğunu belirtmişlerdir (103). Belet N. ve ark. 24 asfiksili olguyla yaptıkları bir çalışmada hastaların %25'inde ilk üç günde trombositopeni tespit edilmiş. Asfiktik trombositopenik hastaların ortalama trombosit volümü (MPV) trombositopenik olmayan asfiktik hastalara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca HİE şiddeti trombosit sayısı ile ilişkilendirilmemiş(104). McDonald TP. ve ark. yaptıkları bir çalışmada kısa süreli asfiksiye maruz bırakılan farelerin trombosit sayılarında artma, uzun süreli asfiksiye maruz kalanlarda ise belirgin azalma olduğunu tesbit etmişler, kısa süreli asfiksiye maruz kalanlardaki artmayı dalaktan hipoksiye cevap olarak genç trombositlerin salınmasına bağlamışlardır (105). Güzoğlu N. ve ark. yaptıkları bir çalışmada trombositopeni ile takip edilmiş 94 yenidoğan hasta grubunda olguların 55'inde (%58,5) trombositopeni ilk 72 saatte gözlenmiş (erken trombositopeni) ve bunların %6 sı perinatal asfiksi tanısı almıştı (106). Sever T. ve ark. yaptığı bir çalışmada trombositopeni ile takip edilmiş 79 yenidoğan hasta grubu incelenmiş ve olguların %56.9'u (n=45) erken başlangıçlı trombositopeni tespit edilmiş. Perinatal asfiksi en sık görülen neonatal faktördü (n=20) ve kronik intrauterin hipoksi erken başlangıçlı trombositopeninin en sık nedeni şeklinde yorumlamıştır. Aynı zamanda Asfiktik bebeklerin birçoğunda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişmekte ve buna bağlı olarak trombositopeni gelişmektedir (107). Elmas B. ve ark. yaptıkları çalışmalarda asfiktik bebeklerde trombosit sayıları düşük olarak bulunmuştur. Trombosit sayılarındaki düşmenin hipoksinin kemik iliği üzerindeki süpresyon etkisinin yanında bu bebeklerde sıklıkla izlendiği belirtilen DIC tablosuna bağlı olabileceği düşünölmüştür. Farklı bir çalışmalarında ise asfiksi derecesi ile doğru orantılı olarak trombosit sayılarında azalma olduğu ve kısa süreli asfiksiye maruz kalan evre I asfiktik grupta trombosit sayılarının kontrol değerlerine yakın olarak bulunduğu tespit etmişlerdir (108). Çalışmamızda, hafif asfiksi grubunda 0-24,24-48 ve 48-72. saatlerdeki ortalama trombosit değerlerinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Buna rağmen orta ve ağır asfiksi gruplarımızdaki hastaların ortalama trombosit değerlerinin 0-24,24-48 ve 48-72. saatlerdeki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Özellikle hem orta hem de ağır grubunda 24.saate göre 72. saatteki ortalama trombosit değerleri düşüktü ($p<0.05$). Elmas B. ve ark. 30 olguluk asfiksi ile yaptıkları çalışmada trombosit sayılarında azalma asfiksi derecesi ile korele olduğu tespit edilmiştir. Trombosit sayılarındaki düşmenin hipoksinin kemik iliği üzerindeki süpresyon etkisinin yanında, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişimi ile açıklanabilir. Ortalama MPV değerlerimizde hafif grubundaki 0-24,24-48 ve 48-72. saatlerdeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) . Buna rağmen orta ve ağır asfiksi gruplarımızdaki ortalama MPV değerlerinin 0-24,24-48 ve 48-72. değişikliği istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Özellikle hem orta hem de ağır grubunda 24.saate göre 72.

satteki MPV değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Belet N. ve ark. 24 asfiksili olguyla yaptıkları çalışmadaki, asfiktik trombositopenik hastaların ortalama trombosit volümü (MPV) trombositopenik olmayan asfiktik hastalara göre yüksek olmasıyla korelidir.



6. SONUÇ

Hastalarımızın cranial MRG bulgularına göre değerlendirilmesinde olguların %17 hafif, %60 orta ve %23 oranında ağır afsiksi olarak sınıflandırıldı. Beyin hasarı gelişen olguların hepsinde CRP artışı mevcuttu ama beyin etkilenme derecesiyle CRP düzeyi arasında ilişki yoktu. Orta ve ağır afsiksi gruplarımızdaki olguların trombosit değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Bütün hasta gruplarımızdaki MPV ve LNF değerleri farklı çıksa da istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı değildi. Perinatal asfiktik olgularım cranial MRG bulgularına göre beyin hasarının derecesiyle ilişkili olarak zamanla CRP nin arttığı ve PLT düzeyinin azaldığı tespit edildi. CRP'deki bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olguların erken dönemde yüksek olan WBC, NEU düzeylerinin ise zamanla azaldığı tespit edilmiştir. Erken dönemde yüksek WBC, NEU değerleri, takipte tespit edilen yüksek CRP ve düşük PLT düzeylerinin beyin hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Gül, Nuriye Ayça, et al. "Perinatal asfiksi olgularının yedi yıllık değerlendirilmesi." (2010): 77-83.
2. Volpe JJ. Neurology of Newborn. WB Saunders Company, 1995; 3: 11-360.
3. Küçükhöyük S. Hipoksik-iskemik ensefalopatide klinik, laboratuvar yaklaşım ve tedavi yöntemleri. J. Neonatology 1997; 4: 70-5.
4. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. The University of Pennsylvania Orth J 2002; 15: 13-6.
5. Yorulmaz, A., Yücel, M., & Sert, S. Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanisal değeri. Ortadoğu Tıp Dergisi, 2018; 10(3): 252-62.
6. Cole JL, Marzec UM, Gunthel CJ, Karpatkin S, Worford L, Sundell IB et al. Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients. Blood 1998; 91(9):3239-46.
7. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996;7:157-61.
8. Kliegman, M. R. Hypoxia-ischemia. Nelson Textbook of Pediatrics, 2000; 493-5.
9. Pschrembel W. Pschrembel Klinisches wörterbuch (eds) 255 ed. Walter de Gruyter Berlin-New York 1986; 139-40.
10. Can G. Neonatal asfiksi. Pediatri I. Neyzi O, Ertuğrul T. 2. baskı. Nobel tıp Kitapevi, İstanbul 1993; 235-41.
11. John Menkes and Harvey B. Sanrat. Perinatal Asphyxia and Trauma. Child Neurology 2000; 401-55.
12. Nelson, K. B., & Ellenberg, J. H. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics 1981; 68(1): 36-44.
13. Nelson, Karin B.; Leviton, Alan. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? American journal of diseases of children, 1991; 145(11): 1325-31.
14. Lee, Anne CC, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. Pediatric research, 2013; 74(1): 50-1.
15. Kurınczuk, Jennifer J.; White-Konıng, Melanie; Badawı, Nadia. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early human development, 2010; 86(6): 329-38.
16. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. <https://www.uptodate.com/contents>.

17. Ensefalopati, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik; GRUBU, Çalışma. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2008; 51(3): 123-9.
18. March of Dimes Perinatal Data Centers. Economic costs of prenatal care—Health Care Utilization Project nationwide inpatient sample, 1999. White Plains, NY: March of Dimes 2002;
19. Bronn AW, Schwartz JF, Fanaroff AA, Martin RJ. 4th ed. Birth injury In Neonatal Perinatal Medicine The CV Company, St. Louis 1987; 506-29.
20. JA. Low Metabolic asidasis and fetal reserve. Beillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 1996; 10(2): 211-24.
21. Fanarof AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Mosby Year Book, St. Louis 1992; 5: 702-23.
22. Yang LL, Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Perinatal Asphyxia. In Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs. Eds. 3rd ed. Prentice-Hall International, 1994; 399-408.
23. Taeusch HW, Ballard RA, Avery MD. 7th ed. WB Saunders Co Resusitation in the delivery room. In Schaffer and Avery’s Diseases of the Newborn., Philadelphia 1998; 319-333.
24. Cloherty JP, Stark AR. A Little Brown Co, Perinatal asphyxia. In Manual of Neonatal Care. Boston 1991; 3: 393-411.
25. clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy.
<https://www.uptodate.com/contents/>
26. Vannucci RC, Hypoxic-ischemic encephalopathy. Am J Perinatol 2000; 17: 113-20.
27. Duffy TE, Cavazzuti M, Cruz NF, Sokoloff I. Local cerebral glucose metabolism in newborn dogs: Effects of hypoxia and halothane anesthesia. Ann Neurol 1982; 11: 233-306.
28. Volpe JJ. Neurology of Newborn. WB Saunders Company, 2008; 5: 247-480
29. Hill A, Volpe JJ, Swoiman KF. The C.V. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Seminary in Neurology. msby Company, St. Louis 1996; 489-504.
30. Hill A, Volpe JJ. Hypoxic-ischemic perinatal brain injury. In Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn. Eds: Avery BG. 3rd ed. JB Lippincott Company, Philadelphia 1987; 1092-102.
31. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Hipoksik İskemik Ensefalopati, Neonataloji.2000;557-70.
32. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FD. Perinatal asphyxia. In A Longe Clinical Manual Neonatology. Eds: Gomella TL. 2nd ed. 1992; 391-9.

33. Erdem G. Yenidoğanın canlandırılması. *Katkı Pediatri*, 1991; 12(3-4):253-98.
34. Yurdakök M. Perinatal hipoksik-iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. In *pediatrik Gelişmeler*. Eds: Özalp i, Yurdakök M, Coskun T. H.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara 1999;
35. Harknes RA. Is post-hypoxic-ischemic cell damage associated with excessive ATP consumption rather than a failure of ATP production? *Acta Paediatr.* 1997; 86: 1-5.
36. Bader, David, et al. Neonatal urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. *European journal of pediatrics*, 1995, 154.9: 747-9.
37. Akisu M, Kültürsay N. Value of the urinary uric acid to creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatrica Japonica.* 1998;40: 78-81.
38. Elçioğlu N. Perinatal asfiksi I,II. *Sendrom.* 1993; 35-43.
39. Hankins, Gary DV; Speer, Michael. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrics & Gynecology*, 2003, 102(3): 628-6.
40. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1444-7.
41. Committee On Obstetric Practice, et al. ACOG Committee Opinion. Number 333, May 2006 (replaces No. 174, July 1996): The Apgar score. *Obstetrics and gynecology*, 2006, 107.5: 1209-12.
42. Bracci, Rodolfo; Perrone, Serafina; Buonocore, Giuseppe. The timing of neonatal brain damage. *Neonatology*, 2006; 90(3): 145-55.
43. Ojha RK, Singh SK, Batra S, Sreenivas V, Puliyel JM. Lactate: Creatinine, ratio in babies with thin meconium staining of amniotic fluid. *BMC Pediatr.* 2006; 6(1): 13-4.
44. Clotherty JP, Synder EY. Perinatal Asphyxia. In *Manual of Neonatal Care*. Eds: Clotherty JP and Stark AR, A Little Brown, 1993; 3: 383-411.
45. Can G. Perinatal asfiksi. *Literatür*, 1990; 85: 961-8.
46. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 123-9.
47. Thoresen, Marianne; Whitelaw, Andrew. Therapeutic hypothermia for hypoxic–ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Current opinion in neurology*, 2005; 18(2): 111-6.

48. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxic-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217(3):1193-9.
49. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DF, Tollefsbol G, Garcia D. Modest hypothermia provides partial neuroprotection for ischemic neonatal brain. *Pediatr Res* 1994; 35(4):436-2.
50. Laptook AR, Corbett R, Sterett R, Burns D, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res* 1997; 42(1):17-23.
51. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995; 37(5):667-70.
52. Gunn AJ, Gunn TR, Roelfema V, Guan J, George S, Gluckman P, et al. Is cerebral hypothermia a possible neuroprotective strategy after asphyxia in the premature fetus? *Pediatric Research* 2001; 49(4): 435-6.
53. Higgins RD, Raju TN, Perlman J, Azzopardi DV, Blackmon LR, Clark RH, et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr* 2006; 148(2):170-5.
54. Lang, T. R. Hartman, T. K., Hintz, S. R., & Colby, C. E. "Hypothermia for the treatment of neonatal ischemic encephalopathy: is the genie out of the bottle?" *American Journal of Perinatology* 2007; 24: 27-31.
55. Wood, Thomas; Thoresen, Marianne. Physiological responses to hypothermia. In: *Seminars in fetal and neonatal medicine*. WB Saunders, 2015 Apr; 20(2): 87-96.
56. Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(5):276-86.
57. Gunn AJ, Gluckman PD. Head cooling for neonatal encephalopathy: the state of the art. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3):636-51.
58. Thoresen, Marianne, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 2013; 104(3): 228-33.
59. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. et al. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology*, 2006; 26(3): 180-1.

60. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641):801-3.
61. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460):663-70.
62. Enomoto S, Hindman B, Dexter F, Smith T, Cutkomp J. Rapid rewarming causes an increase in the cerebral metabolic rate for oxygen that is temporarily unmatched by cerebral blood flow. A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anaesthesiology* 1996; 84(6):1392-400.
63. Maxwell WL, Watson A, Queen R, Conway B, Russell D, Neilson M, et al. Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J Neurotrauma* 2005; 22(8):873-84.
64. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20(10):1402-5.
65. 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;109(4):643-9.
66. Guignard, J.-P.; Gillieron, P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Pædiatrica*, 1997; 86(10): 1040-1.
67. Jacobs SE, Berq M, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1.CD003311.
68. Akcay A, Akar M, Oncel MY, Kızılelma A, Erdeve O, Oguz SS, et al. Hypercalcemia due to subcutaneous fat necrosis in a newborn after total body cooling. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(1):120-3.
69. TAGIN, Mohamed A., et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2012; 166(6): 558-66.
70. Meloni BP, Knuckey NW. Magnesium may provide further benefit to hypothermia following perinatal asphyxia encephalopathy. *J Perinat Med*. 2015 Jan;43(1):125-6.
71. Nenkes JH. *Textbook of child neurology*. A Woverly Company, Los Angeles 1995; 5: 454-455

72. Goplerud JM, Papadopoulos MD. Nuclear magnetic resonans and spectroscopy following asphyxia. In Clinics in Perinatology. Eds: Shankaran S. WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 345-65.
73. Satar, Mehmet; Arısoy, Ayşe Engin; Çelik, İstemi Han. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi, 2018, 53.Supp: 1: 88-100.
74. Patiroğlu, Türkan, and Alper Özcan Yenidoğan Döneminde Hematopoez ve Yenidoğanda Tam Kan Sayımı." 2016; 483-93.
75. Arthur C, Guyton M. Hemostaz ve kan pıhtılaşması. In: Arthur C, Guyton M. Textbook of medical Phsygology, Çeviri Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 1993; 7: 114 - 33.
76. Paulus, J. M.; Bury, J.; Grosdent, J. C. Control of platelet territory development in megakaryocytes. Blood Cells, 1979; 5(1): 59-88.
77. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M et al: Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin invitro. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2010; 30(3): 251-62.
78. Miyazaki, Hiroshi; Kato, Takashi. Thrombopoietin: biology and clinical potentials. International journal of hematology, 1999; 70(4): 216-25.
79. Clyne, Brian; Olshaker, Jonathan S. The C-reactive protein. The Journal of emergency medicine, 1999; 17(6): 1019-25.
80. Jaye, David L.; Waites, Ken B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. The Pediatric infectious disease journal, 1997; 16(8): 735-47.
81. Ellitsgaard N, Andersson AP. Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. International Orthopaedics 1991; 15: 311-4.
82. Robertson, Richard L., et al. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. American journal of neuroradiology, 1999; 20(9): 1658-70.
83. Forbes, Kirsten PN; Pipe, James G.; Bird, Roger. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: detection with diffusion-weighted MR imaging. American journal of neuroradiology, 2000; 21(8): 1490-6.
84. Barkovich AJ. Brain and spine injuries in infancy and childhood. In: Barkovich AJ, ed. Pediatric neuroimaging. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 190-290.
85. Grant, P. Ellen; YU, David. Acute injury to the immature brain with hypoxia with or without hypoperfusion. Magnetic Resonance Imaging Clinics, 2006; 14(2): 271-85.


86. Wijdicks, Eelco FM; Campeau, Norbert G.; Miller, Gary M. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *American Journal of Neuroradiology*, 2001; 22(8): 1561-5.
87. Varghese, Binoj, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *The Indian journal of radiology & imaging*, 2016; 26(3): 316-7.
88. Perlman, Jeffrey M., et al. Part 11: neonatal resuscitation: international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*, 2010; 122(16-2): 516-38.
89. Procianoy RS. Hipotermia terapêutica. SBP. Departamento de Neonatologia. Documento científico [cited 2015 Jul 25].
90. Chandra, S.; Ramji, S.; Thirupuram, S. Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors in hospital births. *Indian pediatrics*, 1997; 34.3: 206-12.
91. WU, Yvonne W., et al. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991–2000. *Pediatrics*, 2004; 114(6): 1584-90.
92. G. Arslan ve ark. Konvülziyonla Birlikte Giden Spastik Hemiparezili Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi, *Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi*, 2004; 10(2):116-9.
93. Kabakuş, Nimet, et al. Serebral palsili hastalarımızın demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2005; 48(2): 125-9.
94. Gümüş, Hakan. Multikistik ensefalomalazi: MRG bulguları ve klinik bulgularla korelasyonu 2004;
95. Tasalı, N., et al. Serebral palsili olgularda kranyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2009; 11(3): 16-20.
96. Hacımustafaoğlu, Mustafa. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2017; 11(1): 53-5.
97. Hacımustafaoğlu, Mustafa. Yenidoğanda sepsis değerlendirilmesinde pratik İpuçları/Clinical clues on neonatal sepsis evaluation. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2010; 4(4): 168-9.
98. Bulut, Mustafa Orhan, et al. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005; 27(2): 63-8.
99. Arısoy, Emin Sami. "Yenidoğan Sepsisi: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları." *Ankem Derg* 2010; 24(Ek 2):168-75.
100. Türkmen, M. K. et al. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ADU Tıp Fak Derg*, 2010; 11: 15-20.
101. Celayır, Ayşenur Cerrah, et al. Çocuklarda Safra Kesesi Taşlarma Yaklaşım: Bir Olgu Sunumu. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 1998 30.4.

102. Akkeçeci, Nurten Serinçeç, et al. Yenidoğan sepsisinde tam kan sayımı parametrelerinin tanısal değeri. Dicle Tıp Dergisi, 2019; 46(1): 149-58.
103. Taşyurt, Nuriye, et al. Diagnostic Value of Platelet Parameters in Neonatal Sepsis. Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital, 2012; 2(1): 10-7.
104. Belet, N., et al. Perinatal asphyxia and thrombocytopenia. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 1999; 16(2): 100-105
105. McDonald, T. P.; Cottrell, Marilyn; Clift, Rose. Effects of short-term hypoxia on platelet counts of mice. Blood, 1978; 51(1): 165-75.
106. Güzoğlu, Nilüfer; KARA, Nagihan Akıcı; Aliefendioğlu, Didem. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizdeki erken ve geç trombositopeni nedenlerinin değerlendirilmesi. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, 2015; 6(4): 121-5.
107. Sever, T., Salihoğlu, Ö., Can, E., Gördü, Z., & Hatipoğlu, S. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Edinsel Trombositopeni Değerlendirilmesi. Medical Journal of Bakirkoy, 2018; 14(3): 263-6
108. Elmas, Bahri; Çetin, Neşide. Asfiktik Bebeklerde Antitrombin III Düzeyleri ve Dissemine İnvasküler Koagülasyon'la İlişkisi. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 2018; 3(1): 14-20.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 07.01.2019
OTURUM	: 01
SAAT	: 13:00

HRÜ/19.01.02	<p>Karar: Üniversitemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ'ün yürütücüsü olduğu “Yenidoğan Asfiktik Bebeklerde Teropötik Hipotermi Tedavisini Alan Hastaların Cranial MRG Bulgularıyla PLT(Platlet), MPV (Mean Platelet Volume) ve CRP (C-Reaktif Protein) Markerlarının Düzeyleri Arasındaki İlişki” başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
---------------------	--

Ek-2: Turnittin Raporu





T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C.: 46315667514

Adı, Soyadı: EMİRHAN ÇİN

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tezin Adı: Yenidoğan Asfiktik Bebeklerde Teropötik-Hipotermi Tedavisini Alan Hastaların Cranial Mrg Bulgularıyla Platellet, Mean Platelet Volume White Blood Cell ve C Reaktif Protein Markerlarının Düzeyleri Arasındaki İlişki

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Yenidoğan Asfiktik Bebeklerde Teropötik Hipotermi Tedavisini Alan Hastaların Cranial Mrg Bulgularıyla Platellet, Mean Platelet Volume White Blood Cell Ve C Reaktif Protein Markerlarının Düzeyleri Arasındaki İlişki adlı çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 87 sayfalık kısmına ilişkin, 19/12/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %23'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

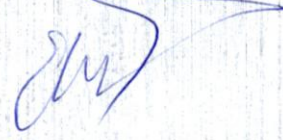
Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılar 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 saygularıyla arz ederim. 09/01./2020

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: EMİRHAN ÇİN

İmzası:

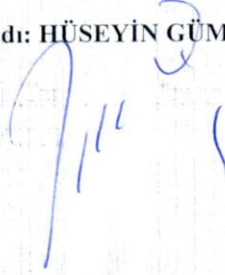


Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 09/01./2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: HÜSEYİN GÜMÜŞ

İmzası:



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

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 19-Ara-2019 14:15 +03

NUMARA: 1236955927

Kelime Sayısı: 15781

Gönderildi: 1

Benzerlik Endeksi

%23

Kayı

İnter
Yayı
ÖğreYENİDOĞAN ASFİKTİK BEBEKLERDE
TEROPÖTİK HİPOT... Emirhan Çin tarafından[alıntıları dahil et](#) [bibliyografyayı dahil et](#) [2% > eşleşmeleri çıkar](#)mod: [raporu hızlı görün](#)[Change mode](#) [yazdır](#) [yenile](#) [İndir](#)13% match (19-Eki-2010 tarihli internet)
<http://istanbul saglik.gov.tr>6% match (13-Ara-2019 tarihli internet)
<http://www.neonatology.org.tr>2% match (18-Oca-2016 tarihli internet)
<http://vantipdergisi.yyu.edu.tr>2% match (23-May-2017 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Istanbul University on 2017-05-23

T.C. HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM İ
BAKIM KLİNİĞİ YENİDOĞAN ASFİKTİK BEBEKLERDE TEROPÖTİK HİPOTERMİ TEDAVİSİNİ AI
CRANİAL MRG BULGULARIYLA PLATELET, MEAN PLATELET VOLUME VE C REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ", Dr. Emirhan ÇİN (Uzmanlık Tezi) ŞANLIURFA 2019 T.C. H
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI YENİDOĞAN YOĞUN BAI
ASFİKTİK BEBEKLERDE TEROPÖTİK HİPOTERMİ TEDAVİSİNİ ALAN HASTALARIN CRANİAL M
PLATELET, MEAN PLATELET VOLUME VE C REAKTİF PROTEİN MARKERLARININ DÜZEYLERİ
Emirhan ÇİN (Uzmanlık Tezi) TEZ DANISMANI Dr.Öğretim Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ ŞANLIURF.
İÇİNDEKİLER Sayfa No ÖNSÖZ ve TESEKKÜR
LİSTESİ..... KISALTMALAR..... ÖZET
..... GİRİS ve AMAÇ
GENEL BİLGİLER PERİNATAL