

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

**PERİNATAL ASFİKSİDEN GEÇEN YENİDOĞANLARIN**  
**GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ELİF ÇİVİT**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. N. EBRU ERGENEKON**

**ANKARA**

**2020**

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

**PERİNATAL ASFİKSİDEN GEÇEN YENİDOĞANLARIN**  
**GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ELİF ÇİVİT**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. N. EBRU ERGENEKON**

**ANKARA**

**2020**

## KABUL VE ONAY

12

### Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

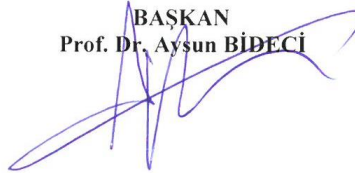
|                                             |                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Adı ve Soyadı                               | Elif ÇİVİT                                  |
| Baba Adı                                    | Yaşar                                       |
| Doğum Yeri/Tarihi                           | Bursa / 01.08.1982                          |
| Diploma Tarihi/Diploma No                   | 2006/128366                                 |
| Mezun olduğu Fakülte                        | Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi        |
| İhtisas Yaptığı<br>Anabilim Dalı/Bilim Dalı | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |
| İhtisas Süresi                              | 4 -Yıl                                      |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı   |

**UZMALIK TEZİNİN ADI :** Perinatal Asfiksinden GeçenYenidoğanların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi

**JÜRİ KARARI :** Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Elif ÇİVİT'in "Perinatal Asfiksinden GeçenYenidoğanların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi" **başlıklı tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.**

### JÜRİ ÜYELERİ

**BAŞKAN**  
Prof. Dr. Aysun BİDECI



**ÜYE**  
Prof. Dr. Ebru ERGENEKON



**ÜYE**  
Doç.Dr.Özden TURAN  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini hiç esirgemeyen Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye,

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, tez çalışmamın planlanması ve hazırlanmasında katkı, emek ve sabrından dolayı değerli danışman hocam Prof. Dr. Ebru ERGENEKON'a,

Eğitim sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma,

Psikometrik değerlendirme kısmında tezime katkıda bulunan hocam Prof. Dr. Şebnem SOYSAL ACAR'a,

Bu zorlu süreçte yanımda olan tüm uzman, asistan, hemşire ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatın her döneminde yanımda olan ve her durumda bana destek olan sevgili ailem ve eşime

Teşekkür ederim.

Dr. Elif ÇİVİT

## İÇİNDEKİLER

|                                        |      |
|----------------------------------------|------|
| KABUL VE ONAY .....                    | i    |
| TEŞEKKÜR .....                         | ii   |
| İÇİNDEKİLER.....                       | iii  |
| TABLolar.....                          | v    |
| KISALTMALAR .....                      | viii |
| 1. GİRİŞ.....                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                 | 3    |
| 2.1. Tanım.....                        | 3    |
| 2.2. Epidemiyoloji .....               | 3    |
| 2.3. Etiyoloji .....                   | 4    |
| 2.4. Nöropatoloji.....                 | 7    |
| 2.5. Patofizyoloji.....                | 8    |
| 2.6. Klinik .....                      | 11   |
| 2.7. Klinikopatolojik Korelasyon ..... | 16   |
| 2.8. Tanı .....                        | 17   |
| 2.8.1. Öykü.....                       | 18   |
| 2.8.2. Nörolojik Muayene .....         | 18   |
| 2.8.3. Laboratuvar Testleri.....       | 19   |
| 2.8.4. Lomber Ponksiyon (LP).....      | 21   |
| 2.8.5. EEG/aEEG .....                  | 21   |
| 2.8.6. Nörogörüntüleme .....           | 23   |
| 2.8.7. Uyarılmış Potansiyeller.....    | 26   |
| 2.9. Tedavi .....                      | 27   |

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.9.1. Peripartum Hipoksik İskemik Ensefalopatiden Korunma ..... | 28  |
| 2.9.2. Hipoksik İskemik Hastalığın Tanınması.....                | 28  |
| 2.9.3. Destekleyici Tedavi.....                                  | 28  |
| 2.9.4. Nöroprotektif Tedaviler .....                             | 30  |
| 2.10. Prognoz .....                                              | 33  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                         | 38  |
| 3.1. Çalışma Tasarımı .....                                      | 38  |
| 3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....              | 40  |
| 3.3. Çalışmanın Etik Kurul Onayı .....                           | 41  |
| 3.4. Çalışmanın Maliyeti.....                                    | 41  |
| 4. BULGULAR .....                                                | 42  |
| 5. TARTIŞMA.....                                                 | 70  |
| 6. SONUÇLAR .....                                                | 89  |
| 7. KAYNAKLAR.....                                                | 92  |
| 8. ÖZET.....                                                     | 100 |
| 9. SUMMARY .....                                                 | 102 |
| 10. EKLER .....                                                  | 104 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ.....                                                | 116 |

## TABLÖLAR

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Perinatal Asfiksi Risk Faktörleri.....                                                                 | 5  |
| Tablo 2. HİE'de Görülen Nöropatolojik Değişiklikler .....                                                       | 7  |
| Tablo 3. Modifiye Sarnat Skorlamasına Göre HİE .....                                                            | 13 |
| Tablo 4. Thompson Skorum Sistemi .....                                                                          | 14 |
| Tablo 5. Perinatal Asfiksini Sistemik Tutulumu .....                                                            | 15 |
| Tablo 6. HİE'de aEEG Paternleri .....                                                                           | 22 |
| Tablo 7. HİE'de MRG Bulguları .....                                                                             | 24 |
| Tablo 8. HİE Tanı Kriterleri.....                                                                               | 27 |
| Tablo 9. Perinatal Asfiksili Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Çalışmasındaki Parametreler .....        | 39 |
| Tablo 10. Perinatal Asfiksili Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Çalışmasındaki Dışlama Kriterleri ..... | 40 |
| Tablo 11. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....                    | 43 |
| Tablo 12. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Antenatal Özelliklerinin Karşılaştırılması.....                     | 44 |
| Tablo 13. Normal Hasta Popülasyonu ve HİE Hastalarının Etyolojik Faktörlerinin Karşılaştırılması.....           | 45 |

|                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 14. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre APGAR Skorlarının Karşılaştırılması .....                                                                                                                | 46 |
| Tablo 15. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Resusitasyon İhtiyaçlarının Karşılaştırılması.....                                                                                                       | 47 |
| Tablo 16. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Kord Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması.....                                                                                                    | 48 |
| Tablo 17. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....                                                                                                      | 49 |
| Tablo 18. Orta/Ağır Evre Hastaları Hafif Evre Hastalardan Ayırmada 5. Dk APGAR Skoru, Kord Kan Gazı ve Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....                            | 53 |
| Tablo 19. 5.Dakika APGAR Skoru, Kord PH, Kord Baz Açığı, Kord Laktat, Tedavi Öncesi Glukoz, Ürik Asit, AST, Kreatinin Kinaz Değeri ile HİE Evresi İlişkisinin Lojistik Regresyon Analizi Sonucu..... | 54 |
| Tablo 20. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Antikonvülzan, Sıvı Yükleme, İnotrop İhtiyacının Karşılaştırılması .....                                                                                 | 55 |
| Tablo 21. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre aEEG, EEG, USG, MRG Sonuçlarının Karşılaştırılması .....                                                                                                 | 56 |
| Tablo 22. Hastaların Sarnat Evrelerine Patolojik aEEG Sonuçları .....                                                                                                                                | 57 |
| Tablo 23. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Patolojik EEG Sonuçları.....                                                                                                                             | 58 |

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 24. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Patolojik MRG Sonuçları .....                                                                  | 60 |
| Tablo 25. aEEG, EEG, TFUSG, MRG Tetkiklerinde Patoloji Olan Hastaların Sonuçları.....                                                      | 62 |
| Tablo 26. Hastaların İzlemi Sırasında Sarnat Evrelerine Göre Komplikasyon Sıklığı .....                                                    | 65 |
| Tablo 27. Hastaların PMD'de Sarnat Evrelerine Göre Ortalama Bayley Puanlarının Karşılaştırılması .....                                     | 67 |
| Tablo 28. Perinatal Asfiksili Hastalarda Santral Sinir Sistemi Dışındaki Sistemlerin Etkilenme Sıklığının Karşılaştırılması [84, 94] ..... | 77 |

## KISALTMALAR

|                        |                                                           |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>ACOG</b>            | Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği                  |
| <b>ADH</b>             | Antidiüretik Hormon                                       |
| <b>aEEG</b>            | Amplitüd İntegre EEG                                      |
| <b>ALT</b>             | Alanin Transaminaz                                        |
| <b>AMPA</b>            | Alfa Amino 3-Hidroksi 5-Metil 4-İzoksazol Propiyonik Asit |
| <b>APTT</b>            | Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı                      |
| <b>AST</b>             | Aspartat Transaminaz                                      |
| <b>ATP</b>             | Adenosin Trifosfataz                                      |
| <b>BE</b>              | Baz Açığı                                                 |
| <b>BT</b>              | Bilgisayarlı Tomografi                                    |
| <b>BUN</b>             | Kan Üre Azotu                                             |
| <b>CK</b>              | Kreatin Kinaz                                             |
| <b>CKMB</b>            | Kreatinin Kinaz MB                                        |
| <b>CRP</b>             | C Reaktif Protein                                         |
| <b>CP</b>              | Serebral Palsi                                            |
| <b>C/S</b>             | Sezaryen                                                  |
| <b>DWI</b>             | Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme                            |
| <b>EEG</b>             | Elektroensefalografi                                      |
| <b>EKO</b>             | Elektrokardiyografi                                       |
| <b>EMR</b>             | Erken Membran Rüptürü                                     |
| <b>EPO</b>             | Eritropoetin                                              |
| <b>GFAP</b>            | Glial Fibriller Asidik Protein                            |
| <b>GÜTF</b>            | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi                           |
| <b>HB</b>              | Hemoglobin                                                |
| <b>HCO<sub>3</sub></b> | Sodyum Bikarbonat                                         |
| <b>HİE</b>             | Hipoksik İskemik Ensefalopati                             |
| <b>İL</b>              | İnterlökin                                                |

|              |                                            |
|--------------|--------------------------------------------|
| <b>İUBG</b>  | İntrauterin Büyüme Geriliği                |
| <b>LDH</b>   | Laktat Dehidrogenaz                        |
| <b>LP</b>    | Lomber Ponksiyon                           |
| <b>MAX</b>   | Maksimum                                   |
| <b>MIN</b>   | Minimum                                    |
| <b>MRG</b>   | Manyetik Rezonans Görüntüleme              |
| <b>NAA</b>   | N-Asetil Aspartat                          |
| <b>NICHD</b> | Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü |
| <b>NMDA</b>  | N-Metil D-Aspartik Asit                    |
| <b>NO</b>    | Nitrik Oksit                               |
| <b>NRBC</b>  | Çekirdekli Eritrosit                       |
| <b>NSE</b>   | Nöron Spesifik Enolaz                      |
| <b>NSVY</b>  | Normal Spontan Vajinal Yol ile Doğum       |
| <b>pCO2</b>  | Parsiyel Karbondioksit Basıncı             |
| <b>PET</b>   | Pozitron Emisyon Tomografisi               |
| <b>PHT</b>   | Pulmoner Hipertansiyon                     |
| <b>PLT</b>   | Platelet                                   |
| <b>PMD</b>   | Psikometrik Değerlendirme                  |
| <b>PT</b>    | Protrombin Zamanı                          |
| <b>PVL</b>   | Periventriküler Lökomalazi                 |
| <b>SGA</b>   | Gestasyonel Yaşına Göre Küçük Yenidoğan    |
| <b>TFUSG</b> | Transfontanel Ultrason                     |
| <b>YDYBÜ</b> | Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi               |
| <b>WBC</b>   | Beyaz Küre Hücresi                         |

## 1. GİRİŞ

Perinatal asfiksi ve bunun sonucunda gelişen hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önemli sebeplerindendir.[1] Gelişmiş ülkelerde dahi tüm bebeklerin yaklaşık 1000’de 2-5’inde perinatal asfiksi sonucu HİE gelişmekte ve bu bebeklerin %20-40’ında belirgin nörolojik sekeller ve gelişme geriliği oluşmaktadır.[2]

Perinatal asfiksiden geçip HİE tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar olarak evrelemesi yapılmakta ve hafif evre (evre 1) HİE olan hastalara destek tedavisi, orta (evre 2) ve ağır evre (evre 3) olan hastalara ise hipotermi tedavisi uygulanmaktadır. Günümüzde hipotermi tedavisi orta/ağır evre HİE hastalarında yararı kanıtlanmış tek tedavidir. Diğer yandan hafif evre HİE hastalarının %11-40’ında da bazal ganglia ve talamusta daha çok olmak üzere beyin hasarı bildirilmiştir.[3] Bu nedenle hafif evre HİE hastalarının da hipotermi tedavisinden yarar görüp görmeyeceği konusunda tartışmalar vardır.

Hipotermi tedavisine postnatal ilk 6 saatte başlanmış olmalıdır. Tedavinin başarı şansı erken tedavi başlanan hastalarda daha yüksektir.[4] İlk 3 saatte hipotermi tedavisi başlanan hastaların prognozunun, 3-6 saat arasında tedavi başlanan hastaların prognozuna göre daha iyi olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır.[5] Bu durumda perinatal asfiksiden geçen ve HİE gelişme riski olan hastaların erken tanınması çok önemlidir. Ancak bu hastaların erken tanınması, evrelerine göre ayrılabilmesi için güvenilir ve spesifik belirteçler yoktur. Ayrıca hafif evre HİE gibi başlayan ancak saatler içinde kötüleşip

orta/ağır HİE'ye ilerleyen hastalar da olabilmekte ve hipotermi başlanması için önemli olan ilk 6 saatlik süre bu hastalarda kaçırılabilir. Bu nedenle perinatal asfiksi hastalarının zamanında tanınması ve özellikle de hafif evre HİE hastalarıyla orta/ağır HİE hastalarının zamanında ayırdedilebilmesi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde (GÜTF YDYBÜ) 2015-2019 yılları arasında perinatal asfiksi tanısı ile izlenmiş olan hastalar geriye dönük olarak değeriendirilmiş, hafif ve orta/ağır evre HİE geliştirenler olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların prenatal, natal, postnatal özellikleri, klinik durumları, laboratuvar ve uzun dönem sonuçlarının değeriendirilmesi yapılmıştır. Bu gruplar arasında erken tanıyı sağlayacak ayırt ettirici laboratuvar testleri araştırılmıştır. Gerek hafif evre HİE'li hastaların gerekse orta/ağır HİE'li hastaların uzun dönem nörogelişimsel değeriendirme tetkik sonuçları ile prognozları değeriendirilmiştir. Hafif evre HİE hastalarına da hipotermi tedavisi yapıp yapılmaması gerektiği araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Perinatal asfiksi, fetal veya neonatal dönemde prenatal, natal, postnatal faktörlerin etkisiyle oluşan, hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği bir durumdur. Asfiktik uyarı sonucunda birçok organ ve doku, özellikle merkezi sinir sistemi ön planda etkilenmekte ve oluşan hasar sonucu ortaya çıkan serebral zedelenmeye HİE adı verilmektedir.[5, 6]

### **2.2. Epidemiyoloji**

Perinatal asfiksi yenidoğan dönemindeki morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon bebek perinatal asfiksi nedeni ile kaybedilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyadaki yenidoğan ölümlerinin %11'i perinatal asfiksi nedeni ile olmaktadır.[7] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı verilere göre Türkiye'de 2017 yılında bebek ölümlerinin %49,8'i yenidoğan döneminde olmuştur, bu ölümlerin %10'u ise doğum asfiksisi ve travması nedeni ile olmuştur.

Perinatal asfiksi sıklığı 1000 canlı doğumda; Wu YW ve arkadaşlarının Kaliforniya'da 10 yıllık sürede yaptıkları retrospektif bir çalışmada 4,5 [8], Chandra ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı bir çalışmada 36,3 [9], İsviçre'de 2004-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada 5-8 arasında [10], Stamatios Giannakis ve arkadaşlarının 2017'de Almanya'da yaptığı çalışmada 0,89-2,1 [11],

Gebregziabher ve arkadaşlarının 2019 yılında Etiyopya’da yaptığı bir çalışmada 18 [12] saptanmıştır.

Ülkemizde perinatal asfiksi insidansına ait çalışma sayısı azdır. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun 2008 yılında yayınladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı ile incelenmiş, sıklık 1000 canlı doğumda 2,6, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar içinde 1000 canlı doğumda 12 olarak saptanmıştır.[13]

Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı 2009 yılında yayınlanan bir çalışmasında Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesinde doğan bebeklerde HİE sıklığı 1000 canlı doğumda 15, yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen hastalar içinde ise 35 olarak saptanmıştır.[14]

Bilgin ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan çalışmasında HİE sıklığı yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen hastalar içinde 1000 canlı doğumda 61 olarak saptanmıştır.[6]

Türk Neonatoloji Derneği ülkemizdeki HİE sıklığını belirlemek amacıyla geniş çaplı merkezlerin katılımıyla yeni bir HİE çalışması planlamıştır.

### **2.3. Etiyoloji**

Perinatal asfiksi antepartum, intapartum, postpartum dönemde, maternal ve/veya fetal sebeplerle oluşabilir. Antepartum sebepler %20, intrapartum sebepler %70, postpartum sebepler ise %10 sorumlu kabul edilmektedir.[15] Tablo 1’de perinatal asfiksi risk faktörleri özetlenmiştir.

**Tablo 1. Perinatal Asfiksi Risk Faktörleri**

|                    | <b>Maternal Risk Faktörleri</b>                                                                                                                                                                   | <b>Fetal/Neonatal Risk Faktörleri</b>                                                                                                                                                  |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antepartum</b>  | Endokrin hastalıklar<br>Hipertansiyon<br>Epilepsi<br>Preeklampsi<br>Madde bağımlılığı<br>İlaç kullanımı<br>Maternal kanama<br>Derin anemi<br>İleri anne yaşı<br>Multiparite<br>Ağır enfeksiyonlar | Çoğul gebelik<br>Postmatürite<br>Prematürite<br>İntrauterin gelişme geriliği<br>Konjenital anomaliler<br>Fetal enfeksiyonlar<br>Fetal anemi<br>Fetal disritmi                          |
| <b>İntrapartum</b> | Ablasyo plasenta<br>Plasenta previa<br>Kord prolapsusu<br>Kord düğümlenmesi<br>Kord basısı<br>Umbilikal damar anomalileri<br>Anneye aşırı sedatif verilmesi                                       | Prezentasyon bozuklukları<br>Sezaryen ile doğum<br>Vakum, forseps kullanımı<br>Erken membran rüptürü<br>Mekonyumlu amniyon mayı<br>Uzamış travay<br>İndüksiyonlu doğum                 |
| <b>Postpartum</b>  |                                                                                                                                                                                                   | Ağır pulmoner hastalık<br>Konjenital kalp hastalıkları<br>Sepsis/şok<br>Ağır konjenital anomaliler<br>Nöromusküler hastalıklar<br>Prematürite<br>Kardiyovasküler kollaps<br>Ağır anemi |

Hipoksik iskemik ensefalopatiye en sık sebep olan antepartum faktörler arasında maternal diyabet, preeklampsi/eklampsi, plasental vaskülopati, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), çoğul gebelik yer alır.

Diyabetik annelerin bebeklerinin %27'sinde perinatal asfiksi görülmüş ve perinatal asfiksi oluşumu diyabetik vaskülopati (nefropati) ve plasental vasküler yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.[16]

Kuzey Amerika'daki Vermont Oxford veritabanı kayıtlarına göre HİE hastalarının %16'sında intrauterin büyüme geriliği saptanmıştır. Fetal ve neonatal hayvanlarda yapılan çalışmalar, İUBG'si olanlarda neonatal HİE sebebinin sadece plasental yetmezlik değil, aynı zamanda kalp, karaciğer yetmezliği, beyindeki glikoz rezervlerinin azalması da olduğunu göstermiştir.[17]

Maternal hipotiroidi HİE için risk faktörü olarak görülen fakat patogenezi tam olarak aydınlatılamayan faktörlerdendir. Prospektif bir çalışmada, maternal hipotiroidi olan yenidoğanlarda, HİE için 10 kata kadar yüksek bir risk bulunmuştur.[18] Maternal ilaç kullanımı da neonatal ensefalopatiye sebep olabilir veya neonatal ensefalopatiyi taklit eden anormal nörolojik belirtiler gösterebilir.

İntrapartum sebepler neonatal HİE'nin en sık sebeplerini oluşturur. En sık sebep olan intrapartum olaylar arasında plasenta previa, kord prolapsusu ve transvers geliş nedeniyle uzun süren doğum, forceps gibi müdahale gerektiren zor doğum bulunur. İkibinoniki yılında Karin B. Nelson ve arkadaşları tarafından 36 ve üstü doğum haftasında olup, nöbet, stupor, koma, 3. dakika APGAR skorunun 5'den küçük olması, hipotermi tedavisi alma olmak üzere HİE için tanımlanan 5 kriterden birini ya da daha fazlasını karşılayan 4165 hasta incelenmiştir. %56 hastada intrapartum bir sebep olduğu görülmüştür. Hastaların %15'inde antenatal kanama (muhtemelen plasentanın erken ayrılması), uterus rüptürü veya kord prolapsusu gibi sentinel bir olay saptanmıştır. Hastaların yaklaşık yarısında kord kan gazında asidoz ve/veya fetal bradikardi görülmüştür. Annelerin %27'sinde

doğumda maternal ateş, %11'inde koryoamniyonit görülmüştür.[18] Bununla birlikte, koryoamniyonitin HİE'deki rolü tartışmalıdır.[19]

Postpartum sebepler arasında persistan fetal dolaşım, ağır anemi ve nöromusküler hastalıklar bulunur. Bu postpartum sebepler HİE vakalarının yaklaşık % 5-10'unu oluşturur.[20]

#### **2.4. Nöropatoloji**

Hipoksik iskemik beyin hasarında nörolojik problem olarak en çok spastisite olmak üzere motor defisit, koreoateteoz, distoni, ataksi, nöbetin ve/veya kognitive defisitlerin eşlik ettiği serebral palsy görülür. Asfiksiye bağlı nöronal hasar sonrası ortaya çıkacak nöropatolojik özellikler yenidoğanın gestasyonel yaşı ile yakından ilişkilidir. Gestasyon yaşı 36 hafta ve üzerinde olanlarda serebral korteks ve subkortikal gri madde etkilenirken; gestasyon yaşı 36 haftadan küçük olanlarda periventriküler beyaz madde yapılarındaki etkiler daha belirgindir.[21] HİE'de görülen major nöropatolojik lezyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. HİE'de Görülen Nöropatolojik Değişiklikler**

---

#### **HİE'de görülen major nöropatolojik değişiklikler**

---

Selektif nöronal nekroz

Parasagittal serebral hasar

Periventriküler lökomalazi

Fokal ve multifokal iskemik serebral nekroz - inme

---

## 2.5. Patofizyoloji

Perinatal asfiksida peripartum dönemde dokulara oksijen sunumunda azalma (hipoksemi) ve kan akımında azalma (iskemi) esas sorundur. Hipoksemi, hiperkarbi, asidoz, hipoglisemi ve ardından oluşan reperfüzyon ile beyin hasarı meydana gelir. Ayrıca yenidoğan beyninin otoregülatör mekanizmasının olgunlaşmamış olması ve normal yenidoğan serebral kan basıncının alt sınıra yakın olması da yenidoğanın kan basıncı düşüklüklerinden daha kolay etkilenmesine sebep olmaktadır.[16]

Normalde serebral kan akımı azaldığında serebral vasküler direnç düşer, kardiyak output tekrar düzenlenerek serebral kan akımı artırılmaya çalışılır (%30-170 oranında), sistemik hipertansiyon gelişir.[21] Küçük serebral kan damarları hızla dilate edilerek serebral kan akımı korunur. Sistemik kan basıncındaki değişmelere rağmen serebral kan akımının sabit tutulmaya çalışılmasına otoregülasyon denir.[22] Büyük serebral kan damarları otoregülasyonda arteriollerden daha çok önemlidir. Hipoksiden sonra saatler içerisinde otoregülasyon mekanizmalarının bozulduğu bilinmektedir. Otoregülasyon mekanizması sağlamken bile şiddetli hipotansiyonun serebral iskemiye sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Uzun yıllar önce 30 bebekte serebral lezyonların karakteristik anatomisini tanımlayan Meyer, hastalığı sistemik hipotansiyon hasarı ile ilişkilendirmiştir. Bu watershed konsepti, bir alana su sağlayan bir sulama sistemi benzetmesine dayanmaktadır. Meyer serebral kan basıncı düştüğünde uçta kalan yerlerin kan basıncı düşüklüğünden daha çok etkilendiğini göstermiştir.[23]

Hipoksik hücre ölümüne yol açan metabolik faktörler anaerobik glikolitik yolun devreye girmesi, enerji gereksiniminde artış, laktat birikimi, mitokondriyal disfonksiyon, hücreye fazla kalsiyum akışı, nitrik oksit sentezi, serbest radikal oluşumu ve antioksidan metabolizmasının yetersizliğidir.

### **Eksitatör (glutamat) reseptörlerinin hipoksik iskemik ensefalopatideki önemi**

Eksitotoksisite hipoksik iskemik ensefalopatide önemli bir hasar mekanizmasıdır. Glutamat beyindeki dominant eksitatör aminoasit nörotransmitterdir. Çoğu nöron ve glia glutamat reseptörlerine sahiptir.[24] Glutamat görme, işitme, somatosensoriyel fonksiyon, öğrenme ve hafıza gibi birçok fonksiyona aracılık eder.[25] Postsinaptik membran içinde iyonotropik ve metabotropik olmak üzere 2 çeşit glutamat reseptörü vardır. İyonotropik reseptörler de kendi içinde N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kainik asit reseptörleri olmak üzere 3'e ayrılır. İyonotropik reseptörler eksitatör etki yaparken, metabotropik reseptörler hem eksitatör hem de inhibitör etki yapar. Glutamatın oluşturduğu nörotoksisite için 2 yolak bildirilmiştir; eksitotoksik yolak ve oksidatif yolak. Eksitotoksik yolaktaki etkiler NMDA reseptörünün aktivasyonuna bağlı olarak kalsiyum iyonunun zararlı olarak yüksek konsantrasyonda hücre içine girişine yol açar.[26] NMDA reseptör kanalı dinlenme sırasında magnezyum tarafından bloke edilir.[27] Oksidatif yolak ise glutamat-sistin antiport sistemini bozar, glutatyon seviyelerini azaltır ve nörotoksik olan aşırı reaktif oksijen oluşumuna yol açar. Hücre içi kalsiyumun aşırı artışı ATPaz, fosfolipazlar, proteazlar, endonükleazlar gibi birçok enzimi aktive eder. Bu da geri dönüşümsüz nöronal hasara yol açabilir.

Serbest oksijen radikalleri de glutamat geri alınımını inhibe ederek glutamatın hücre dışında artışına sebep olur. Ayrıca NMDA reseptör aktivasyonu yaparak süperoksit salınımına, hücre içi kalsiyumun daha çok artmasına ve nitrik oksit oluşumuna sebep olabilir.[16, 27, 28]

Glutamat reseptörlerinin, özellikle NMDA ve AMPA tiplerinin bölgesel dağılımı nöronal hasarın en önemli belirleyicisidir. İn vivo olarak hipoksik iskemik nöronal hasarın anatomisi, glutamat sinapslarının anatomisine benzer ve hasarın yeri, derecesi glutamat reseptörlerinin yoğunluğu ile ilişkilidir. Glutamat reseptörlerinin bölgesel olarak bazal gangliyonlarda ve talamusta daha çok olduğu, hipoksik iskemik hasarda ilk olarak hem deneysel modellerde hem de insanda buraların daha çok etkilendiği bilinmektedir. Perinatal asfiksi modellerinde bu reseptörlerde ve hücre dışında glutamatın arttığı, NMDA reseptör kanalı kompleksi ve NMDA dışı reseptörlerin, özellikle kalsiyum geçirgen AMPA reseptörlerinin blokerlerinin uygulanmasıyla hasarın önlenildiği gösterilmiştir. NMDA reseptörlerini veya kanallarını bloke eden ilaçlar, örneğin dizosilpin (MK-801), deksrometorfan, ketamin veya magnezyum hipoksik iskemik hasarı azaltmaktadır.[29-31]

AMPA antagonist ilaçlarının perinatal dönemde hipoksik-iskemik nöronal hasara karşı, NMDA antagonistleri kadar koruyucu olmadığı görülmekle birlikte, AMPA antagonisti topiramatinin farelerde hipotermi ile kombine olarak kullanıldığında hipoksik iskemik hasarda koruyucu olduğu gösterilmiştir.[32] NMDA reseptörlerinin uzun süreli blokajının ise hücre kültüründe ve hayvan modellerinde apoptoza neden olduğu gözlenmiştir.[33]

## **Hipoksik İskemik Hasarla İlişkili Faktörler**

Perinatal asfiksidede hipoksik iskemik olayın zamanı ve şiddeti çok önemlidir. Fakat maalesef hipoksik iskemik travmaların zamanlamasını ve süresini tam olarak belirlemek mümkün değildir. Travmaların büyük çoğunluğunun geç intrauterin ve intrapartum dönemde ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu konuda şimdilik en çok manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilgi vermektedir.[16]

Yapılan çalışmalar geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyon ya da inflamasyonun hipoksik iskemik travmaların potansiyelini artırdığını göstermektedir. Böylece tek başına hasarlanmaya neden olacak kadar şiddetli olmayan hipoksik iskemik travmalar enfeksiyonu ya da inflamasyonu olan hastalarda ciddi hasara sebep olabilir.[34]

## **2.6. Klinik**

Hipoksik iskemik ensefalopatinin klinik bulgularının tanınması erken tedavi başlanması ve prognoz açısından çok önemlidir. Fetal hipoksi olan hastalarda intrauterin büyüme geriliği görülebilir. Kalp hızı yavaşlayabilir, düzensiz olabilir. Postnatal ilk saatlerde genellikle iki serebral hemisferi birden ilgilendiren bulgular daha sık görülmektedir.[35] Ağır derecede etkilenen hastada stupor veya koma görülmesi sıktır. Periyodik solunum veya apne, hipoventilasyon gibi diğer solunum düzensizlikleri eşlik edebilir. Işık refleksi ve okülomotor refleks genellikle normaldir. Hafif etkilenen hastalarda hipertoni, ağır etkilenen hastalarda ise hipotoni daha sık görülmektedir. Nöbetler görülebilir, fakat

nöbetlerin tanınması zordur.[36] Postnatal 6-12 saatte HİE hastalarının %50-60'ında nöbet gelişir. Huzursuzluk, beslenme problemleri görülebilir.[16]

Hipoksik iskemik ensefalopatisi olan hastaların postnatal 12 ile 24 saat arasında genellikle bilinç düzeyi değişkendir. Ağır evre olan hastalarda stupor veya koma görülürken, hafif evre olan hastalar hiperalert olarak tanımlanır. Ancak bu süre içinde hafif HİE orta HİE'ye, orta HİE ağır HİE'ye ilerleyebilir. Yine bu dönemde apneler hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür.[37] Hastaların yaklaşık %25'inde nöbetle karışan jitteriness görülür. Ayrıca term hastalarda simetrik proksimal kas güçsüzlüğü de görülebilir.

Yirmidört ile 72 saat arasında, ağır evre olan hastaların kliniği genellikle daha da kötüleşir ve derin stupor veya koma ortaya çıkabilir. Solunum yetmezliği, okülomotor refleks gibi beyin sapı reflekslerinde bozulma, nöbetlerde belirgin artma görülebilir. Kafa içi basınç artışı bulguları ortaya çıkabilir. Hafif evre HİE'li hastalarda bu süreçte iyiye gidiş izlenir.

Yetmişiki saatten daha uzun süre hayatta kalan hastalar genellikle birkaç gün ile birkaç hafta içinde iyileşir. Ancak orta/ağır HİE'den geçenlerde beslenme bozuklukları, emme, yutma fonksiyonlarında bozukluk, dil gelişiminde bozukluk, kas gücü kaybı, hipertoni ya da hipotoni gibi nörolojik defisitler kalabilir.[16]

Hastaların klinik bulgularının, evrelerinin, nöroprotektif tedaviye uygunluklarının değerlendirilebilmesi, çalışmaların standardizasyonu ve prognozun tayini için standart bir muayene skorunun önemi açıktır. Bu yüzden çeşitli puanlama ve skorelama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorelama sistemlerinin

ilki 21 term bebeğin postnatal ilk birkaç hafta seri muayenelerine dayanan Sarnat tarafından geliştirilen sistemdir.[38] Bu skarlama sisteminde hastalar 3 evreye ayrılmış, ayrılırken muayene ve elektroensefalogramdan (EEG) yararlanılmıştır. Bu sınıflandırmadan EEG şartı çıkarılarak bugün kullanılan, kullanımı daha basit olan Modifiye Sarnat Sınıflandırması oluşturulmuştur. Modifiye Sarnat Sınıflandırması Tablo 3’te verilmiştir.

**Tablo 3. Modifiye Sarnat Skrlamasına Göre HİE**

| <b>Bulgu</b>                    | <b>Hafif</b> | <b>Orta</b> | <b>Ağır</b>   |
|---------------------------------|--------------|-------------|---------------|
| <b>Bilinç düzeyi</b>            | Hiperalert   | Letarjik    | Stupor, koma  |
| <b>Kas tonusu</b>               | Normal       | Hipotonik   | Flask         |
| <b>Postür</b>                   | Normal       | Fleksiyon   | Deserebre     |
| <b>Tendon refleksler/klonus</b> | Hiperaktif   | Hiperaktif  | Alınamaz      |
| <b>Miyoklonus</b>               | Var          | Var         | Yok           |
| <b>Moro refleksi</b>            | Canlı        | Zayıf       | Alınamaz      |
| <b>Pupil</b>                    | Midriyatik   | Miyotik     | Anizokorik    |
| <b>Nöbetler</b>                 | Yok          | Sık         | Deserebrasyon |

[38, 39] Ensefalopati: 6 kriterden en az 3’ünün mevcut olması  
Hafif evre: Hafif sütunundaki semptomların daha çok olması  
Orta evre: Orta sütunundaki semptomların daha çok olması  
Ağır evre: Ağır sütunundaki semptomların daha çok olması  
Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 güncellemesinden alınmıştır.

Hipoksik iskemik ensefalopati evrelemesi için kullanılan diğer bir skarlama sistemi 1997’de geliştirilen Thompson Ensefalopati Skoru’dur.[40] Bu skarlama sistemi kolay uygulanabilmekte ve EEG gerektirmemektedir. Thompson skarlama sistemi Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4. Thompson Skorlama Sistemi**

| <b>Bulgu</b>    | <b>0 Puan</b> | <b>1 Puan</b>    | <b>2 Puan</b>          | <b>3 Puan</b> |
|-----------------|---------------|------------------|------------------------|---------------|
| <b>Tonus</b>    | Normal        | Hipertonik       | Hipotonik              | Flask         |
| <b>Bilinç</b>   | Normal        | Hiperalert       | Letarjik               | Koma          |
| <b>Nöbet</b>    | Yok           | < 3/gün          | >2/gün                 |               |
| <b>Postür</b>   | Normal        | Yumruk, çevirme  | Güçlü distal fleksiyon | Deserebre     |
| <b>Moro</b>     | Normal        | Parsiyel         | Parsiyel               | Yok           |
| <b>İç çekme</b> | Normal        | Zayıf            | Zayıf                  | Yok           |
| <b>Emme</b>     | Normal        | Zayıf            | Yok/ısıрма             |               |
| <b>Solunum</b>  | Normal        | Hiperventilasyon | Kısa apne              | Apne          |
| <b>Fontanel</b> | Normal        | Gergin           | Bombe                  |               |

[41] 7 puan ve üstü alan hastalar orta/ağır evre olarak değerlendirilmektedir.

Diğer bir skorlama sistemi Kuzey Amerika’da geliştirilen NICHD Yenidoğan Ensefalopati Puanlama Sistemi’dir.[42] Bu puanlama sisteminin amacı postnatal ilk 6 saat içinde orta ve şiddetli ensefalopatili hastaları tanımlamaktır. Bu skorlama sistemi İberoamerican Neonatoloji Derneği’nin HİE Skoru (SIBEN) olarak 2016’da hafif ensefalopati grubu da eklenerek geliştirilmiştir. Bu skor sistemi daha çok Brezilya'daki klinik uygulamalarda kullanılmaktadır.

Perinatal asfiksi olan hastalarda iskemiye ve hipoksemiye sekonder sistemik bulgular ortaya çıkabilir. Ağır perinatal asfiksisi olan hastaların dahil edildiği iki çalışmadan derlenen bir veride hastaların yaklaşık %55’inde organ hasarı kanıtı görülmemiş, merkezi sinir sistemi tutulumu %62’sinde meydana gelmiştir. Hastaların %16’sında sadece sinir sisteminin tutulumu görülmüştür. Genel olarak sistemik organ tutulum sıklığı hepatik>pulmoner>renal>kardiyak olarak

saptanmıştır. Bir otopsi serisinde, sistemik organların etkilenmesi arasında en sık kardiyak tutulum görülmüştür.[40] Perinatal asfiksisinin sistemik tutulumu Tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5. Perinatal Asfiksisinin Sistemik Tutulumu**

| <b>Tutulan Sistem</b>          | <b>Tutulum şekli</b>                                                                                         |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Merkezi Sinir Sistemi</b>   | HİE, beyin kanaması, beyin ödemi, konvülziyonlar                                                             |
| <b>Solunum sistemi</b>         | Solunum başlamasında gecikme, respiratuvar distres sendromu, pulmoner hemoraji, mekonyum aspirasyon sendromu |
| <b>Kardiyovasküler Sistem</b>  | Kalp yetmezliği, persistan fetal dolaşım, şok, hipotansiyon, ritm bozukluğu                                  |
| <b>Genitoüriner Sistem</b>     | Kortikal/tübüler/medüller nekroz, akut böbrek yetmezliği, renal ven trombozu, oligüri                        |
| <b>Gastrointestinal Sistem</b> | Nekrotizan enterokolit, hepatik disfonksiyon                                                                 |
| <b>Hematolojik sistem</b>      | Dissemine intravasküler koagülasyon, trombositopeni, polisitemi, beyaz küre hücrelerinde sola kayma          |
| <b>Endokrin sistem</b>         | Uygunsuz ADH salınımı, adrenal hemoraji, adrenal yetmezlik, pankreatik yetmezlik, puberte bozuklukları       |
| <b>Metabolik etkiler</b>       | Metabolik asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi                                                      |

ADH= Antidiüretik hormon

## **2.7. Klinikopatolojik Korelasyon**

Hipoksik iskemik ensefalopatide farklı nöron grupları etkilenebileceğinden, klinik tutulumun durumuna göre değişken olabilir.

Bilinç bozuklukları bilateral serebral hemisferlerin veya talamus dahil olmak üzere üst beyin sapı ve diensefalondaki retiküler sistemin tutulmasına bağlanır. Nöbet gelişimi daha çok serebral kortikal hasarla ilişkilendirilmiştir.

Parasagittal serebral hasarın uzun süreli sekelleri, öncelikle proksimalde daha belirgin olan motor güçsüzlük ve bilişsel işlevle ilgilidir.[43, 44]

Koreoateteoz ve distoni muhtemelen bazal gangliyonların ve piramidal yolların bilateral tutulumu nedeni ile olmaktadır.

Hipotoni ile serebral palsi serebral kortikal tutulum ve/veya ön boynuz hücresi tutulumuyla ilgili olabilir. Elektrofizyolojik tetkikler (örneğin fibrilasyon saptanması) ve klinik veriler (hipotoni, derin tendon refleksi yokluğu ya da zayıflığı) özellikle ağır evre hastalarda ön boynuz hücresi tutulumu olduğunu destekler.[45]

Hipertoninin serebral korteks ve bazal gangliyon tutulumu nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

Hiperaktivite ve dikkat bozukluğu bazal gangliyon veya serebellumun tutulumu ile ilişkili olabilir.[46]

Entellektüel gerilik ön planda serebral kortikal hasar olmak üzere, talamus, serebellum, bazal ganglion tutulumu sonucudur. Motor defisit de kortikal tutulum nedeni ile olabilir.[47]

Okülomotor anormallikler öncelikle kranial sinir çekirdeklerinin (III, IV ve VI) tutulumu ile ilgilidir. Emme (V), yutma (IX ve X) ve dil hareketlerinin (XII) bozuklukları da kranial sinir tutulumu nedeni ile olmaktadır.

Ağır evre HİE hastalarında kortikal görme fonksiyonlarında bozulma meydana gelir ve bu hastaların yaklaşık %60'ında bilgisayarlı tomografide (BT) serebral kortikal atrofi bildirilmiştir.[48] MRG çalışmaları ile de bazal gangliyon, talamus lezyonları, serebral beyaz cevher lezyonlarının görme bozukluğu ile ilişkisi saptanmıştır.[49]

İşitme problemleri kohlear çekirdeklerin tutulumu nedeni ile olabilir.

Uygunsuz ADH sekresyonu nadirdir, hipotalamik tutulumla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Erken puberte hastaların %10'unda görülmektedir, muhtemelen hipotalamik tutulum ile ilgilidir.[50]

## **2.8.Tanı**

Perinatal asfiksini tanınmasında detaylı alınmış olan öykünün ve nörolojik muayenenin rolü çok büyüktür. Bunlarla birlikte laboratuvar testleri, MRG ve

USG gibi nörogörüntüleme yöntemleri, EEG, amplitüd integre ensefalografi (aEEG) gibi tetkikler kullanılmaktadır.

### **2.8.1.  yk **

Daha önce bahsedildiği gibi H E'nin etiyolojisinde prenatal, natal ve postnatal faktörler yer almaktadır. (Tablo 1) Bu nedenle H E riskini artıran maternal durumlar iyi sorgulanmalı, plasentada gaz değişimini veya fetal kan akışını bozabilecek uteroplakental yetmezlik gibi durumlar dikkatli değerlendirilmelidir. Doğum salonunda resusitasyon uygulanıp uygulanmadığı, annede enfeksiyon olup olmadığı da yine sorgulanması gereken durumlardır.

### **2.8.2. Nörolojik Muayene**

H E'ye eşlik edebilecek nörolojik bulguların tanınması, hastada hipoksik iskemik hasarın varlığı, yeri ve kapsamı hakkında kritik bilgiler sağlar. Nörolojik muayene esnasında standardizasyon için APGAR skoru, Modifiye Sarnat Skorlaması (Tablo 3), Thompson skorlaması (Tablo 4) kullanılmaktadır.

Postnatal ilk 6 saatte yapılan nörolojik muayene ileride bahsedilecek olan hipotermi tedavisi gibi nöroprotektif stratejiler için önemlidir. Ayrıca hastaların klinik durumları, evreleri saatler içerisinde değerisebilir. Biselele ve arkadaşları 21 H E tanılı hastayı incelemiş ve birinci saatte hastaların %70'inin Thompson  l eğinde 7'den daha fazla puan aldığını ama ilk 6 saat değerlendirildiğinde bu

puanın değiştiğini gözlemlemişlerdir.[51] Ek olarak hastaların düzenli ve sistematik nörolojik muayenesi prognozu tahmin etme açısından da değerlidir.

### **2.8.3. Laboratuvar Testleri**

Hipoksik iskemik ensefalopati olan hastalarda kord kan gazı parametrelerinin önemi büyüktür, ileride bahsedilecek olan tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır. Ek olarak klinik duruma göre seri arteriyal veya kapiller kan gazı değerlendirmeleri yapılmaktadır.

Tam kan sayımı olası enfeksiyon, trombositopeni ve anemiye değerlendirmek için yapılmaktadır. Ayrıca hipoksinin çekirdekli kırmızı küre hücrelerinin (NRBC) sayısını artırdığı ileri sürölmektedir. Bir çalışmada hem NRBC sayısı, hem de NRBC sayısının 100 beyaz küre hücresi sayısına oranının postnatal 12 saat içinde nöbet geçiren HİE hastalarında arttığı, hatta bu hastaların sonrasında ağır evre HİE olduğu gösterilmiştir. [52]

Kan şekeri bozuklukları HİE'ye sık eşlik ettiğinden kan glukozu bakılmaktadır. Ayrıca böbrek fonksiyon testleri, kan ürik asit düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ve tam idrar tetkiki değerlendirilmektedir.

Böbrek perinatal asfikside sıklıkla tutulan organlardandır. Kan üre azotunun ve serum kreatinin değerinin artışı böbrek hasarını göstermede en sık kullanılan belirteçlerdir. Bunun yanında, doğumda biyokimyanın annenin biyokimyasını yansıttığı bilinmektedir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada idrar beta 2

mikroglobulinin perinatal asfiksi olan hastalarda APGAR skoru ve Sarnat evreleri ile ilişkisi saptanmıştır. Sistatin C’de tüm çekirdekli hücrelerde olan, glomerülden süzülen ve plasentayı geçmeyen bir moleküldür. İdrar sistatin C düzeyinin perinatal asfikside böbrek hasarını göstermede faydalı olabileceği saptanmıştır.[53, 54]

Hipoksiye ikincil gelişebilecek yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğunu tanımlamak için protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), d dimer, fibrinojen gibi koagülasyon parametrelerine, kas ve yumuşak doku etkilenmesi için kreatinin kinaz (CK), ek olarak kardiyak etkilenme için kreatinin fosfokinaz (CKMB) ve troponin bakılmaktadır.

Sepsisi dışlamak için bakteriyel ve gerekli görülürse viral kültürler alınabilir.

Glial Fibriller Asidik Protein ve Ubiquitin Karboksil Terminal Hidrolaz L1 nöron ve astrositlerde bulunan, nöronal hasardan sonra artan biyobelirteçlerdir. Chalac ve arkadaşları HİE hastalarında kord kan örneğinde bu belirteçlerin arttığını saptamışlardır.[55] Bir diğer nöronal hasar göstergesi protein S 100-B dir. Protein S 100-B esas olarak astroglial hücrelerde sentezlenir ve bu hücrelerin hasarı ile artar. Nöron spesifik enolaz (NSE) da santral ve periferel sinir sisteminde bulunur, beyin hasarı ile düzeyi artar.[56, 57] İnterlökin 6 (IL-6) beyin hasarında artan ama beyin hasarına spesifik olmayan bir belirteçtir. Kreatinin kinaz BB astrosit ve nöronlarda bulunan, HİE de artan, hatta HİE orta/ağır evrede hafif evreye göre daha çok artan biyomarkerdir. [58]

Literatürde serebral laktat, glutamat, aspartat, ürik asit, hipoksantin, nitrik oksit, İL- 6, İL-10, NSE, protein S 100, GFAP, eritropoetin, nerve growth faktör gibi parametreler araştırılmıştır ve bazıları HİE tanısı, hipoksik iskemik travmanın şiddetinin ölçüsü, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, tedavi seçimi ve prognoz tahmini için önemli olabilir. Ancak henüz hiçbirisi kesin olarak kullanılabilir durumda değildir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **2.8.4. Lomber Ponksiyon (LP)**

Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı için rutin LP önerilmemektedir. Fakat HİE tanısı kesin değilse menenjit gibi intrakranial patolojiler HİE'yi taklit edebileceği için LP yapılabilir.

#### **2.8.5. EEG/aEEG**

Elektorencefalografi HİE hastalarında nöbetlerin varlığı, nöbetle karışabilecek diğer durumların ayrımı, ensefalopatinin ciddiyeti, lezyonun lokalizasyonu, hastalığın tedaviye cevabı ve prognozu hakkında değerli bilgiler sağlar. Yirmidört yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada 61 nöbet görülmüş, bu nöbetlerin sadece %20'si klonik, %8'i tonik gibi kolay tanınabilen nöbetlerken, %55'inin orolingual, oküler, otonomik bulgu şeklinde tanınması zor olan nöbetlerden oluştuğu gösterilmiştir.[59] Yüksek riskli yenidoğanların dahil edildiği bir diğer çalışmada 177 noniktal olayın %78'inin klinik olarak nöbet sanıldığı saptanmıştır.[60]

aEEG yenidoğanda elektriksel aktivitenin sürekli izlenmesi için yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir ve ensefalopatik yenidoğanın değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir.[61, 62] Avantajı yorumlamak için özel bir uzmanlığa gerek olmaması ve uzun süreli kayıt yapılabilmesidir. İlk 6 saatte aEEG'nin prognostik önemi nörolojik muayeneden biraz daha üstündür, aEEG ve nörolojik muayenenin kombinasyonu ise % 94 spesifiteye sahiptir.[63] Postnatal ilk 6 saatte anormal bir aEEG'nin pozitif prediktif değeri yaklaşık %60'dır, hipotermi tedavisi aEEG'yi ve prognostik önemini bir miktar etkiler.[64]

Hipoksik iskemik ensefalopatide genellikle EEG'de görülen ilk değişiklik voltaj supresyonu ve delta ile teta dalga frekanslarında yavaşlamadır. Sonrasında periyodik patern ve/veya multifokal ya da fokal keskin dalgalar ortaya çıkar. Daha sonra burst supresyon ve daha çok voltaj supresyonu ortaya çıkar. En son olarak izoelektrik hat oluşur.

Hipoksik iskemik ensefalopatide aEEG'deki paternler Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. HİE'de aEEG Paternleri**

| <b>Hipoksik iskemik ensefalopatide aEEG</b>                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Sürekli normal voltaj: Alt amplitüdün yaklaşık 7-10 $\mu$ V ve üst amplitüdün 10-25 $\mu$ V olduğu sürekli aktivite                                   |
| 2. Sürekli olmayan normal voltaj: Alt amplitüdün her zaman 5 $\mu$ V altında ve üst amplitüdün 10 $\mu$ V üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivite |
| 3. Burst supresyon: Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 (2) $\mu$ V ve >25 $\mu$ V amplitüdlü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin                    |
| 4. Sürekli aşırı düşük voltaj: Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5 $\mu$ V civarında veya altında)                                        |
| 5. Aktivitenin olmadığı, düz çizgi: 5 $\mu$ V altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)                                                                  |

## **2.8.6. Nörogörüntüleme**

### **2.8.6.1. Kraniyal Ultrason**

Kraniyal ultrason hasta başında kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilen olması nedeni ile yenidoğan yoğunbakımlarında en çok kullanılan kraniyal görüntüleme yöntemidir. Kraniyal USG ile parankimal kanama, ventriküler boyut, major kraniyal malformasyonlar, parankimal kistik lezyonlar konusunda fikir sahibi olunabilmektedir. Ultrason ile bazal gangliyon ekojenitesi değerlendirilebilir fakat ultrasonun derin beyaz cevher hasarları, küçük ve ince lezyonları saptamada maalesef güvenilirliği azdır.

### **2.8.6.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi akut kraniyal kanama ve kemik anormalliklerinin tespitinde önemlidir. Serebral korteks ve beyaz cevher değerlendirilmesinde MRG BT'den daha yararlıdır. Ayrıca BT'deki radyasyonun gelişmekte olan yenidoğan beynine zararı açıktır. O yüzden BT'nin kullanımı epidural kanama, hastanın instabil olması nedeni ile daha kısa sürede görüntüleme gerektiren hastalarla sınırlıdır.

### **2.8.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik Rezonans Görüntüleme hem yenidoğan döneminde HİE'deki lezyonların tanınmasında hem de bu hastaların takibinde diğer kraniyal

görüntülemelerden oldukça üstündür. Hipoksik iskemik ensefalopatide görülen MRG bulguları Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7. HİE’de MRG Bulguları**

| <b>Hipoksik iskemik ensefalopatide görülen MRG bulguları</b>              |
|---------------------------------------------------------------------------|
| Konvansiyonel MR bulguları                                                |
| Serebral kortikal beyaz ve gri cevherde diferansiyon kaybı                |
| Serebral kortikal yapılarda sinyal artışı                                 |
| Bazal ganglia/talamusta sinyal artışı                                     |
| Parasagittal serebral korteks ve subkortikal beyaz cevherde sinyal artışı |
| Periventriküler beyaz cevherde artmış ya da azalmış sinyal                |
| İnternal kapsülün posterior limbinde azalmış sinyal                       |
| Serebral vasküler dağılımda azalmış sinyal                                |
| Difüzyon ağırlıklı MRG bulguları                                          |
| Hasarlı alanda azalmış difüzyon                                           |

Genel olarak, HİE’de MRG’lerin yaklaşık %15-30’u normaldir. Bazal gangliyon ve talamustaki lezyonlar hastaların yaklaşık % 40-80’inde bulunur, buradaki lezyonlar sıklıkla mikroskobik boyutta olduğundan, bazı tutulumlar MRG tarafından tespit edilemeyebilir. Parasagittal beyaz cevher ve korteks anormallikleri hastaların yaklaşık %40-60’ında bulunur. Bazal gangliyonların ve beyin sapının birlikte tutulumu hastaların yaklaşık %10-20’sinde bulunur.

Bazı hastalarda ilk gün lezyonlar daha hafif olabilir ya da MRG’de görülemeyecek kadar küçük olabilir. Yedi-sekiz günden sonra ise muhtemelen

anjiogenezin etkisi ile psödonormal olarak görünebilir. O yüzden ideal olan 3-7. günlerde konvansiyonel ve difüzyon MRG (DWI) çekilmesidir.

MRG'nin en önemli dezavantajı uygulama için uzun sayılabilecek bir zamana ihtiyaç olması, çok az sayıda ünite dışında yenidoğan servislerinde uygulanamıyor olmasıdır.

#### **2.8.6.4. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve Difüzyon Tensor Görüntüleme**

Beyindeki su difüzyonun miktarını ve yönünü gösterir. Difüzyonun azalması hipoksik iskemik hasarın erken tanısında en yüksek duyarlılığa sahiptir, ancak ilk 24 saatte hasarın gerçek boyutunu yansıtamayabilir. HİE tanılı yenidoğanlarda yapılan birçok çalışma DWI'nın konvansiyonel MRG'ye karşı üstün hassasiyetini göstermiştir.[65]

#### **2.8.6.5. Manyetik Rezonans Spektroskopi**

Hipoksik iskemik ensefalopati olan hastalarda enerji metabolizmasını değerlendirmek amaçlı MR Spect kullanılabilir fakat hem çekimi zor hem de pahalı bir tetkik olduğundan sık tercih edilmemektedir. Proton MR spektroskopisi fosfor MR spektroskopisine göre daha yaygın kullanılmaktadır.

#### **2.8.6.5.1. Fosfor MR Spektroskopisi**

Doğumdan hemen sonra fosfor MR spektroskopisi bulguları genellikle normaldir, genellikle 24-72 saat arasında fosfokreatinin konsantrasyonlarında azalma ortaya çıkar. İzleyen haftalarda normale dönebileceği gibi, serebral doku kaybı olduğunda konsantrasyonda azalma devam edebilir.

#### **2.8.6.5.2. Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi**

Hipoksik iskemik travmadan birkaç saat sonra genellikle serebral laktat artar, N-asetil aspartat ise azalır. Serebral laktatın N-asetil aspartat (NAA), kreatin veya koline oranı da artar. İlk saatlerde bu artışın proton MR Spektroskopisinde gösterilmesi DWI'dan daha güvenilir bir göstergedir.[66] Fakat sensitivite ve spesifite konusunda daha çok veriye ihtiyaç vardır.

#### **2.8.7. Uyarılmış Potansiyeller**

Uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (BAER), görsel uyarılmış potansiyeller ve somatosensör uyarılmış sensörler perinatal asfiksini tanı, tedavi ve izleminde kullanılmaktadır. Anoksik beyin hasarı olan hastaların BAER'lerinde en sık görülen anormallik son kısım amplitüd cevabının ve interpeak latansının azalmasıdır. Neonatal dönemdeki inatçı defisitler beyin hasarı ile doğru orantılıdır.[67]

**Sonuç olarak;** hipoksik iskemik ensefalopatinin tanısı için Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından yayınlanan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu tanı kriterleri Tablo 8’de verilmiştir.[68]

**Tablo 8. HİE Tanı Kriterleri**

---

Aşağıdaki bulguların/akut olayların eşlik etmesi;

- APGAR skoru 5. ve 10. dakikada <5 olması
- Fetal umbilikal arter kan gazında pH<7 veya BE< -12 mmol/L olması
- MRI veya MRS’da HİE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi
- Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması

---

Akut peripartum-intrapartum olayın eşlik etmesi;

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

---

Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi

## 2.9. Tedavi

Hipoksik iskemik ensefalopati hastalarında nörolojik sistem yanında solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ile karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları da oldukça sıktır.[69] HİE hastası yönetiminde peripartum olayların tanınması ve HİE’den korunma, tüm sistemlerin stabilizasyonu, nöbetlerin kontrolü, nöroprotektif tedavinin başlaması ve sürdürülmesi ile diğer nöroprotektif tedaviler açısından hastanın değerlendirilmesi gereklidir.

### **2.9.1. Peripartum Hipoksik İskemik Ensefalopatiden Korunma**

Her hastalıkta olduğu gibi HİE’de de korunma esas önemli durumdur. Bu yüzden yüksek riskli gebeliğin tanınması ilk amaç olmalıdır. İyi fetal takip yapılmalı, doğumun şekline doğru karar verilmelidir.

### **2.9.2. Hipoksik İskemik Hastalığın Tanınması**

Hipoksik iskemik ensefalopatinin tanınması için kord kan gazı örnekleme, postnatal 1. saat içinde hasta kan gazının değerlendirilmesi, hastanın sistematik ve seri şekilde muayenesi, muayene esnasında standardize edilmiş skrolama sistemlerinin kullanılması, nöroprotektif tedavi ihtiyacı hakkında klinik bir karar verilinceye kadar hipertermiden kaçınılması, aEEG gibi bir elektrofizyolojik tetkikle serebral aktivitenin değerlendirilmesi gereklidir.

### **2.9.3. Destekleyici Tedavi**

#### **2.9.3.1. Yeterli Ventilasyonun Sağlanması**

Hipoksik iskemik ensefalopatisi olan hastalarda serum ya da kapiller kan gazı, saturasyon probu, end-tidal karbondioksit, transkutanöz ölçüm gibi yöntemlerle oksijen ve karbondioksit düzeyinin takip edilmesi gereklidir.

Hipoksemiden kaçınma destek tedavisindeki en önemli basamaktır. Serebrovasküler otheregülasyonu bozulmaması için oksijenizasyonun tam olması gereklidir. Hipokseminin diğeri bir sonucu pulmoner hipertansiyondur. Hiperoksi

ise serebral vazokonstriksiyona, serebral kan akımının azalmasına ve oksidatif stresin artmasına, bu da hipoksik iskemik hasarın artmasına sebep olabilir.

Parsiyel karbondioksit basıncındaki ( $pCO_2$ ) artışlar hücre içi asidozu artırması ve serebral otonöregülasyonu bozması açısından tehlikelidir. Düşük olması durumunda ise serebral kan damarlarında konstrikasyon meydana gelir ve serebral kan akımı azalır. Bu yüzden  $pCO_2$ 'nin optimum seviyelerde tutulması nörogelişimsel sonucun daha iyi olmasını sağlar.

#### **2.9.3.2. Yeterli Perfüzyonun Sağlanması**

Gestasyonel yaşa ve doğum ağırlığına göre normal ortalama arteriyel basıncının korunması gereklidir. Serebral kan basıncının ve hayati organların perfüzyonun sağlanması için hipotansiyondan kaçınılması gereklidir. Kan basıncı yeterli ve aynı seviyede tutulması önemlidir.

#### **2.9.3.3. Yeterli Glukoz Seviyelerinin Sağlanması**

Hipogliseminin serebral hasar üzerinde güçlendirici bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Glukoz infüzyon hızının kan glukozunu 72-145 mg/dl arasında tutacak şekilde düzenlenmesi önerilmektedir.[70]

#### **2.9.3.4. Nöbetlerin Kontrolü**

Hipoksik iskemik ensefalopati hastalarında profilaktik, rutin antiepileptik kullanılması önerilmez. HİE'ye bağlı olan nöbetler de diğer yenidoğan nöbetleriyle aynı şekilde tedavi edilir. Hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi tedavi edilebilir nöbet sebepleri varsa öncelikle onlar tedavi edilmelidir. Antiepileptik olarak fenobarbital genellikle ilk tercih edilen ilaçtır. Nöbetler kontrol altına altına alınamazsa fenitoin, levatiresetam, midazolam tedavisi kullanılabilir.

#### **2.9.3.5. Beslenme**

Hipoksik iskemik ensefalopatili hastada optimal beslenmenin nasıl olacağına dair çelişkili yayınlar mevcuttur. Çoğunlukla terapötik hipotermi döneminde azalmış barsak fonksiyonu ve metabolizma nedeni ile minimal enteral beslenme ve total parenteral nutrisyon önerilmektedir.[71]

#### **2.9.4. Nöroprotektif Tedaviler**

##### **2.9.4.1. Hipotermi**

Hipotermi tedavisi orta/ağır evre HİE hastalarında yararı kanıtlanmış tek tedavi şeklidir. Hafif evre olan hastalarda ise daha çok sadece destek tedavisi kullanılmaktadır. Çoğu merkez evreleme için Sarnat evreleme skorunu kullanmaktadır. Hipoterminin fayda mekanizması serebral metabolizmayı

yavaşlatarak enerji tüketiminde azalma, hücre dışı glutamat birikiminde azalma, azot bileşiklerinde azalma, serbest oksijen radikalleri aktivitesinde azalma, inflamatuvar mekanizmaların baskılanması, nötrofil infiltrasyonunu önleme, proteaz aktivasyonunu inhibe ederek kan beyin bariyerini koruma, hücre içine iyon ve su girişini engelleyerek osmotik hücre ödemi engelleme, apoptozu ve nekrozu azaltmadır. Vücut sıcaklığında her 1 °C'lik düşüş beyin metabolizmasında %6-10'luk bir azalma sağlar.

Isıtma özelliği olan radyant ısıtıcı, küvoz gibi cihazların kapatılarak hastanın vücut ısının düşürülmesine pasif hipotermi; soğuk jel pedleri, soğutulmuş dondurulmuş kalıp ve benzeri aküler gibi yardımcı cihazlarla hastanın vücut ısısının düşürülmesine ise aktif hipotermi denir. Aktif hipotermi ya sadece baş soğutma (selektif baş soğutma, cool cap) ya da total vücut soğutma şeklinde yapılır.

#### **Hipotermi tedavisi kriterleri şu şekildedir:[72]**

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

Bazı çalışmalar aEEG bulgularını da eklemektedir. pH veya BE değeri uygun olmayan hastalara APGAR skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun pozitif olması durumunda tedavi başlanması uygun olur.[72]

Hipotermi tedavisi ile ilişkili risk faktörleri, tedavinin potansiyel yararına kıyasla nispeten küçük görünmektedir. Çalışmalarda hastaların yaklaşık %5’inde sinüs bradikardisi, %31’inde trombositopeni görüldüğü belirtilmiştir.[73] Ek olarak hipotermi tedavisi cilt hasarı, QT uzaması, hipotansiyon, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi, PT-PTT ve kanama zamanı uzaması yapabilir. Pulmoner arter basıncında artma ve pulmoner hipertansiyon yapabilir. Ayrıca dolaşımdaki beyaz küre sayısını özellikle nötrofil sayısını azaltarak enfeksiyona yol açma ihtimali mevcuttur. Maternal enflamasyon, koriyoamniyonit gibi öyküleri olan yenidoğanlara hipotermi uygulanmasının mortaliteyi arttırabileceğine dair veriler mevcuttur, bu durum çok net olmamakla birlikte dikkat edilmesi gereken bir durumdur.[21]

Ağır kafa travması olan, yaygın intrakraniyal parankimal kanaması olan hastalara hipotermi tedavisi kontraendikedir. Gestasyonel yaşı 34 haftanın altındaki hastalarda, total vücut soğutma için 2000 gram altı hastalar, selektif baş soğutma için 1800 gramın altındaki hastalarda kullanımı çok önerilmemektedir. Prematüre hastalarda soğuk stresi ile hasarın arttığı düşünülmektedir. Postnatal 6 saatini geçmiş olan hastalara, gestasyonel yaşı 36 haftanın altında olan hastalara hipotermi tedavisi verilmesi konusunda net veri yoktur. Hafif evre hastaların da prognozu ve nöroprotektif tedavi ile prognozun iyileştirip iyileştirmediği henüz net bilinmemektedir. Bu konularda çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.9.4.2. Diğer Nöroprotektif Tedaviler**

- Antikonvülzan ilaçlar
- Xenon
- Antioksidanlar: N-Asetilsistein, Allopurinol
- Melatonin
- Eritropetin
- Magnezyum
- Kök hücre tedavisi
- Diğer farmakolojik ajanlar: Kaspaz inhibitörleri, IGF-1, kanabinoidler, osteopontin, vb hipotermi tedavisi ile birlikte kullanımları çeşitli araştırmalarda incelenmektedir.

#### **2.10. Prognoz**

Hipoksik iskemik ensefalopati hastalarının prognozu daha çok hipoksinin derecesi, süresi ve tutulumun yeri ile ilişkilidir, fakat prognozun kesin olarak belirlenmesi zordur. Prognozu belirlemede iyi fetal takibin, kord kan gazının, seri nörolojik muayenelerin, laboratuvar testlerinin, APGAR skorlarının, EEG ve aEEG'nin, kraniyal USG'nin, kraniyal MRG'nin, MR spektroskopisi gibi nörogörüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür.

Hipoksik iskemik ensefalopatinin evreleri ile prognozun doğrudan ilişkisi vardır. Evre arttıkça nörolojik sekel oranı belirgin artmaktadır. Bindokuzyüzdoksanüç yılında yapılan bir yayında hafif evre hastaların %100'ünde normal nörolojik gelişim beklendiği; 7 günden uzun süren orta evre belirtileri gösteren hastalar ile ağır evre hastaların ise %50'sinde ölüm, kalan %50'sinde ise nörolojik sekel gelişimi beklendiği belirtilmiştir.[74] İkibinonsekiz yılında yapılan bir çalışmada hafif evre hastaların %16'sında nörolojik sekel görüldüğü [75]; başka bir çalışmada orta/ağır evre hastaların %27'sinde mortalite, %48'inde kalıcı nörolojik defisit gözlendiği kaydedilmiştir.[76]

APGAR skorunun da prognostik önemi mevcuttur. Uzun süre ve düşük APGAR skorunun morbidite ve mortalite ile ilişkisi saptanmıştır. Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü'nde (NICHD) HİE tanılı 174 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 10.dakika APGAR skoru 0-3 olanların %75'inde, 3'ten büyük olanların %45'inde ölüm ya da kalıcı sekel görülmüştür. Onuncu dakika APGAR skoru 0 olan 24 hastadan sadece 5'inin (%21) sekelsiz sağkaldığı gösterilmiştir. Onuncu dakika APGAR skorlarındaki her bir puan artışı ile kalıcı sekel, IQ<70 olması, serebral palsi (CP) sıklığında azalma saptanmıştır.[77]

Hipoksik iskemik ensefalopatisi olan hastalar içerisinde nöbet geçirenlerin nörolojik sekel insidansı, nöbet geçirmeyenlere göre 40 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir. İlk 12 saatte meydana gelen ya da dirençli nöbet olan hastalarda ölüm ve nörolojik defisit oranı daha yüksektir.

Hastalık süresince gözlenen nörolojik anormalliklerin süresi ve hastanede yatış süresi ile prognoz arasında da ilişki saptanmıştır. İki çalışmada hastanede kalış süresi 1 hafta ve daha az olan hastalarda takipte nörolojik defisit görülmediği saptanmıştır.[34, 38] Seksendört hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, postnatal 7. günde muayenesi normal olanların % 90'ı takipte de normal ve %10'unda sadece hafif nörolojik defisitler olduğu görülmüştür.[78]

Hem aEEG hem de EEG anormalliklerinin paterni, şiddeti ve süreleri de prognostik öneme sahiptir. Hafif voltaj depresyonu ve EEG anormalliklerinin takip eden 7 gün içinde normale dönmesi iyi prognostik göstergeyken; herhangi bir günde burst supresyon intervallerinin 20 saniyeden fazla olması, burst supresyon paterninin olması, izoelektrik hat olması ya da hafif veya şiddetli depresyonun 12 günden daha uzun sürmesi kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir.[16]

Kraniyal ultrason prognostik olarak önemlidir. HİE tanısı ile izlenen 40 term hastanın dahil edildiği bir çalışmada kraniyal ultrasonu normal olan veya izole germinal matriks kanaması, subaraknoid kanama ya da izole interventriküler kanaması olan 14 hastanın 13'ünde nörolojik defisit saptanmamıştır. 9 hastada bilateral bazal gangliyon anormallikleri, 8 hastada fokal parankimal ekojenite, 7 hastada düzensiz ekojenite artışı görülmüş, bu hastaların tamamında nörolojik sekel görülmüştür.[79]

Manyetik rezonans görüntüleme prognozu belirlemek için en iyi görüntüleme yöntemidir. Normal MRG bulguları olan bebeklerde genellikle büyük motor veya

kognitif defisitler beklenmez.[44] Bazal ganglion ve talamus lezyonları belirgin olan hastaların motor ve bilişsel kapasitesinde önemli azalma olduğu gösterilmiştir.[80] Yüzyetmişbeş HİE hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bazal ganglion ve talamus lezyonu, özellikle de internal kapsülün posteriorunda (PLIC) sinyal varlığı ile serebral palsi arasında güçlü ilişki gösterilmiştir.[80] Parasagittal hasar lezyonları olan hastalarda bilişsel disfonksiyonun daha ön planda olduğu gösterilmiştir.[43] Beyin sapı tegmentumunun tutulumu olanlarda ise ölüm oranı çok yüksektir.[80] Term hastalarda az görülen serebral beyaz cevher yaralanmaları da bilişsel disfonksiyon ile seyreder.

Özetle HİE’de klinik öykü ve muayene, elektrofizyoloji ve MRG gibi nörogörüntüleme yöntemleri kombinasyonu prognoz tayininde en iyi değerlendirmeyi oluşturur.

## **Sonuç**

Sonuç olarak hipoksik iskemik ensefalopati riski taşıyan hastalar iyi bilinmeli; klinik, laboratuvar ve nörodiagnostik yöntemlerle, elektrofizyolojik çalışmalarla mümkün olduğu kadar erken tanınmalıdır. Sarnat evreleme sistemi ya da Thompson skorum sistemi gibi genel kabul gören bir skorum sistemi kullanılarak hastalar evrelere ayrılmalı, sonrasında tedaviye karar verilmelidir. Hafif evre hastalar ile orta/ağır evre hastaların net ayrımı için belirteçlere, hafif evre hastaların tedaviye alınıp alınmaması konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma hafif evre hastalar ile orta/ağır evre hastaları ayırt ettirici verileri

araştırmak, özellikle hafif evre hastaların prognozunu değerlendirmek, sonuç olarak hafif evrelerin destek tedavisi yanında nöroprotektif tedaviye ihtiyaını belirlemek için yapılmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Tasarımı**

Bu çalışmada 2015-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde perinatal asfiksi nedeni ile yatırılarak takip edilmiş, gestasyonel haftası 35 hafta ve üstü olan geç preterm ve term hastalar incelenmiştir. Örneklem yöntemi olarak tam sayım yöntemi kullanılmıştır. Hasta bilgilerine GÜTF elektronik dosya kayıt sistemi ve GÜTF YDYBÜ protokol defteri ve poliklinik arşiv dosyalarından ulaşılmıştır. Hastaların prenatal, natal ve postnatal öyküsü, klinik durumları, tetkikleri mortalite durumları ve psikometrik testlerle nörogelişimsel durumları değerlendirilmiştir. Psikometrik değerlendirme olarak kayıtlarda olan Bayley Bebek Gelişim Ölçeği skorumlama sistemi sonuçları kullanılmıştır. Çalışmada değerlendiren kriterler Tablo 9’da verilmiştir.

**Tablo 9. Perinatal Asfiksili Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Çalışmasındaki Parametreler**

---

**Çalışmada değerlendirilen parametreler**

---

Prenatal öyküde

Gestasyonel diyabet  
Preeklampsi  
Eklampsi  
Erken membran rüptürü (EMR)  
Maternal kanama  
Plasenta-kordon patolojisi  
Fetal distres  
İUBG öyküsü

Natal ve postnatal öyküde

Hastanın cinsiyeti  
Doğum yeri ve şekli  
Müdahale gerektiren doğum öyküsü  
Doğum ağırlığı  
APGAR skoru  
Resusitasyon ihtiyacı

Klinik

HİE evresi (Thompson Skoru ve Sarnat Evreleme Skoru)  
İnotrop alma ihtiyacı  
Sıvı yükleme alma durumu  
Nöbet geçirme ve antikonvülzan alma durumu  
Aktif (tüm vücut ya da cool cap) ya da pasif hipotermi yapılma durumu  
Hipotermi yapılmış ise süresi ve derinliği

Tedavi öncesinde ve esnasında laboratuvar testleri:

Umbilikal kord ve tedavi süresinde kan gazı parametreleri  
Hemogram  
Biyokimya  
Kardiyak enzimler  
Koagülasyon parametreleri

Nörogörüntüleme yapılma durumu, zamanı ve sonucu

Transfontanel USG  
aEEG  
EEG  
MR

Elektrokardiyografi (EKO)

Enfeksiyon taraması

Uygunsuz ADH gelişme durumu

İşitme ve görme problemleri

Psikometrik değerlendirmesi

Mortalite durumu

---

Çalışmadan dışlama kriterleri Tablo 10’da verilmiştir.

**Tablo 10. Perinatal Asfiksili Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Çalışmasındaki Dışlama Kriterleri**

---

**Dışlama kriterleri**

---

Major konjenital malformasyon olması

Konjenital metabolik hastalık olması

Ağır kardiyak malformasyon olması

Gestasyonel yaşı 35 haftanın altında olması

Doğum ağırlığının 1800 gramın altında olması

Ağır kafa travması olması

---

### **3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Elde edilen veriler öncelikle hazırlanan veri toplama formuna kaydedilmiş, sonrasında SPSS for Windows 20.0 (Statistical Package of Social Science) programı kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ile frekans dağılımları oluşturulmuştur. Minimum, maksimum, ortalama, ortanca değer, standart sapma değeri, güven aralıkları belirlenmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılan verilerde parametrik, normal dağılmayan verilerde non-parametrik analizler kullanılmıştır. Niteliksel değişkenler için

Çapraz tablolar oluşturularak, aralarında anlamlı ilişki olup olmadığı Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact Test değeri ile test edilmiştir.(p=0,05) İki grup arasındaki nicel ve nitel verilerin karşılaştırmalarında normal dağılan gruplarda t testi, normal dağılmayan gruplarda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır.(p=0,05) Üç grup karşılaştırmalarında normal dağılan gruplarda one-way ANOVA analizi, normal dağılmayan gruplarda ise Kruskal-Wallis testi yapılmıştır.(p=0,05) Belirlenen değişkenlerle ROC analizi yapılarak, değişkenlerin cut off değerleri, sensitivite, spesifite ve olabilirlik oranları incelenmiştir. Ayrıca aynı değişkenlerin HİE evreleri gibi bağımlı değişkenler üzerinde etkisini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

### **3.3. Çalışmanın Etik Kurul Onayı**

Çalışmanın etik kurul onayı G T F Araştırma Etik Kurulu'ndan 09.12.2019 tarihinde, 237 numaralı karar ile alınmıştır.

### **3.4. Çalışmanın Maliyeti**

Çalışmanın maliyeti yoktur.

#### 4. BULGULAR

2015-2019 yılları arasında GÜTF YDYBÜ'nde 33 hasta perinatal asfiksi tanısı ile izlenmiştir. Hastaların 11'i (%33) kız, 22'si (%67) erkek; 25'i (%76) GÜTF'de doğmuş, 8'i ise (%24) GÜTF dışında bir hastanede doğmuştur. Gestasyonel haftası 35 hafta ve üzerinde olan hastaların dahil edildiği bu çalışmada hastaların 2'si (%6) gestasyonel yaşı 36 haftanın altında, 8'i (%24)  $\geq 36$ -38 hafta arasında, 23'ü (%70) 38 hafta ve üzerinde; doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde hastaların 3'ü (%9) 2500 gramın altında, 11'i (%33) 2500 gram ile 3000 gram arasında, 19'u (%58) ise 3000 gr ve üstünde bulunmuştur. Hastaların 12'si (%36) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile, 21'i (%64) sezaryen (C/S) ile doğmuştur.

Hastalar Sarnat evreleme sistemi kullanılarak HİE evre 1 (hafif evre), HİE evre 2 (orta evre) ve HİE evre 3 (ağır evre) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastalardan 13'ü (%39,5) hafif evre, 17'si (%51,5) orta evre, 3'ü (%9) ağır evre HİE tanısı almış; hafif evre olan hastaların tamamına 24 saat veya daha kısa süren pasif hipotermi tedavisi, orta/ağır evre olan hastaların tamamına 72 saat süre ile total vücut soğutma tedavisi uygulanmıştır. İki orta/ağır evre hastanın gestasyonel yaşı  $\leq 35$  -  $< 36$  hafta arasında olduğundan aktif hipotermi konsultan kararı ile verilmiştir. İki hasta (19 ve 20 numaralı hastalar) ilk önce hafif evre olarak değerlendirilmiş, biri 9. saatinde, diğeri 22. saatinde klinik bulgular ve aEEG'de nöbet saptanması sonrasında orta evre HİE olarak değerlendirilmiş ve aktif soğutma tedavisine alınmıştır.

Hastaların Sarnat evreleme skoruna göre demografik özellikleri Tablo 11’de verilmiştir. Orta ve ağır evre hastaların özellikleri ve tedavi yaklaşımları benzer olduğundan ayrıca orta+ağır evre olarak sonuçları gruplandırılmıştır.

**Tablo 11. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

| Demografik Özellikler |                  | Hafif Evre | Orta Evre | Ağır Evre | Orta+Ağır Evre | Tüm Hastalar |
|-----------------------|------------------|------------|-----------|-----------|----------------|--------------|
| Cinsiyet              | Kız              | 6          | 4         | 1         | 5              | 11           |
|                       | Erkek            | 7          | 13        | 2         | 15             | 22           |
| Gestasyonel hafta     | ≥35 -<36         | 0          | 2         | 0         | 2              | 2            |
|                       | 36≤- <38         | 3          | 3         | 2         | 5              | 8            |
|                       | ≥38              | 10         | 12        | 1         | 13             | 23           |
| Doğum yeri            | GÜTF             | 11         | 12        | 2         | 14             | 25           |
|                       | GÜTF dışı        | 2          | 5         | 1         | 6              | 8            |
|                       | hastane          |            |           |           |                |              |
| Doğum ağırlığı        | <2500 gr         | 1          | 1         | 1         | 2              | 3            |
|                       | ≥2500gr <3000 gr | 5          | 5         | 1         | 6              | 11           |
|                       | ≥3000gr.         | 7          | 11        | 1         | 12             | 19           |
| Doğum şekli           | NSVY             | 4          | 6         | 2         | 8              | 12           |
|                       | C/S              | 9          | 11        | 1         | 12             | 21           |

Thompson skoruna göre hastalar incelendiğinde hafif evre hastaların tedavi öncesi Thompson skoru ortalamasının 2,62, orta evre hastaların 5,47, ağır evre hastaların ise 14 olduğu görülmüştür.

GÜTF’de doğan hastaların %44’ünün hafif, %48’inin orta, %8’inin ağır evre; dış merkezden kabul edilen hastaların %25’inin hafif, % 62,5’inin orta,

%12,5'inin ağır evre olduğu görülmüştür. Erkeklerin kızlara oranı 2:1 olarak saptanmıştır. Sezaryen doğumun vajinal doğuma oranı 1,75 kat daha fazla olarak saptanmıştır.

Hastaların Sarnat evrelerine göre antenatal özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Antenatal Özelliklerinin Karşılaştırılması**

| <b>Etyolojik Faktörler</b>           | <b>Hafif Evre</b> | <b>Orta Evre</b> | <b>Ağır Evre</b> | <b>Orta+Ağır Evre</b> | <b>Tüm Hastalar</b> |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>Müdahaleli doğum</b>              | 0                 | 0                | 0                | 0                     | 0                   |
| <b>Gestasyonel diyabet</b>           | 3                 | 1                | 2                | 2                     | 5                   |
| <b>Plasenta veya kord patolojisi</b> | 2                 | 1                | 2                | 3                     | 5                   |
| <b>Preeklampsi/eklampsi</b>          | 2                 | 2                | 0                | 2                     | 4                   |
| <b>EMR</b>                           | 0                 | 2                | 0                | 2                     | 2                   |
| <b>Maternal kanama</b>               | 1                 | 2                | 1                | 3                     | 4                   |
| <b>İUBG</b>                          | 2                 | 1                | 1                | 2                     | 4                   |
| <b>Fetal distres</b>                 | 7                 | 11               | 3                | 14                    | 21                  |

Hipoksik iskemik ensefalopatiye sebep olabilecek antenatal özellikler değerlendirildiğinde hastaların %15'inde gestasyonel diyabet, %15'inde plasenta ve/veya kordon patolojisi, %12'sinde eklampsi veya preeklampsi, %6'sında EMR, %12'sinde maternal kanama öyküsü, %12'sinde İUBG olduğu, %64'ünde fetal distres olduğu görülmüştür. Müdahale gerektiren doğum öyküsü olan hasta kaydı

bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki sadece 7 hastada (%21) bu antenatal özelliklerden hiçbirinin olmadığı gözlenmiştir.

Literatürde normal hasta popülasyonu için verilen antenatal özellikler ve çalışmamızdaki HİE hastalarındaki antenatal özelliklerin sıklığının karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir.

**Tablo 13. Normal Hasta Popülasyonu ve HİE Hastalarının Etyolojik Faktörlerinin Karşılaştırılması**

| <b>Etyolojik Faktörler</b>           | <b>Normal Hasta Popülasyonu*</b> | <b>Hafif Evre Hasta Popülasyonu</b> | <b>Orta+Ağır Evre Hasta Popülasyonu</b> | <b>Tüm HİE Hastaları</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| <b>Müdahaleli doğum</b>              | %3,1                             | 0                                   | 0                                       | 0                        |
| <b>Gestasyonel diyabet</b>           | %0,5-2                           | 3 (%23)                             | 2 (%10)                                 | 5 (%15)                  |
| <b>Plasenta veya kord patolojisi</b> | %1,5                             | 2 (15,3)                            | 3 (%15)                                 | 5 (%15)                  |
| <b>Preeklampsi/ eklampsi</b>         | %4,6                             | 2 (%15,3)                           | 2 (%10)                                 | 4 (%12)                  |
| <b>EMR</b>                           | %0,1-0,7                         | 0                                   | 2 (%10)                                 | 2 (%6)                   |
| <b>Maternal kanama</b>               | %2                               | 1 (%7,69)                           | 3 (%15)                                 | 4 (%12)                  |
| <b>İUBG</b>                          | %10                              | 2 (%15,38)                          | 2 (%10)                                 | 4 (%12)                  |
| <b>Fetal distres</b>                 | %1                               | 7 (%53,84)                          | 14 (%70)                                | 21 (%64)                 |

Normal hasta popülasyonu oranları [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.

Normal hasta popülasyonunda gestasyonel diyabet insidansı %0,5-2 iken bu çalışmadaki HİE hastalarında %15; EMR insidansı normal popülasyonda %0,1-

0,7 iken, bu çalışmada %6; İUBG'nin normal popülasyonda %10 iken bu çalışmada %12 ile artmış bulunmuştur. Preeklampsi/eklampsi insidansı ise %4 ile normal popülasyonla (%4,6) benzer şekilde bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Sarnat evrelerine göre APGAR skorları Tablo 14'de verilmiştir.

**Tablo 14. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre APGAR Skorlarının Karşılaştırılması**

| APGAR Skorları     | Hafif Evre | Orta Evre | Ağır Evre | Orta+Ağır Evre | p <sup>1</sup> |
|--------------------|------------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| <b>1.dk (n=33)</b> |            |           |           |                | <b>0,008</b>   |
| Min                | 4          | 2         | 0         | 0              |                |
| Max                | 8          | 7         | 5         | 7              |                |
| Ortalama           | 6,23       | 4,88      | 1,67      | 4,40           |                |
| <b>5.dk (n=33)</b> |            |           |           |                | <b>0,003</b>   |
| Min                | 6          | 3         | 0         | 0              |                |
| Max                | 10         | 9         | 7         | 9              |                |
| Ortalama           | 8,38       | 6,76      | 2,33      | 6,10           |                |
| <b>10.dk (n=9)</b> |            |           |           |                | <b>0,366</b>   |
| Min                | 7          | 5         | 0         | 0              |                |
| Max                | 9          | 10        | 7         | 10             |                |
| Ortalama           | 8          | 7,25      | 3,5       | 6              |                |

<sup>1</sup>=Hafif evre ile orta+ağır evre HİE hastaları karşılaştırılmıştır. Normal dağılan gruplarda t testi, normal dağılmayan gruplarda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. p<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

1.dk APGAR skorları incelendiğinde hafif evre hastaların ortalaması 6,23, orta evre hastaların ortalaması 4,88, ağır evre hastaların ortalaması 1,67 olarak hesaplanmıştır. 5.dk APGAR skorları incelendiğinde hafif evre hastaların ortalaması 8,38, orta evre hastaların 6,76, ağır evre hastaların ise 6,10 olarak bulunmuştur. 10.dk APGAR skoru bakılabilen 9 hasta olduğu görülmüş; hafif evre hastaların 10.dk APGAR skorları ortalaması 8, orta evre hastaların 7,25, ağır

evre hastaların ise 6 olarak bulunmuştur. HİE evresi arttıkça ortalama APGAR skorlarının düştüğü gözlenmektedir. Tablo 14 incelendiğinde 1.dk ve 5.dk APGAR skorları açısından hafif ve orta/ağır evre arasında anlamlı istatistiksel fark bulunduğu, fakat 10.dk APGAR skoru açısından fark bulunmadığı görülmektedir.

Hastaların resusitasyon ihtiyaçları incelendiğinde hafif evre hastaların %61'inin, orta/ağır evre hastaların %85'inin resusitasyon ihtiyacı olduğu görülmüş, fakat iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. p değerleri ve resusitasyon ihtiyacı olan hasta sayıları Tablo 15'de verilmiştir.

**Tablo 15. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Resusitasyon İhtiyaçlarının Karşılaştırılması**

|                                  | Hafif<br>Evre | Orta<br>Evre | Ağır<br>Evre | Orta+Ağır<br>Evre | Tüm<br>HİE<br>Hastaları<br>(N=33) | p <sup>1</sup> |
|----------------------------------|---------------|--------------|--------------|-------------------|-----------------------------------|----------------|
| <b>Resusitasyon<br/>İhtiyacı</b> | 8<br>(%61)    | 14<br>(%82)  | 3<br>(%100)  | 17 (%85)          | 25 (%75)                          | 0,124          |

<sup>1</sup>=Hafif evre ile orta/ağır evre HİE hastaları karşılaştırılmıştır. Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

Hastaların Sarnat evrelerine göre kord kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 16. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Kord Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması**

| Kord Gazı (n=26)              | Kan | Hafif Evre | Orta Evre | Ağır Evre | Orta+Ağır Evre | Tüm HİE Hastaları | p <sup>1</sup> |
|-------------------------------|-----|------------|-----------|-----------|----------------|-------------------|----------------|
| <b>pH</b>                     |     |            |           |           |                |                   | 0,185          |
| Min                           |     | 6,80       | 6,08      | 6,54      | 6,08           | 6,08              |                |
| Max                           |     | 7,36       | 7,30      | 7,27      | 7,30           | 7,36              |                |
| Ortalama                      |     | 7,11       | 6,96      | 6,94      | 6,96           | 7,02              |                |
| <b>HCO<sub>3</sub> (n=26)</b> |     |            |           |           |                |                   | 0,77           |
| Min                           |     | 9          | 8,5       | 4,6       | 4,6            | 4,6               |                |
| Max                           |     | 23,6       | 22,4      | 16,7      | 22,4           | 23,6              |                |
| Ortalama                      |     | 16,0       | 13,5      | 10        | 12,8           | 14,2              |                |
| <b>Laktat</b>                 |     |            |           |           |                |                   | 0,036          |
| Min                           |     | 1          | 2         | 9,4       | 2              | 1                 |                |
| Max                           |     | 10,3       | 28        | 22        | 28             | 28                |                |
| Ortalama                      |     | 6,3        | 10,9      | 16,9      | 12,1           | 9,8               |                |
| <b>Baz açığı</b>              |     |            |           |           |                |                   | 0,161          |
| Min                           |     | -20        | 22,1      | -38       | -38            | -38               |                |
| Max                           |     | 1,4        | 18,2      | -8,2      | 18,2           | 18,2              |                |
| Ortalama                      |     | -11,2      | -11,9     | -21,7     | -13,8          | -12,7             |                |

HCO<sub>3</sub>: mEq/L Laktat: mmol/dL Baz açığı: mEq/L

<sup>1</sup>= Hafif evre ile orta/ağır evre HİE hastaları karşılaştırılmıştır. Normal dağılan gruplarda t testi, normal dağılmayan gruplarda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. p<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

Tablo 16 incelendiğinde HİE evresi arttıkça ortalama pH değerinin ve HCO<sub>3</sub> değerinin azaldığı; laktat değerinin ve baz açığı değerinin arttığı görülmektedir. Kord kan gazı parametrelerinden sadece laktat değeri hafif evre ve orta/ağır evre HİE grupları arasında anlamlı fark göstermiştir.

Hastaların Sarnat evrelerine göre günler içinde değişen laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir.

**Tablo 17. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

| Ortalama              | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün  | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü | p <sup>1</sup> |
|-----------------------|------------------|--------|--------|--------|----------------|----------------|
| <b>Orta/ağır evre</b> |                  |        |        |        |                |                |
| WBC                   | 22929            | 18411  | 12380  | 9716   | 8137           |                |
| Hb                    | 16,08            | 14,81  | 14,59  | 14,16  | 12,96          |                |
| Plt                   | 225295           | 187725 | 161955 | 138356 | 132900         |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |        |        |        |                |                |
| WBC                   | 19030            | 16475  |        |        |                | 0,113          |
| Hb                    | 16,01            | 15,28  |        |        |                | 0,949          |
| Plt                   | 268615           | 256366 |        |        |                | 0,105          |
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |        |        |        |                |                |
| Kan glukozu           | 111              | 100    | 105    | 93     | 91             |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |        |        |        |                |                |
| Kan glukozu           | 80               | 76     |        |        |                | <b>0,021</b>   |
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |        |        |        |                |                |
| CRP                   | 4,06             | 7,23   | 11     | 11,93  | 17,75          |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |        |        |        |                |                |
| CRP                   | 2,11             | 9,36   |        |        |                | 0,052          |
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |        |        |        |                |                |
| BUN                   | 11,72            | 13,42  | 12,66  | 13,73  | 12,55          |                |
| Kreatinin             | 0,86             | 0,82   | 0,68   | 0,51   | 0,46           |                |
| Ürik asit             | 7,62             | 6,77   | 5,12   | 2,94   | 2,31           |                |
| Kalsiyum              | 9,55             | 8,24   | 8,82   | 8,63   | 8,57           |                |
| Fosfor                | 6,87             | 5,35   | 5,71   | 5,59   | 4,74           |                |

| Ortalama              | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü | p <sup>1</sup> |
|-----------------------|------------------|-------|--------|--------|----------------|----------------|
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |                |
| BUN                   | 9,72             | 9,73  |        |        |                | 0,139          |
| Kreatinin             | 0,76             | 0,84  |        |        |                | 0,179          |
| Ürik asit             | 6,15             | 5,53  |        |        |                | <b>0,011</b>   |
| Kalsiyum              | 9,70             | 8,91  |        |        |                | 0,417          |
| Fosfor                | 6,14             | 5,34  |        |        |                | 0,347          |
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |                |
| AST                   | 159              | 201   | 141    | 110    | 78             |                |
| ALT                   | 67               | 74    | 81     | 80     | 40             |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |                |
| AST                   | 61               | 77    |        |        |                | <b>0,004</b>   |
| ALT                   | 17               | 25    |        |        |                | 0,055          |
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |                |
| LDH                   | 1077             | 1310  | 1329   | 1314   | 887            |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |                |
| LDH                   | 912              | 922   |        |        |                | 0,337          |
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |                |
| CK                    | 1509             | 2032  | 1979   | 2083   | 543            |                |
| CKMB                  | 328              | 274   | 181    | 141    | 139            |                |
| Troponin              | 128              | 146   | 105    | 64     | 82             |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |                |
| CK                    | 832              | 1336  |        |        |                | 0,109          |
| CKMB                  | 232              | 86    |        |        |                | 0,229          |
| Troponin              | 92               | 87    |        |        |                | 0,213          |

| Ortalama              | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü | p <sup>1</sup> |
|-----------------------|------------------|-------|--------|--------|----------------|----------------|
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |                |
| PT                    | -                | 17,1  | 20,3   | 21     | 31             |                |
| APTT                  | -                | 39,1  | 46,5   | 41,8   | 45,2           |                |
| INR                   | -                | 1,4   | 1,6    | 1,7    | 1,31           |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |                |
| PT                    | -                | 12,25 |        |        |                |                |
| APTT                  | 29,1             | 28,4  |        |        |                |                |
| INR                   | -                | 1,05  |        |        |                |                |

<sup>1</sup>= Hafif evre hastalar ile orta+ağır evre HİE hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Normal dağılan gruplarda t testi, normal dağılmayan gruplarda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. p<0,05 ise istatistiksel fark mevcuttur.

WBC= Beyaz küre /mL Hb= Hemogloblin g/dL Plt=Platalet /mL CRP= C Reaktif Protein mg/L Kan glukozu: mg/dL BUN: mg/dL Kreatinin mg/dL Ürik asit: mg/dL Kalsiyum: mg/dL

Fosfor: mg/dL AST: U/L, ALT: U/L, LDH= Laktat dehidrogenaz U/L CK: Kreatinin Kinaz U/L CK MB: Kreatinin kinaz MB U/L Troponin: mg/L PT: Protrombin Zamanı sn

APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı sn

Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1, 2, 3. günü, ısıtma günü minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri hemogram parametreleri EK 1’de; kan glukozu ve CRP parametreleri EK 2’de; böbrek fonksiyon testleri parametreleri EK 3’te; karaciğer fonksiyon testleri parametreleri EK 4’te; kardiyak belirteçler EK 5’de; koagülasyon parametreleri EK 6’da verilmiştir.

Tablo 17’de görüldüğü üzere çalışmamızda tedavi öncesi hemogram parametreleri açısından hafif evre ile orta/ağır evre HİE arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.

Kan glukozu değerleri incelendiğinde tedavi öncesi kan glukozu değerleri hafif ya da orta/ağır evre HİE grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuş; sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri Tablo 18’de verilmiştir.

CRP değerleri incelendiğinde hastanın evresi arttıkça CRP ortalama değerinin arttığı göze çarpmaktadır. Fakat tedavi öncesi CRP değerleri de hafif ve orta/ağır evre HİE gruplarında anlamlı istatistiksel farklılık göstermemiştir.

Hastaların tedavi öncesi BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor değerleri hafif evre ya da orta/ağır evre HİE grupları arasında benzer bulunmuştur. Fakat tedavi öncesi ürik asit değeri açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur; sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri Tablo 18’de verilmiştir.

Hafif evre hastalarda AST’nin maksimum 99 U/L olduğu görülmüştür. Hastaların tedavi öncesi AST değeri hafif ve orta/ağır evre HİE grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş; sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri Tablo 18’de verilmiştir.

Hastaların LDH değerleri incelendiğinde çalışmamızdaki tüm HİE hastalarında LDH seviyesi yüksek olarak saptanmıştır. Bunun yanında tedavi öncesi LDH değeri HİE evreleri arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Hafif evre hastalarda CK, CKMB ve Troponin değerlerinin orta/ağır evre hastaların değerlerine göre belirgin düşük olduğu görülmüş fakat hafif ve orta/ağır evre HİE arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Orta/ağır hastaların hipotermi tedavisi öncesi ve ısıtma sonrası parametreleri karşılaştırıldığında CK, CKMB ve Troponin ortalama ve ortanca değerlerinde belirgin düşüklük gözlenmiştir.

Hafif evre hastaları orta/ağır evre hastalardan ayırmak için hastaların APGAR skorlarına, kord kan gazı parametrelerine ve tedavi öncesi laboratuvar parametrelerine ROC analizi yapılarak cut off değerler araştırılmıştır. Bulunan cut off değerler 5. dk APGAR skoru için 5, kord pH değeri için 7,1, kord laktat değeri için 9 mmol/dL, kord baz açığı için -16 mEq/L, kan glukozu için 124 mg/dL, ürik

asit düzeyi için 6 mg/dL, AST için 74 U/L, Kreatinin kinaz için 1200 U/L olarak saptanmıştır. Bu değerlerin orta/ağır evre hastaları hafif evre hastalardan ayırmadaki sensitivite ve spesifitesinin karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18. Orta/Ağır Evre Hastaları Hafif Evre Hastalardan Ayırmada 5. Dk APGAR Skoru, Kord Kan Gazı ve Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

|                                                   | Sensitivite | Spesifite | PPV  | NPV  |
|---------------------------------------------------|-------------|-----------|------|------|
| <b>5.dk APGAR &lt;5</b>                           | 15          | 100       | 100  | 43,3 |
| <b>Kord pH <math>\leq 7,1</math></b>              | 60          | 45,4      | 60   | 45,4 |
| <b>Kord laktat <math>\geq 9</math> mmol/dL</b>    | 71,4        | 88,8      | 90,9 | 66,6 |
| <b>Kord baz açığı <math>\leq -16</math> mEq/L</b> | 53,3        | 27,2      | 50   | 30   |
| <b>Kan glukozu <math>\geq 124</math> mg/dL</b>    | 40          | 93        | 89   | 50   |
| <b>Ürik asit <math>\geq 10</math> mg/dL</b>       | 15          | 85        | 60   | 40   |
| <b>AST <math>\geq 74</math> U/L</b>               | 75          | 70        | 79   | 64   |
| <b>CK <math>\geq 1200</math> U/L</b>              | 45          | 84        | 81   | 50   |

PPV=Pozitif prediktif değer NPV= Negatif prediktif değer

Hafif evre ve orta/ağır evre hastaları ayırmaya yönelik APGAR skoru, kord kan gazı ve tedavi öncesi laboratuvar parametreleri ile lojistik regresyon analizinde modeller kurulmuştur. Sonuçlar Tablo 19’da verilmiştir.

**Tablo 19. 5.Dakika APGAR Skoru, Kord PH, Kord Baz Açığı, Kord Laktat, Tedavi Öncesi Glukoz, Ürik Asit, AST, Kreatinin Kinaz Değeri ile HİE Evresi İlişkisinin Lojistik Regresyon Analizi Sonucu**

|                |              |              | %95 CI |       |
|----------------|--------------|--------------|--------|-------|
| Tedavi Öncesi  | p            | Odss ratio   | Lower  | Upper |
| 5.dk APGAR     | 0,992        | 0,000        | 0,000  | 0,000 |
| Kord ph        | 0,990        | 0,000        | 0,000  | 0,000 |
| Kord baz açığı | 0,136        | 1,257        | 0,930  | 1,699 |
| Laktat         | <b>0,018</b> | <b>1,503</b> | 1,071  | 2,109 |
| Kan glukozu    | 0,158        | 1,038        | 0,986  | 1,093 |
| Ürik asit      | 0,998        | 0,002        | 0,000  | 0,000 |
| AST            | 0,430        | 0,291        | 0,014  | 0,000 |
| CK             | <b>0,029</b> | <b>1,003</b> | 1,000  | 1,005 |
| Constant       | 0,019        | 0,002        |        |       |

Hafif evre ile orta/ağır evre HİE hastaları karşılaştırılmıştır.  $p < 0,05$  ise istatistiksel fark mevcuttur.  
Baz açığı: mEq/L Laktat: mmol/dL Kan glukozu: mg/dL Ürik asit: mg/dL AST: U/L  
CK: Kreatinin Kinaz U/L

Tablo 19 incelendiğinde tedavi öncesi bakılan kan laktat değerinin 1 birim artışının HİE evresinin hafif yerine orta/ağır evre olma ihtimalini 1,5 kat artırdığı CK değerinin 1 birim artışının hafif evre yerine orta/ağır evre HİE olma ihtimalini 1 kat artırdığı görülmektedir.

Hastaların inotrop ihtiyacı, antikonvülzan ihtiyacı, sıvı yüklemesi ihtiyacı incelendiğinde hafif evre ve orta/ağır evre HİE grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Çalışmamızdaki hafif evre hastalarda antikonvülzan ve sıvı ihtiyacı olmadığı, inotrop ihtiyacının ise daha az sıklıkla

olduğu görülmektedir. Hastaların Sarnat evrelerine göre resusitasyon, antikonvülzan, sıvı yüklemesi, inotrop ihtiyacının karşılaştırılması ve p değerleri Tablo 20’de verilmiştir.

**Tablo 20. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Antikonvülzan, Sıvı Yükleme, İnotrop İhtiyacının Karşılaştırılması**

|                                    | <b>Hafif<br/>Evre</b> | <b>Orta<br/>Evre</b> | <b>Ağır<br/>Evre</b> | <b>Orta+Ağır<br/>Evre</b> | <b>Tüm<br/>HİE<br/>Hastaları<br/>(N=33)</b> | <b>p<sup>1</sup></b> |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------------------|----------------------|
| <b>İnotrop<br/>ihtiyacı</b>        | 1<br>(%7,7)           | 11<br>(%64,7)        | 3<br>(%100)          | 14 (70)                   | 15<br>(%45,4)                               | <b>0,001</b>         |
| <b>Antikonvülzan<br/>ihtiyacı</b>  | 0                     | 10<br>(%58,8)        | 2 (%66)              | 12 (%60)                  | 12<br>(%36,3)                               | <b>0,000</b>         |
| <b>Sıvı yüklemesi<br/>ihtiyacı</b> | 0                     | 5<br>(%29,4)         | 3<br>(%100)          | 8 (%40)                   | 8 (%24,2)                                   | <b>0,009</b>         |

<sup>1</sup>= Hafif evre hastalar ile orta/ağır evre HİE hastaları karşılaştırılmıştır. Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 ise istatistiksel olarak fark mevcuttur.

Çalışmamızdaki hastalara yapılmış olan aEEG, EEG, USG, MRG gibi nörodiagnostik tetkiklerin sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 21’de verilmiştir.

**Tablo 21. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre aEEG, EEG, USG, MRG Sonuçlarının Karşılaştırılması**

| Hasta Sayısı    | Hafif Evre | Orta Evre | Ağır Evre | Orta+Ağır Evre | Tüm HİE Hastaları |
|-----------------|------------|-----------|-----------|----------------|-------------------|
| <b>aEEG</b>     |            |           |           |                |                   |
| Yapılan         | 12         | 17        | 3         | 20             | 32                |
| Yapılmayan      | 1          | 0         | 0         | 0              | 1                 |
| Normal sonuç    | 12         | 6         | 1         | 7              | 19                |
| Patolojik sonuç | 0          | 11        | 2         | 13             | 13                |
| <b>EEG</b>      |            |           |           |                |                   |
| Yapılan         | 8          | 17        | 3         | 20             | 28                |
| Yapılmayan      | 5          | 0         | 0         | 0              | 5                 |
| Normal sonuç    | 7          | 11        | 2         | 13             | 20                |
| Patolojik sonuç | 1          | 6         | 1         | 7              | 8                 |
| <b>TFUSG</b>    |            |           |           |                |                   |
| Yapılan         | 11         | 17        | 3         | 20             | 31                |
| Yapılmayan      | 2          | 0         | 0         | 0              | 2                 |
| Normal sonuç    | 11         | 13        | 2         | 15             | 26                |
| Patolojik sonuç | 0          | 4         | 1         | 5              | 5                 |
| <b>MR</b>       |            |           |           |                |                   |
| Yapılan         | 5          | 16        | 3         | 19             | 24                |
| Yapılmayan      | 8          | 1         | 0         | 1              | 9                 |
| Normal sonuç    | 3          | 7         | 0         | 7              | 10                |
| Patolojik sonuç | 2          | 9         | 3         | 12             | 14                |
| <b>EKO</b>      |            |           |           |                |                   |
| Yapılan         | 2          | 16        | 3         | 19             | 21                |
| Yapılmayan      | 11         | 1         | 0         | 1              | 12                |
| Normal sonuç    | 0          | 2         | 0         | 2              | 2                 |
| Patolojik sonuç | 2          | 14        | 3         | 17             | 19                |

Çalışmamızdaki 33 hastanın 32'sine (%96,96) aEEG yapılmış, 1 hastaya ise yapılamamıştır. 33 hastanın başlangıçta 15'i hafif evre hasta olarak değerlendirilmiştir. Seri muayene ve aEEG'de nöbet saptanması üzerine 2 hafif evre hastanın biri postnatal 9. saatte, diğeri 22. saatte orta evre hasta olarak kabul edilmiştir. Kalan 13 hafif evre hastanın hepsinin aEEG'si normal olarak saptanmıştır. Orta/ağır evre olan hastaların hepsine aEEG yapılmış, %65'i

patolojik olarak değerlendirilmiştir. aEEG'si patolojik olan hastaların sonuçları Tablo 22'de verilmiştir.

**Tablo 22. Hastaların Sarnat Evrelerine Patolojik aEEG Sonuçları**

| Hasta No | Sarnat Evresi | aEEG Çekilme Zamanı (Postnatal Yaş) | aEEG Patolojisi                                              |
|----------|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 10       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 13       | Ağır          | 0-3 gün                             | 1.gün: supresyon, 2.gün: düşük voltaj + sık nöbet aktivitesi |
| 15       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 19       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 20       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 21       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 22       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 23       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 24       | Orta          | 0-3 gün                             | Burst supresyon                                              |
| 25       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |
| 26       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivite                                               |
| 27       | Ağır          | 0-3 gün                             | Status                                                       |
| 32       | Orta          | 0-3 gün                             | Nöbet aktivitesi                                             |

Hafif evre 13 hastanın 8'ine (%61,5) EEG çekilmiş, 1 hastada (%12,5) patolojik sonuç saptanmıştır. Orta/ağır evre hastaların hepsine EEG çekilmiş, 20 hastanın 7'sinde (%35) patoloji saptanmıştır. EEG çekilme zamanı ortalama postnatal 10. gündür. (minimum postnatal 3. gün, maksimum postnatal 59. gün) EEG'si patolojik olan hastaların EEG çekilme zamanı ve EEG sonuçları Tablo 23'de gösterilmiştir.

**Tablo 23. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Patolojik EEG Sonuçları**

| Hasta No | Sarnat Evresi | EEG Çekilme Zamanı (Postnatal Yaş) | EEG Patolojisi                                                                               |
|----------|---------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9        | Hafif         | 7 gün                              | Hafif dismatürite ile uyumlu                                                                 |
| 10       | Orta          | 25 ve 55 gün                       | 25. gün hafif fokal epileptik bozukluk<br>55. gün normal                                     |
| 16       | Orta          | 7 ve 27 gün                        | 7. gün hafif fokal epileptik bozukluk<br>27. gün normal                                      |
| 17       | Orta          | 10 ve 30 gün                       | 10. gün hafif dismatürite<br>30. gün sağ sentrotemporal başlangıçlı fokal epileptik bozukluk |
| 21       | Orta          | 8 ve 10 gün                        | Serebral disfonksiyon ve sağ temporal bölge başlangıçlı fokal epileptik bozukluk             |
| 24       | Orta          | 5 gün                              | Serebral disfonksiyon                                                                        |
| 27       | Ağır          | 12 gün                             | Multifokal epileptik bozukluk                                                                |
| 29       | Orta          | 3 gün                              | Hafif dismatürite + epileptik bozukluk                                                       |

Hafif evre hastaların 11'ine (%84,6) transfontanel ultrason (TFUSG) yapılmış, hepsi normal saptanmıştır. Orta/ağır evre olan hastaların tamamına TFUSG yapılmış, 20 hastanın 5'inde (%25) patolojik sonuç saptanmıştır. TFUSG'de patoloji saptanan 2 hastadan birinin ilk gün yapılan USG'si normal, 3. günde grade 1 germinal matriks kanaması; diğerinin ilk gün USG'si normal, 4.gün USG'sinde beyaz cevherde ekojenite artışı olduğu görülmüştür. 1 hastanın USG'sinde koroid pleksus kisti, bir diğerinin USG'sinde sol ventrikülde frontal horn komşuluğunda 3,5 mm kist saptanmıştır. 1 hastada ise postnatal 1. günde yapılan USG'de beyaz cevherde ödem, aynı hastanın 6. gün yapılan USG'sinde ise periventriküler ve supraventriküler beyaz cevherde, bazal ganglionda yaygın ekojenite artışı görülmüştür. Bu hastanın postnatal ilk 3 gündeki aEEG'sinin status ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde 33 hastanın 24'üne (%72,7) kraniyal MRG yapılmıştır. Ondokuz hastaya önerilen şekilde postnatal 3-7 gün arasında, diğer hastalara ise 8, 9, 10 günde kraniyal MRG yapılmıştır.

Hafif evre olan hastaların 5'ine (%38,4) kraniyal MR görüntüleme yapılmış, 3 hafif evre hastada MRG normal (%60), 2 hastada (%40) ise patolojik bulunmuştur. Patolojik bulgu olan hastaların birinde serebellum komşuluğunda tentoryal yüzeyde ve oksipital lob komşuluğunda milimetrik subdural hematoma, diğerinde ise bilateral beyaz cevher alanında gliotik sinyal değişikliği görülmüştür.

Diğer yandan orta/ağır evre hastaların 19'una (%95) kraniyal MR görüntüleme yapılmış, 1 hastaya kraniyal MR yapılamamıştır. Yedi orta/ağır evre hastada (%36,85) normal sonuç, 12 orta/ağır evre hastada (%63,15) patolojik sonuç bulunmuştur. Altı hastada (%42,8) sadece beyaz cevherde, 1 hastada (%7,14) sadece serebral korteksde, 3 hastada (%21,4) beyaz cevher ve korteksde, 1 hastada (%7,14) bazal gangliyon, mezensefalon ve talamusta tutulum görülmüştür. Bir hastada sadece subdural hematoma (%7,14), kaput suksadeneum (%7,14), subdural mesafede artış (%7,14) saptanmıştır. Beyaz cevher ve/veya serebral korteks tutulumu %71 oranında görülmüştür. Hastaların patolojik MRG sonuçları Tablo 24'de verilmiştir.

**Tablo 24. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Patolojik MRG Sonuçları**

| Hasta No | Sarnat Evre | Zaman (Postnatal Gün) | MRG Sonucu                                                                                                                                                   |
|----------|-------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2        | Hafif       | 6                     | Serebellum komşuluğunda tentoryal yüzeyde ve oksipital lob komşuluğunda milimetrik subdural hematom                                                          |
| 7        | Hafif       | 10                    | Bilateral beyaz cevher alanında gliotik sinyal değişikliği                                                                                                   |
| 10       | Orta        | 3                     | Venöz sinüslerde genişleme, solda parankimal hematom, subdural hematom, korpus kallozumda akut enfark ile uyumlu görünüm                                     |
| 13       | Ağır        | 7                     | Beyaz cevherde HİE ile uyumlu değişiklikler, posterior fossada 5 mm subdural hematom, kortikal laminal nekroz, sol frontal parankimal hemoraji               |
| 15       | Orta        | 4                     | Beyaz cevherde HİE ile uyumlu değişiklikler, sol hemisferde sitotoksik ödem ve difüzyon kısıtlaması, subdural hematom, sol grade 1 germinal matriks kanaması |
| 17       | Orta        | 4                     | Serebellum çevresinde subaraknoid mesafede belirginleşme, hafif kavum septum pellicidum et verge varyasyonu                                                  |
| 18       | Orta        | 6                     | Mezensefalon, talamus ve globus pallidusda patolojik sinyal değişikliği, HİE ile uyumlu değişiklikler, koroid pleksusta hemoraji, kaput suksadeneum          |
| 19       | Orta        | 3                     | Kaput suksadeneum, sağ parietal beyaz cevherde hemorajik iskemik süreç, vazojenik ödem, HİE ile uyumlu                                                       |
| 20       | Orta        | 5                     | Sağ frontalde kaput suksadeneum                                                                                                                              |
| 21       | Orta        | 10                    | Kavum septum pellicidum et verge varyasyonu, serebellumda 1,5 mm subdural hemoraji, miyelinizasyonda hafif gerilik                                           |
| 23       | Orta        | 3                     | Sağ frontalde fokal difüzyon kısıtlaması                                                                                                                     |
| 27       | Ağır        | 7                     | Sağ ve sol temporal bölgede peteşial kanama                                                                                                                  |
| 32       | Orta        | 4                     | Beyaz cevherde 19*3 mm ensefalomalazi                                                                                                                        |
| 33       | Ağır        | 3                     | Serebellumda subdural kanama, iskemiye sekonder değişiklikler                                                                                                |

Çalışmamızdaki MR görüntülemesinde patoloji saptanan hastaların APGAR skorları, kord kan gazı parametreleri ve tedavi öncesi laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Daha önce hafif ve orta/ağır evre HİE arasında ROC analizinde

anlamalı farklılık saptanan 5.dk APGAR skoru, kord PH, kord baz açığı, laktat değeri, tedavi öncesi kan glukozu, ürik asit, AST, CK düzeyleri ile MR görüntülemenin patolojik olması arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızdaki aEEG, EEG, TFUSG, MRG tetkiklerinde patolojik sonucu olan hastaların sonuçları Tablo 25’de verilmiştir.

**Tablo 25. aEEG, EEG, TFUSG, MRG Tetkiklerinde Patoloji Olan Hastaların Sonuçları**

| Hasta No | Hasta Evre | aEEG Sonucu     | EEG Sonucu                                 | TFUSG Sonucu                                           | MRG Tutulum Yeri                     |
|----------|------------|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 2        | 1          |                 |                                            |                                                        | Subdural hematoma                    |
| 7        | 1          |                 |                                            |                                                        | Beyaz cevher                         |
| 9        | 1          |                 | Hafif dismatürite                          |                                                        |                                      |
| 10       | 2          | Nöbet           | Fokal epileptik bozukluk                   | Sol grade 1 GMK                                        | Serebral korteks                     |
| 13       | 3          | Nöbet           |                                            |                                                        | Beyaz cevher+ korteks                |
| 15       | 2          | Nöbet           |                                            |                                                        | Beyaz cevher+ korteks                |
| 16       | 2          |                 | Fokal Epileptik bozukluk                   |                                                        |                                      |
| 17       | 2          |                 | Hafif dismatürite+fokal epileptik bozukluk |                                                        | Ssubaraknoid mesafede genişleme      |
| 18       | 2          |                 |                                            |                                                        | Mezensefalon+bazal gangliyon+talamus |
| 19       | 2          | Nöbet           |                                            |                                                        | Beyaz cevher                         |
| 20       | 2          | Nöbet           |                                            | Beyaz cevherde ekojenite artışı+ödem                   | Kaput suksadeneum                    |
| 21       | 2          | Nöbet           | Fokal Epileptik bozukluk                   |                                                        | Beyaz cevher+ korteks                |
| 22       | 2          | Nöbet           |                                            |                                                        |                                      |
| 23       | 2          | Nöbet           |                                            |                                                        | Beyaz cevher                         |
| 24       | 2          | Burst supresyon | Serebral disfonksiyon                      | Koroid pleksusta kist                                  |                                      |
| 25       | 2          | Nöbet           |                                            |                                                        |                                      |
| 26       | 2          | Nöbet           |                                            |                                                        |                                      |
| 27       | 3          | Status          | Multifokal epileptik bozukluk              | Beyaz cevherde ödem+bazal gangliyonda ekojenite artışı | Beyaz cevher                         |
| 29       | 2          |                 | Hafif dismatürite                          |                                                        |                                      |
| 32       | 2          | Nöbet           |                                            | Sol frontal hornda kist                                | Beyaz cevher                         |
| 33       | 3          |                 |                                            |                                                        | Beyaz cevher                         |

Çalışmamızdaki hafif evre hastaların ortalama yatış süresi 7,7 gün (minimum 1, maksimum 15 gün, median 5 gün), orta/ağır evre olan hastaların ortalama yatış

süresi 14,8 gün (minimum 7, maksimum 29, median 12,5 gün) olmuştur. Hastanede kalış süresi ile Sarnat evreleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. ( $p=0.000$ )

Hastaların Sarnat evrelerine göre komplikasyon sıklığı organ tutulumlarına göre değerlendirilmiştir. Sepsis ve hipoglisemi de ayrıca komplikasyon olarak kabul edilmiştir.

Oligüri, BUN>20 mg/dL, Cr>1 mg/dL, ÜA>6,5 mg/Dl, fosfor>8 mg/dL, potasyum>5,5 mmol/L olması kriterlerinden biri veya daha fazlasına sahip olan hastalar değerlendirildiğinde hafif evre hastaların 3'ünde (%23), orta/ağır evre hastaların 16'sinde (%80) renal etkilenme olduğu görülmüştür.

Karaciğer tutulumu açısından çalışmalarda sıklıkla kullanılan AST>100 I/U, ALT>100 I/U, PT>15 sn değerleri kriter olarak alınmıştır. Hafif evre hastaların 2'sinde (%15), orta/ağır evre hastaların 12'sinde (%60) hepatik tutulum saptanmıştır.

Aritmi olarak sadece bradikardi gözlenmiştir. Orta/ağır evre hastalardan 8'inde (%40) 1. gün bradikardi saptanmış; bu hastalardan 6'sında tedavinin 2. ve 3. günü de, 1'inde ise ısıtma sonrasında da bradikardinin devam ettiği görülmüştür. Hafif evre hastalardan ise sadece 1'inde (%7,69) pasif hipoterminin uygulandığı ilk gün bradikardi gözlenmiş, sonrasında gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde %27 oran ile bradikardi sık bir komplikasyon olarak gözlenmiştir. İnotrop ihtiyacı, CKMB yüksekliği, troponin yüksekliği kriterlerinden herhangi birinin varlığı kardiyovasküler etkilenme olarak

kabul edildiğinde hastaların %100'ünde kardiyovasküler etkilenme olduğu görülmüştür.

Hematolojik tutulum açısından çalışmalarda sıklıkla kullanılan WBC<5000/mL, platelet<150000/mm<sup>3</sup>, PT>15 sn, APTT>45 sn, INR>1,2 kriterlerinden bir veya daha fazlasının olması kriter olarak alındığında hematolojik tutulum hafif evre hastaların 2'sinde (%15,3), orta/ağır evre hastaların 16'sında (%80) saptanmıştır.

Komplikasyon sıklığı Tablo 26'da özetlenmiştir.

**Tablo 26. Hastaların İzlemi Sırasında Sarnat Evrelerine Göre Komplikasyon Sıklığı**

| <b>Komplikasyon</b>                                     | <b>Hafif Evre</b> | <b>Orta/Ağır Evre</b> | <b>p<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Sepsis</b>                                           | 3 (%23)           | 16 (%80)              | <b>0,001</b>         |
| <b>Hipotansiyon</b>                                     | 0                 | 12 (%60)              | <b>0,001</b>         |
| <b>Oligüri</b>                                          | 1 (%7,69)         | 2 (%10)               | 0,690                |
| <b>Anormal böbrek fonksiyon testleri<sup>2</sup></b>    | 3 (%23)           | 16 (%80)              | <b>0,008</b>         |
| <b>Anormal karaciğer fonksiyon testleri<sup>3</sup></b> | 2 (%15,3)         | 12 (%60)              | <b>0,011</b>         |
| <b>Kardiyak tutulum<sup>4</sup></b>                     | 13 (%100)         | 20 (%100)             | -                    |
| <b>Hematolojik tutulum<sup>5</sup></b>                  | 2 (%15,3)         | 16 (%80)              | <b>0,001</b>         |
| <b>Hipoglisemi</b>                                      | 1 (%7,69)         | 2 (%10)               | 0,662                |
| <b><sup>5</sup>WBC&lt;5000</b>                          | 0                 | 2 (%10)               | 0,508                |
| <b><sup>5</sup>Platelet &lt;150000</b>                  | 0                 | 14 (%70)              | <b>0,001</b>         |
| <b>Koagülopati</b>                                      | 1 (%7,69)         | 15 (%75)              | <b>0,003</b>         |

<sup>1</sup>= Hafif evre hastalar ile orta/ağır evre HİE hastaları karşılaştırılmıştır. Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 ise istatistiksel olarak fark mevcuttur.

<sup>2</sup>= BUN>20 mg/dL ± Kreatinin>1 mg/dL ± Ürik asit>6,5 mg/dL Fosfor> 8 mg/dL Potasyum>5,5 mmol/L

<sup>3</sup>=AST>100 IU± ALT>100 I/U PT>15 sn

<sup>4</sup>=CKMB>6 U/L veya Troponin>20 mg/L veya inotrop ihtiyacı olması

<sup>5</sup>= WBC=Beyaz küre<5000/mL ± Platelet<150000/mm<sup>3</sup>± PT>15 sn ± APTT>45 sn ± INR>1,2

Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon, pnömoni, uygunsuz ADH sendromu tanısı alan, nitrik oksit tedavisi uygulanan hasta saptanmamıştır.

Tablo 26 incelendiğinde, çalışmamızda hafif evre hastalarda hipotansiyon, lökopeni, trombositopeninin hiç olmadığı; oligüri, koagülopati ve bradikardinin ise orta/ağır evre hastalara göre belirgin daha az olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak hafif evre ve orta/ağır evre HİE arasında sepsis olma sıklığı,

hipotansiyon görülme sıklığı, patolojik böbrek fonksiyon testleri, patolojik karaciğer fonksiyon testleri, hematolojik tutulum, platelet değerinin  $150000 /\text{mm}^3$  altında olması, koagülopati eşlik etmesi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.

### **Uzun Dönem İzlem Sonuçları**

Çalışmamızdaki hastalar taburcu edildikten sonra uzun dönem prognoz açısından izlenmiştir. Hastaların işitme testleri, görme muayeneleri ve Bayley skorları ile psikomotor gelişimleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki 13 hafif evre, 18 orta/ağır evre hastanın işitmesi normal olarak değerlendirilmiştir. İşitme kaybı olan 2 hasta tespit edilmiş, 2 hastanın da hafif orta/ağır evre hasta olduğu görülmüştür.

Görme kaybı saptanmamıştır.

Hastaların psikometrik değerlendirmelerindeki Bayley skorları ortalama değerleri ve psikometrik değerlendirme yapılabilen hasta sayıları ile birlikte Tablo 27’de verilmiştir. Minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri ise EK 7’de verilmiştir.

**Tablo 27. Hastaların PMD'de Sarnat Evrelerine Göre Ortalama Bayley Puanlarının Karşılaştırılması**

| Ortalama Puan  | Hafif Evre | Orta+Ağır Evre | p <sup>1</sup> |
|----------------|------------|----------------|----------------|
| 3.ay zihinsel  | 76 (n=4)   | 79 (n=4)       | 0,474          |
| 3.ay motor     | 72 (n=4)   | 77 (n=4)       | 0,502          |
| 6.ay zihinsel  | 81 (n=5)   | 79 (n=8)       | 0,450          |
| 6.ay motor     | 76 (n=5)   | 78 (n=8)       | 0,941          |
| 9.ay zihinsel  | 85 (n=3)   | 81 (n=5)       | 0,213          |
| 9.ay motor     | 76 (n=3)   | 79 (n=5)       | 0,773          |
| 12.ay zihinsel | 88 (n=4)   | 81 (n=10)      | 0,102          |
| 12.ay motor    | 81 (n=4)   | 80 (n=10)      | 0,519          |
| 18.ay zihinsel | 92 (n=5)   | 88 (n=11)      | 0,495          |
| 18.ay motor    | 88 (n=5)   | 90 (n=11)      | 0,496          |
| 24.ay zihinsel | 93 (n=2)   | 94 (n=4)       | 0,945          |
| 24.ay motor    | 81 (n=2)   | 98 (n=4)       | 0,400          |

Ki-kare testi uygulanmıştır.  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak fark mevcuttur.

PMD= Psikometrik Değerlendirme

<sup>1</sup>= PMD<85 ve PMD≥85 olmak üzere 2 grupla analiz yapılmıştır.

Üçüncü ayda PMD yapılabilen hasta yüzdesi hafif evrede %30, orta/ağır evrede %20; 6. ayda hafif evrede %38, orta/ağır evrede %40; 9 ayda hafif evrede %23, orta/ağır evrede %20; 12. ayda hafif evrede %30, orta/ağır evrede %50; 18. ayda hafif evrede %30, orta/ağır evrede %55; 24. ayda hafif evrede %15, orta/ağır evrede %20 olarak bulunmuştur.

PMD yapılabilen hastalar değerlendirildiğinde 85'in altında puan alan 3-6. ayda 5 hafif evre hasta, 10 orta/ağır hasta saptanmıştır. 85'in üzerinde puan alan 1 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan 1 hafif evre hastanın 12-18. aylarda 85'in altında puan almaya devam ettiği, kalan 4 hafif evre hastanın 12-18. aylarda 85'in

üzerinde puan aldığı gözlenmiştir. 10 orta/ağır hastadan 2'sine daha sonra hiç PMD yapılmadığı, 2'sinin 85'in altında puan almaya devam ettiği, kalan 5'inin 85'in üzerinde puan aldığı gözlenmiştir. 85'in üzerinde puan alan hastanın da yine 85'in üzerinde puan almaya devam ettiği gözlenmiştir.

Oniki-onsekizinci aylarda 85 ve üzerinde puan alan hastalar değerlendirildiğinde daha önce bahsedilen 4 hafif evre, 5 orta/ağır evre hastaya ek olarak 3 orta/ağır evre hasta eklenmiştir. 85'in altında puan alan ise daha önce bahsedilen 1 hafif evre, 2 orta/ağır evre hastaya 2 orta/ağır evre hasta daha eklenmiştir.

Sonuç olarak 18. ay PMD puanları değerlendirildiğinde 1 hafif evre, 4 orta/ağır evre hastanın 85'in altında; 3 hafif evre, 8 orta/ağır evre hastanın 85'in üzerinde puan aldığı saptanmıştır.

Hafif evre hastaların ortalama puanları incelendiğinde motor gelişim puanlarının zihinsel gelişim puanlarından daha düşük olduğu göze çarpmaktadır.

Tüm PMD puanları incelendiğinde 85'in altında puan alan 5 hastadan 4'ünün ancak 12-18. aylarda normal gelişimi yakaladığı görülmüştür.

Hastaların psikometrik değerlendirmeleri incelendiğinde PMD puanlarının 85'in altında olma ile 85 ve üzerinde olması açısından hafif evre ve orta/ağır evre HİE grupları arasında farklılık gözlenmemiştir. Sarnat evrelemesine göre hafif evre olan 5 hastanın 1'inde (%20) 18. ay PMD skoru 85'in altında saptanmıştır. Benzer şekilde Thompson skorunun 7'nin altında ve 7 ile üzerinde olması

açısından da bu gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Thompson skoru 7'nin altında olan 12 hastanın 3'ünde (%25) PMD skoru 85'in altında saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Perinatal asfiksi küresel sağlık problemlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde perinatal asfiksi insidansı 1000 canlı doğumda 2 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 10 katına çıkmaktadır. Perinatal asfiksisi olan yenidoğanların %15-20'si yenidoğan döneminde kaybedilmekte, yaşayanların ise %25'inde kalıcı nörolojik sekel oluşmaktadır.[81] Çalışmamızda izlenen 33 hastada mortalite görülmemiştir, morbidite oranı ise %31 olarak saptanmıştır.

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipoksik iskemik ensefalopati hastaları içinde hafif evre olanların toplam hastaların %40'ını, orta evre olanların %40'ını, ağır evre hastaların ise %20'sini oluşturduğu gösterilmiştir.[82] Çalışmamızdaki hastaların %39,5'inin hafif evre, %51,5'inin orta evre, %9'unun ağır evre olduğu görülmüştür. Hafif evre hastalarının yüzdesi çalışmalarla benzer saptanmıştır, ağır evre hastaların ise daha az olduğu göze çarpmaktadır. Bu duruma hem jinekologların hem de pediatristlerin perinatal asfiksiyi daha erken tanınmasının, ağır evre olmadan tedaviye başlamasının katkısının olduğu düşünülmektedir.

Biselele ve arkadaşlarının 20 HİE tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada ilk saatte hastaların %30'unun, 3. saatte %55'inin, 6. saatte ise %80'inin Thompson ölçeğinden 7'den fazla puan alarak terapötik hipotermi tedavisi gerektirdiği saptanmıştır.[51] Çalışmamızda da başlangıçta HİE hastalarının %54,5'i Sarnat skorlamasına göre orta/ağır evre olarak değerlendirilmiştir. Seri yapılan nörolojik muayeneler ve aEEG ile 1 hasta postnatal 9. saatte, bir hasta postnatal 22. saatte

orta/ağır evre olarak değerlendirilmiş, çalışmada orta/ağır evre hasta oranı %60'a ulaşmıştır. Böylelikle seri nörolojik muayenenin ve aEEG'nin önemi vurgulanmıştır.

Peebles ve arkadaşlarının 1214 HİE hastası üzerinde yaptığı, 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada HİE hastalarında sezaryen doğum oranı %25,8 olarak saptanmıştır.[83] Çalışmamızda ise sezaryen doğum oranı %63 ile oldukça yüksek olarak bulunmuştur. Bu artışta ülkemizde sezaryen doğumun normal doğuma göre daha çok tercih edilmesinin etkisi olduğu düşünülmektedir.

Odds ve arkadaşları tarafından yapılan 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada 130 HİE hastasının %69'unun erkek olduğu gözlenmiş; gestasyonel diyabet sıklığı %2,2, preeklampsi/eklampsi sıklığı %21, erken membran rüptürü sıklığı %9,3, İUBG sıklığı %16,3, ortalama gestasyonel yaş 39,3 hafta olarak bildirilmiştir.[81] Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %66'sının erkek olduğu gözlenmiştir. Fakat bizim hasta grubumuzda Odds ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla gestasyonel diyabet sıklığı %15 ile daha yüksek bulunmuştur. Eklampsi veya preeklampsi sıklığı %12, İUBG %12, ve EMR %6 ile daha düşük olarak saptanmıştır. Hastaların %15'inde plasenta ve/veya kordon patolojisi, %12'sinde maternal kanama öyküsü, %64'ünde fetal distres görülmüştür. Çalışmamızda HİE'ye sebep olabilecek antenatal özellikler içinde fetal distres en önemli risk faktörü olarak göze çarpmıştır. Ayrıca erkek cinsiyet ve sezaryen doğum da önemli risk faktörü olarak görülmüştür, bu 2 risk faktörüne sahip olan hasta oranı %45 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda hafif evre ve orta/ağır evre HİE grupları arasında gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, doğum yeri, fetal distres açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun yanısıra maternal kanama, diyabet, plasenta ve kordon patolojisi, EMR, İUBG olan hasta sayısı az olduğundan çapraz tablolarda ki kare analizinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Antenatal özellikler değerlendirildiğinde bu çalışma HİE riski olan hastaları belirlemekte faydalı olmuştur. Hastaların sadece %21’inde bu risk faktörlerinden hiçbirinin olmadığı görüldüğünden, hastanın hikayesinin iyi alınmış olmasının önemi vurgulanmıştır.

Mallick ve arkadaşlarının yaptığı 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda 5.dk APGAR skoru ortalaması 4,5, hafif evre HİE hastalarında 3,8, orta evre hastalarda 3,72, ağır evre hastalarda ise 1,22 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar düşük APGAR skorları ile ağır evre HİE arasında korelasyon görüldüğünü belirtmişlerdir. Hafif evre hastaların %27’sinde, orta evre olan hastaların %44’ünde, ağır evre hastaların %100’ünde 5.dk APGAR skorunu 3’ün altında saptamışlardır. Çalışmamızda hafif evre hastaların 1.dk APGAR skoru ortalaması 3,23, orta evre hastaların ortalaması 4,88, ağır evre hastaların ortalaması 1,67 olarak saptanmıştır. Beşinci dakika APGAR skorları incelendiğinde hafif evre hastaların ortalaması 8,38, orta evre hastaların 6,76, ağır evre hastaların ise 6,10 olarak bulunmuştur.[84] Mallick ve arkadaşlarının çalışması ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda tüm gruplarda ortalama APGAR skorları daha yüksek bulunmuştur, HİE evresinin artışı ile APGAR skorlarının düşüklüğü ise benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da

beklenildiği gibi 1.dk ve 5.dk APGAR skorları açısından hafif ve orta/ağır evre HİE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Gjerris ve arkadaşları ile Westgrenet ve arkadaşlarının çalışmalarının da içinde olduğu birçok çalışma HİE ile kord kan gazı ve postnatal ilk saatlerde neonatal kan gazı örneklerinin ilişkili olduğunu göstermiştir.[85, 86] Silvia ve arkadaşları da benzer şekilde laktat seviyesi ve baz açığı seviyesi ile orta/ağır evre HİE arasında korelasyon saptamışlardır. Plazma laktat seviyesinin 9 mmol/L'nin üzerinde olmasının ağır evre HİE ile ilişkisinde %84 sensitivite, %67 spesifite olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca 5-9 mmol/L arası laktat seviyesinin her zaman kesin serebral hasar göstergesi olmayacağını da bildirmişlerdir.[87] Çalışmamızda da HİE evresi arttıkça pH ortalama değerinin, HCO<sub>3</sub> değerinin azaldığı; laktat değerinin ve baz açığının arttığı saptanmıştır. Hafif ve orta/ağır HİE grupları arasında kord kanı ph, HCO<sub>3</sub>, baz açığı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamış, ancak bahsedilen çalışmalara benzer şekilde hastanın laktat seviyesi ile HİE evresi arasında korelasyon saptanmıştır. Kord kan gazında laktat değeri 9 mmol/L'nin üzerinde olan hastaların %71 sensitivite, %88 spesifite ile orta/ağır evre HİE olduğu gözlenmiştir.

Literatür de çalışmamıza benzer şekilde çeşitli biyokimyasal ve hematolojik parametreler perinatal asfiksiden geçen yenidoğanlarda hafif HİE olguları ile orta/ağır HİE olgularını erken dönemde ayırtetmeyi sağlayabilmesi açısından incelenmiştir.

Chawla ve arkadaşlarının 82 HİE hastası ve 82 kontrol grubu ile yaptıkları, 2019'da yayınlanan bir çalışmada 72. saatte bakılan LDH 580 U/L ve CKMB 92,6 U/L sınır değeri alınmış, HİE hastalarını sağlıklı yenidoğanlardan ayırmada LDH>580 U/L olmasının sensitivitesi %91, spesifitesi %93, PPV %91, NPV ise %92 olarak bulunmuştur. CKMB>92,6 U/L olmasının sensitivitesi %18, spesifitesi ise %100, PPV 100%, NPV ise %60 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar laktat dehidrogenazın perinatal asfiksili hastaları tanımada CKMB'den daha spesifik olduğunu belirtmişlerdir.[88] Ancak 72. saat ölçümleri olguların erken tanınması için oldukça geç bir değerlendirmedir ve hastaların erken hipotermiye alınabilmesi için yardımcı olamamaktadır.

Sahah ve arkadaşları ile Karlsson ve arkadaşları LDH düzeyinin; Beken ve arkadaşları CK, laktat, LDH, ürik asit düzeylerinin orta/ağır evre hastalarını hafif evre hastalardan ayırmada faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.[89-91] Beken ve arkadaşları 94 HİE hastası ile yaptıkları çalışmada CK, LDH, ürik asit ve laktat düzeyi birlikte kullanıldığında HİE evrelerini tahmin etmede %94 sensitivite, %87 spesifite bulmuşlardır.[91] Jones ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan bir çalışmasında 5.dk APGAR skoru, troponin T ve ALT değerlerinin orta/ağır HİE'yi ayırmada belirleyici olduğu belirtilmiştir. APGAR skorunun göreceli olarak yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.[92] Çalışmamızda ise laktat, trombosit, glukoz, ürik asit, AST değerlerinin evreleri ayırmada faydalı olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi laktat ve CK düzeyinin birlikte bakılması halinde, laktat değerinin 1 birim artışının hafif evre yerine orta/ağır evre HİE olma ihtimalini 1,5 kat, CK değerinin ise 1 kat artırdığı bulunmuştur. Çalışmamızda

ROC analizi ile hafif evre hastaları orta/ağır evre hastalardan ayırmada tedavi öncesi biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde sınır değerler belirlenmiştir. Belirlenen değerlere göre hafif evre HİE'yi orta/ağır evre HİE'den ayırmada tedavi öncesi bakılan kan glukozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olmasının %40 sensitivite, %93 spesifiteye; ürik asit değerinin 10 mg/dL'nin üzerinde olmasının %15 sensitivite, %85 spesifiteye; AST düzeyinin 74 U/L ve üzerinde olmasının %75 sensitivite, %70 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Ancak bu değişkenler tek tek ya da toplu olarak hafif evre HİE hastalarını, orta/ağır evre hastalardan yeterli kesinlikle ayırdettirebilecek istatistiksel güce sahip bulunmamıştır. Halen orta/ağır evre HİE'li hastaları erken tanımaya yardımcı olacak biyobelirteçlere gereksinim vardır.

Gümüş ve arkadaşlarının 33 sağlıklı ve 33 perinatal asfiksisi olan bebek ile yaptığı 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada CRP düzeyleri karşılaştırılmış, perinatal asfiksili olan grupta CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca baz açığı düzeyi ile CRP düzeyleri arasında korelasyon görülmüştür.[93] Çalışmamızda hastanın evresi arttıkça CRP ortalama değerinin arttığı saptanmıştır. Fakat HİE evreleri arasında tedavi öncesi CRP değeri ile anlamlı istatistiksel farklılık görülmemiştir.

Alsina ve arkadaşlarının yaptığı 2017'de yayınlanan bir çalışmada perinatal asfiksili hastalarda ilk 3 günde çoklu organ disfonksiyonu ile HİE evreleri arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır. İki veya daha fazla sistem tutulumunun olması veya organ tutulumlarının orta/ağır olması halinde, hastanın evresinin orta/ağır olma ihtimali çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmada asit baz

bozukluğu ve elektrolit dengesizliği en sık görülen etkilenme olarak belirtilip, ilk 3 gün tutulumu sırası ile %99, %85, %77 oranında saptanmıştır (ilk gün hafif evre hastaların %85'i, orta/ağır evre hastaların %100'ü). İkinci en sık tutulum ise hepatik sistemde olmuştur (ilk 3 gün sırası ile %89, %64, %39), (ilk gün hafif evre hastaların %70'i, orta evre hastaların %90'ı, ağır evre hastaların %95'i). Orta ya da ağır derecede en sık etkilenen sistemler ise kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi olarak bulunmuştur. Araştırmacılar solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve hepatik etkilenme sıklığını literatürdeki verilerle uyumlu bulduklarını belirtmiştir. Bununla birlikte, Alsina ve arkadaşları çalışmalarında renal sistemin hipotermi tedavisi öncesi çalışmalara göre daha az etkilendiğinin gözlendiğini (sırası ile %48,2, %32, %16), bunun da farklı kriterlerin kullanılması ya da hipoterminin olumlu etkisinden kaynaklandığını düşündüklerini bildirmiştir. Hematolojik etkilenmeyi (ilk 3 gün sırası ile %63, %49, %43) ise hipotermi döneminden önceki çalışmalardan biraz daha yüksek saptadıklarını, bunu da hipoterminin trombosit sayısı üzerindeki etkisinden kaynaklandığını düşündüklerini bildirmişlerdir.[73, 94-96]

Çalışmamızda en sık etkilenme %100 ile kardiyovasküler sistemde görülmüştür. Ardından sırası ile hafif evre hastaların %23'ü, orta/ağır evre hastaların %80'i ile renal tutulum; hafif evre hastaların %15,3'ü, orta/ağır evre hastaların %80'i ile hematolojik tutulum görülmüştür. En az sıklıkla da hafif evre hastaların %15,3'ü, orta/ağır evre hastaların %60'ı olmak üzere hepatik tutulum saptanmıştır. Ağır evre hastalarda 4 sistemin birden tutulduğu göze çarpmaktadır. Çalışmalarla kıyaslanması Tablo 28'de verilmiştir.

**Tablo 28. Perinatal Asfiksili Hastalarda Santral Sinir Sistemi Dışındaki Sistemlerin Etkilenme Sıklığının Karşılaştırılması [84, 94]**

| Çalışma                | Hematolojik % | CVS% | Renal % | Hepatik % |
|------------------------|---------------|------|---------|-----------|
| <b>Mallick ve ark.</b> |               |      |         |           |
| Hafif evre             | 27            | 0    | 18      | 0         |
| Orta evre              | 39            | 33   | 66      | 22        |
| Ağır evre              | 100           | 100  | 100     | 83        |
| <b>Alsina ve ark.</b>  |               |      |         |           |
| Hafif evre             | 40            | 40   | 48      | 70        |
| Orta evre              | 50            | 60   | 32      | 80        |
| Ağır evre              | 90            | 80   | 16      | 95        |
| <b>Çalışmamız</b>      |               |      |         |           |
| Hafif evre             | 15            | 100  | 23      | 15        |
| Orta evre              | 76            | 100  | 76      | 52        |
| Ağır evre              | 100           | 100  | 100     | 100       |

Yine çalışmalarda hipotermi yan etkisi mi yoksa HİE nedeni ile mi oluştuğu tartışılan trombositopeni hafif evre hastaların hiçbirinde gözlenmemiş, orta/ağır evre hastaların ise %70'inde gözlenmiştir. Azzopardi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotermi uygulanan hastalarda trombositopeni sıklığı %58, uygulanmayan hastalarda ise %50 oranında saptanmıştır.[97] Boutaybi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %1-5'inde trombositopeni görüldüğü belirtilmiş, kendi çalışmalarındaki trombositopeni oranını hipotermi alan hastalarda %80 oranında, hipotermi almayan grupta ise %59 oranında saptamışlardır. Artan trombositopeni sıklığına

rağmen intrakraniyal hemoraji sıklığının artmadığını gözlemlediklerini belirtmişlerdir.[98]

Yun ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 2012-2016 yılları arasındaki 116 HİE hastasını inceleyip sadece 13 hastada pulmoner hipertansiyon saptamışlardır. PHT'nin mekonyum aspirasyonu sendromu olan, inotrop ihtiyacı olan, EEG ve MRG'de patolojik bulgusu olan hastalarda daha sık olduğunu gözlemlemişlerdir. PHT'nin sanıldığı kadar sık görülen bir yan etki olmadığını belirtmişlerdir. Diğer yandan farklı çalışmalarda PHT'nin bir miktar hipotermi tedavisi ile arttığı gösterilmiştir.[73] Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon saptanan hasta olmamıştır. Çalışmamızda genellikle hipotermi tedavisi ile ilişkilendirilen bir komplikasyon olan aritmi sıklığı ise pasif hipotermi uygulanan hastaların %7,49'unda, aktif hipotermi uygulanan hastaların ise %40'ında saptanmış, fakat aritmi olarak sadece bradikardi gözlenmiştir. Sık bir yan etki olarak bulunmuş, fakat kendiliğinden düzelmesi nedeni ile prognoz olarak nispeten iyi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hafif evre hastaların %61'inin, orta/ağır evre hastaların %85'inin resusitasyon ihtiyacı olduğu görülmüştür. Fakat istatistiksel açıdan hastaların resusitasyon ihtiyacı ile hafif ya da orta/ağır evre HİE arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Öte yandan inotrop ihtiyacı, antikonvülzan ihtiyacı, sıvı yüklemesi ihtiyacı ile hafif evre veya orta/ağır evre olma arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur.

Spies ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HİE hastalarında ilk 12 saatte kan glukozunun 150 mg/dL üzerinde olmasının kötü prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir.[99] Benzer şekilde Pinchefsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 45 HİE olan hasta aEEG ile izlenmiş, 18 hastada hipoglisemi, 18 hastada hiperglisemi gözlenmiştir. Hiperglisemi olanların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Hipergliseminin ya beyin hasarına daha çok yol açtığı ya da yaygın beyin hasarının belirtici olduğu düşünülmüştür.[100] Çalışmamızda da hipogliseminin hafif evre ile orta/ağır evre ayrımında önemli olmadığı; fakat kan glukozu 124 mg/dL ve üzerinde olan hastaların %40 sensitivite, %93 spesifite orta/ağır evre olduğu saptanmış, çalışmalardan farklı şekilde kan glukozu ile 18. ay PMD puanları arasında ilişki bulunmamıştır.

Horst ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada perinatal asfiksisi olan hastaların yaklaşık %40'ında normal aEEG görülebileceği bildirilmiştir.[101] Çalışmamızda farklı olarak hastaların %60'ında aEEG normal olarak saptanmıştır. Tüm HİE hastaları içinde %40 hastada aEEG'de patolojik bulgu saptanmıştır. aEEG'deki Burst supresyon veya sürekli olmayan zemin aktivitesi morbidite ve mortalite açısından prognoz belirlenmesinde oldukça önemlidir.[14] Çalışmamızda aEEG'de burst supresyon saptanan 1 hasta olmuştur, bu hastanın da postnatal 5. günde çekilen EEG sonucu serebral disfonksiyon olarak raporlanmıştır. TFUSG'de koroid pleksus kisti saptanmış, kranial MRG sonucu normal olarak raporlanmıştır. Fakat hasta iyi prognoz gösterip 18. ay PMD'de 85'in üzerinde puan almıştır.

aEEG'nin HİE'li hastalarda sıklıkla ortaya çıkan yenidoğan nöbetlerinin saptanması için gerekli olduğu, nöbetlerin klinik olarak tahmin edilmesi veya saptanmasının güç olduğu ve nöbet geçirmenin kötü prognoz ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir. [38-41] Tornberg ve arkadaşlarının mortalite veya ağır nörolojik defisiti olan 27 HİE hastası ile yaptığı bir çalışmada nöbet sıklığı %67 olarak bulunmuştur.[102] Çalışmamızda ise 18. ay PMD skoru 85'in altında olan kısıtlı sayıdaki toplam 5 hastada aEEG'de nöbet sıklığı %60 olarak bulunmuştur, nöbet geçirmenin prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir. aEEG'nin PMD'de 85'in altındaki hastaları saptamada sensitivitesi %60, spesifitesi %63, PPV %42, NPV %77 olarak hesaplanmıştır.

Caravale ve arkadaşlarının 77 HİE hastası ile yaptığı bir çalışmada 69 hastanın (%89) EEG'si normal ya da normale yakın olarak saptanmış, bunların da %80'inin 1 yaşında normal gelişim gösterdiği, %15'inin hafif nörolojik defisitinin olduğu görülmüştür. 7. gün EEG'sinde bozukluk olan 8 hastanın 7'sinin EEG sonucuna benzer şekilde ağır nörolojik defisit gösterdiği ya da öldüğü gözlenmiştir.[78] Çalışmamızda hafif evre 13 hastanın 8'ine (%61,5), orta/ağır evre hastaların %100'üne EEG yapılmıştır. Hafif evre hastaların %12,5'inde, orta/ağır evre hastaların %35'inde patolojik sonuç saptanmıştır. Diğer bir deyişle Caravale ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bu çalışmada hastalarının toplam %28,5'inde patolojik sonuç saptanmıştır. 18.ay PMD skoru 85'in altında olan toplam 5 hastanın 2'sinin EEG sonucunun normal, 3'ünün patolojik olduğu görülmüştür.

Hipoksik iskemik ensefalopatisi olan 40 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 14 hastada ya normal ultrason bulguları ya da izole germinal matriks veya interventriküler veya subaraknoid hemoraji saptanmış, bu 14 hastanın 13'ünün (93%) prognozu normal olarak değerlendirilmiştir. Kalan 24 hastada TFUSG'de patolojik bulguya rastlanmıştır, bu hastaların tamamında nörolojik defisit gösterilmiştir. Başka bir çalışmada 32 HİE hastanın 9'unda kraniyal USG normal olarak saptanmış, bu hastaların da tamamının prognozu iyi olarak değerlendirilmiştir.[16] Çalışmamızda ise hafif evre hastaların %84,6'sına TFUSG yapılmış, hepsi normal bulunmuştur. Orta/ağır evre olan hastaların tamamına TFUSG yapılmış, %25'inde patolojik sonuç saptanmıştır. Çalışmalara benzer şekilde hafif evre hiçbir hastanın TFUSG'sinde patoloji saptanmamıştır. Patolojik TFUSG'nin orta/ağır evre hastaları hafif evre hastalardan ayırt ettirmede sensitivitesi %25, spesifitesi ise %100 olarak bulunmuştur. Ek olarak 2 hastanın TFUSG'sinde ödem görülmüş, bu hastalardan 1'inin en son bakılan 6.ay PMD puanı 85'in altında, diğerinin 18. ay PMD puanı 70'in altında saptanmıştır. TFUSG'de ödem saptanmasının kötü prognostik gösterge olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir.

Genel olarak çalışmalarda kraniyal MR görüntülemelerinin yaklaşık %15 ile %30'unun normal olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların %41'inde normal sonuç saptanmıştır. Hafif evre hastaların 5'ine (%38,4) kraniyal MRG yapılabilmış, %60'ında normal sonuç bulunmuştur. Orta/ağır evre hastaların ise 19'una (%95) kraniyal MRG yapılmış, %41'inde normal sonuç bulunmuştur. Çalışmalarda bazal gangliyon ve talamus lezyonlarının hastaların yaklaşık %40-

%80'inde, parasagittal beyaz cevher ve korteks anormalliklerinin hastaların yaklaşık %40-%60'ında, bazal gangliyon ve beyin sapının tutulumunun hastaların yaklaşık %10-%20'sinde bulunduğu gösterilmiştir.[16] Çalışmamızda ise hastaların %42'sinde sadece beyaz cevherde, %7'sinde sadece serebral korteksde, %21'inde beyaz cevher ve korteksde tutulum saptanmıştır. Beyaz cevher ve/veya serebral korteks tutulumu hastaların %71'inde görülmüştür. Çalışmalara göre düşük oranda olmak üzere hastaların %7'sinde bazal gangliyon, mezensefalon ve talamusta tutulum saptanmıştır. Beyin sapı tutulumu gözlenmemiştir. Bir hastada sadece subdural hematoma, bir hastada kaput suksadeneum, bir hastada subdural mesafede artış saptanmıştır. MR görüntülemenin 18.ay PMD puanı 85'in altında olanlar ile 85 ve üzerinde olan HİE hastalarını ayırmadaki sensitivitesi %60 spesifitesi %50 ile oldukça düşük olarak saptanmıştır. Hafif evre hastalara daha az MRG yapılmasının bu duruma katkısı olduğu düşünülmüştür.

Mwaniki ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde HİE hastalarında %9 oranında sağırılık, %29 oranında serebral palsy, %26 oranında kortikal körlük, %12 oranında epilepsi, %15 oranında davranış problemi, %17 oranında gros motor ve koordinasyon problemi olduğu bildirilmiştir.[103] Çalışmamızda ise orta/ağır evre hastaların %10'unda işitmede kaybı bulunmuş, hafif evre hastalarda ise işitme problemi görülmemiştir. Hastaların hiçbirinde görme kaybı saptanmamıştır.

Robertson ve arkadaşlarının 1985'de yaptığı bir çalışmada 167 HİE hastasından hafif evredeki hastaların hiçbirinde, orta evre hastaların %21'inde, ağır evre hastaların ise tamamında ölüm ya da nörolojik sekel saptanmıştır.[16] Katar ve arkadaşları tarafından yapılan 2007'de yayınlanan bir çalışmada hafif

evre HİE hastalarda mortalite görülmemiş; orta evre hastalarda %20, ağır evre hastalarda ise %70 oranında görülmüştür. Çalışmalarındaki yüksek mortalite oranını perinatal bakımın yetersiz olması, yenidoğan yoğun bakım imkanlarının yetersiz olması, orta/ağır evre hasta sayısının hafif evre hasta sayısına göre fazla olmasına bağlamışlardır.[104]

Bayat ve arkadaşlarının yaptığı 2012’de yayınlanan bir çalışmada hafif evre hastaların mortalitesi yine %0 iken, orta evre hastaların mortalitesi %11, ağır evre hastaların mortalitesi %75 olarak bulunmuştur.[105]

Oscar Papazarian tarafından yapılan 2018’de yayınlanan bir makalede orta/ağır evre HİE’de %27 oranında mortalite, %48 oranında kalıcı nörolojik defisit olduğu belirtilmiştir. Hipotermi tedavisi ile mortalitede %35’ten %27’ye; morbiditede ise %48’den %27’ye azalma olduğu bildirilmiştir.[76]

Çalışmamızda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak mortalite görülmemiştir. Mortalite görülmemesinin sebebi NRP eğitimi almış hekim ve sağlık personeli olmasına ve özellikle ağır evre hasta sayısının az olmasına bağlamak mümkün olabilir.

Bir çalışmada Robertson ve arkadaşları hafif HİE’li hastaları 8 yaşında değerlendirmiş, Wechsler İstihbarat Ölçekleri ile ölçülen IQ’yu hafif evre hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre 6 birim daha düşük IQ saptamış (112’ye kıyasla 106), ancak bu farkı istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirmemişlerdir.[106] Benzer şekilde yapılan bir çalışmada da 34 hafif

evre HİE hastası 9 yıl takip edilmiş, daha düşük ortalama IQ (98,6), artmış bilişsel bozukluk, azalmış motor ve manuel beceri olduğu gözlenmiştir.[107, 108]

Chalac ve arkadaşlarının yaptığı 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada hafif evre HİE olan 63 hasta değerlendirilmiş, 18-22. aylarda hastaların %68'ine PMD yapılmış, hastaların %40'ında zihinsel ve motor gelişim puanı 85'in altında saptanmıştır.[109]

Hafif evre HİE hastaları ile yapılan prospektif bir çalışmada 63 hafif evre hastanın 43'ü ortalama postnatal 18. ayda değerlendirilmiş. Hastaların 1'inde serebral palsy, 2'sinde otizm olmak üzere %16'sında morbidite görülmüştür. Bilişsel, motor ya da dil gelişimi Bayley skorlarından herhangi biri 85'in altında olan hasta oranı %16 olarak saptanmıştır.[110]

Murray ve arkadaşları erken dönemde çekilen EEG ve klinik muayene ile hafif evre HİE tanısı konulan hastalarda sağlıklı çocuklara kıyasla 5 yaşında olumsuz bilişsel ve nöromotor sonuçlar bildirilmiştir.[111]

Finder ve arkadaşlarının yaptığı 2019 yılında yayınlanan, hafif evre HİE hastalarının dahil edildiği bir çalışmada 18. ay psikometrik değerlendirmede Bayley skorlarının normal aralıkta fakat sağlam çocuklara göre bilişsel puanların anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışma grubu orta evre HİE hastalarının %70'inin geç adölesan dönemde öğrenme güçlüğü yaşadığını gözlemlemiş, hafif evre hastaları sadece 2-3 yaşına kadar takip ettiklerini, bu hastaların da orta evre hastalar gibi adölesan dönemde öğrenme güçlüğü yaşayabileceğini belirtmiştir.[112]

Çalışmamızda 13 hafif evre HİE olan hasta değerlendirilmiş, bu hastaların 3. ay ortalama PMD zihinsel gelişim puanı 76, motor gelişim puanı 72; 18. ay zihinsel gelişim puanı 92, motor gelişim puanı 88 olarak saptanmıştır. İlk 3-6 ayda belirgin düşük olan puanlar 18. ayda ancak normalin alt sınırına yükselebilmektedir. Postnatal 18. ayda PMD yapılabilen 5 hafif evre hastadan 1'inin (%20), 11 orta/ağır evre hastadan 4'ünün 85'in altında puan aldığı görülmüş, postnatal 18. ayda morbidite %31 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hafif evre hastaların uzun dönem nörogelişimsel test skorları ile orta/ağır evre hastaların skorları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu durum vaka sayısının azlığı ve orta/ağır gruba uygulanan aktif hipotermi tedavisinin koruyucu etkisinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki hafif evre hastalara, henüz kılavuzlarda önerilmediğinden aktif hipotermi tedavisi uygulanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda hafif evre HİE'li hastaların %11-40'ında beyin hasarı ve watershed hasarı görüldüğü gösterilmiştir.[113-116] Yine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hipotermi hafif selektif hipokampal hasarda nöron kaybını azaltmada etkili olduğu bulunmuştur.[5]

Conway ve arkadaşları tarafından yapılan 2018'de yayınlanan bir metanalizde yanlışlıkla hipotermi tedavisi verilen toplam 45 hafif evre hasta ile hipotermi tedavisi verilmeyen 46 hafif evre HİE hastası incelenmiştir. Hipotermi tedavisi verilen grupta ölüm, serebral palsy ya da düşük nörogelişimsel test skorlarından biri ya da daha fazlası olan hasta oranı %29 iken, hipotermi tedavisi verilmeyen grupta %37 oranında bulunmuştur.[117]

İngiltere'de ve ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada hipotermi tedavisi verilen 37 hafif evre HİE hastaları incelenmiştir. Hastaların %11'inde MRG'de orta veya ciddi hasar saptanmış, MR spektroskopileri normal olarak bulunmuş, postnatal 2. yılda değerlendirilen 31 bebeğin 30'unun prognozunun normal olduğu gözlenmiştir.[118]

Diğer yandan 5 çalışmadaki hafif evre hastaların değerlendirildiği bir metaanalizde hipotermi tedavisi verilen hastalarda %19,6, hipotermi tedavisi verilmeyen hafif evre hastalarda %19,7 kötü prognoz saptanmıştır.[119]

Özetle yapılan yeni çalışmaların çoğu, çalışmamız da dahil olmak üzere, hafif evre hastalarda morbidite gözlenmediği konusunda eski çalışmalarla çelişmektedir. Eski çalışmalardaki hafif evre hastaların çoğunun klinik muayenesi seri şekilde yapılmamış, aEEG her hastaya uygulanmamış, MRG görüntülemeleri her hafif evre hastaya gerek görülmediği ya da kılavuzlarda önerilmediği için yapılmamıştır. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da MRG yapılmayan hafif evre hasta oranı %61'dir. Yine hafif evre hastaların takipleri net yapılmadığından çoğu çalışmalarda hafif evre hastaların prognozları ile eksiklikler mevcuttur. Aynı şekilde bu çalışmada da 13 hafif evre hastanın sadece 5'ine 18. ayda PMD yapılabilmektedir. Bunun yanısıra çoğu hafif evre hasta hipotermi tedavisi uygulanabilen ya da takibin daha net yapılabildiği 3. basamak hastanelere sevk edilmemektedir. Bu çalışmada da dış merkezden sevk ile gelen hastaların sadece % 25'inin hafif evre hasta olduğu gözlenmiştir. Kılavuzlarda henüz hafif evre hastalara sadece destek tedavisi önerilmekte ve aktif hipotermi tedavisinin etkililiği hala tartışılmaktadır. Hafif evre hastalar net olarak orta/ağır evre

hastalardan ayrılamadığında, postnatal ilk 6 saati geçmemek için, hekimler bu hastalara da hipotermi uygulamayı tercih edebilmektedir. Gagne-Loranger ve arkadaşları üçüncü basamak merkeze yönlendirilen hafif evre HİE'li hastaların %15'inin hipotermi ile tedavi edildiğini bildirmiştir. Farklı olarak, İngiltere'de 2018 yılında yapılan bir ankette merkezlerin %75'inin zaman zaman hafif evre HİE'li hastaları hipotermi ile tedavi ettiğini göstermiştir.[120, 121] Özetle hafif evre HİE'li hastaların tedavisi ile ilgili şu andaki bilgiler yanlışlıkla tedavi verilen hafif evre hastalar ya da hafif evre hastalara da hipotermi tedavisi uygulayan sınırlı merkezlerin verileriyle sınırlıdır.

Ek olarak hafif evre HİE hastalarının yaklaşık %40'ı olduğu göz önüne alınacak olursa hafif evre hastalara da hipotermi tedavisi verilmesi hem tetkik hem tedavi masrafını artıracak, aynı zamanda hipotermi tedavisi şu anki şartlarla daha çok 3. basamak hastanelerde verildiğinden, 3. basamak hastanelerin yükünü artıracak, ek olarak anne ile bebeğin belki de ayrı hastanelerde tedavi almasına sebep olacaktır.

Sonuç olarak günümüzde orta/ağır HİE'li hastaları hafif evre hastalardan erken dönemde ayırmak için halen net biyobelirteçler mevcut değildir. Çalışmamız da dahil olmak üzere bu konuyla ilgili literatür küçük olgu serilerinden öteye gidememiştir. Bu konuda farklı parametrelerle yapılacak geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Öte yandan hafif evre HİE'li hastaların da eski literatürdeki bilgilerden farklı olarak uzun dönem sorunlarının olduğu göz önüne alınacak olursa bu hastalarda tanı, tedavi ve takibin iyi yapıldığı, örneklemin büyük olduğu, çok merkezli, 18-24 ay kontrolleri ile birlikte 6-7. yaş dönemlerini,

hatta prepubertal dönem izlemini de içeren uzun soluklu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 2015-2019 yılları arasında GÜTF YDYBÜ'nde perinatal asfiksi tanısı ile izlenen 33 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Sarnat evrelemesine göre hastaların %39,5'inin hafif evre, %51,5'inin orta evre, %9'unun ağır evre olduğu gözlenmiştir.
2. İzlenen hastalarda mortalite gözlenmemiş, morbidite oranı ise %31 olarak saptanmıştır.
3. Maternal diyabet, plasenta kordon patolojisi, preeklampsi/ eklampsi, EMR, maternal kanama, İUBG, fetal distres risk faktörleri olarak değerlendirilmiş, çalışmamızdaki hastaların sadece %21'inde bu risk faktörlerinden herhangi birinin olmadığı saptanmıştır. İyi öykü almanın ve prenatal bakımın önemi vurgulanmıştır.
4. Şu an ki kılavuz bilgileri doğrultusunda çalışmadaki hafif evre hastalara sadece destek tedavisi ve pasif soğutma, orta/ağır evre hastalara destek tedavisi yanında hipotermi tedavisi uygulanmıştır.
5. Hafif evre hastaları orta/ağır evre hastalardan ayırmada erken dönemde saptanan, güvenilir ve spesifik biyobelirteçler eksiktir. Çalışmamızda hafif evre HİE'li grupla orta/ağır evre HİE'li grubu ayırmada 1-5.dk APGAR skorları, kord kan gazı laktat düzeyi; tedavi öncesi glukoz, ürik asit, AST değerlerinin faydalı olabileceği düşünülmüş ve yapılan ROC analizi ile biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde sınır değerler belirlenmiştir. Ancak belirlenen değerlere göre orta/ağır evre HİE'yi hafif evre HİE'den

ayırmada 5.dk APGAR skorunun<5 olmasının %15 sensitivite, %100 spesifiteye; kord laktat değerinin 9 mmol/L'nin üzerinde olmasının %71 sensitivite, %88 spesifiteye; tedavi öncesi bakılan kan glukozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olmasının %40 sensitivite, %93 spesifiteye; ürik asit değerinin 10 mg/dL'nin üzerinde olmasının %15 sensitivite, %85 spesifiteye; AST düzeyinin 74 U/L ve üzerinde olmasının %75 sensitivite, %70 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar orta/ağır hastaların hafif evre HİE'li hastalardan erken dönemde ayırdedilmesi için yeterli görülmemiştir. Daha farklı değişkenlerle daha büyük hasta serilerinde yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. HİE evrelerini ayırmaya yönelik yapılan lojistik regresyon analizinde tedavi öncesi laktat ve CK düzeyinin birlikte bakılması halinde, laktat değerinin 1 birim artışının hafif evre yerine orta/ağır evre HİE olma ihtimalini 1,5 kat, CK değerinin ise 1 kat artırdığı bulunmuştur.
7. Çalışmamızdaki hastalardaki sistemik etkilenme değerlendirildiğinde, en sık tutulum %100 ile kardiyovasküler sistemde olmuştur. Ardından sırası ile hafif evre hastaların %23'ü, orta/ağır evre hastaların %80'inde renal tutulum; hafif evre hastaların %15,3'ü, orta/ağır evre hastaların %80'inde hematolojik tutulum görülmüştür. En az sıklıkla da hafif evre hastaların %15,3'ü, orta/ağır evre hastaların %60'ında olmak üzere hepatik tutulum saptanmıştır. Ağır evre hastalarda 4 sistemin birden tutulduğu göze çarpmaktadır.

8. Çalışmadaki hastalar uzun dönem prognoz açısından değerlendirildiğinde hafif evre hastalarda işitme problemi gözlenmezken, orta/ağır evre hastaların %6'sında işitmede kaybı saptanmıştır. Hiçbir hastada görme problemi saptanmamıştır.
9. Çalışmamızdaki hafif evre hastaların 3. ay ortalama PMD zihinsel gelişim puanı 76, motor gelişim puanı 72; 18. ay zihinsel gelişim puanı 92, motor gelişim puanı 88 olarak saptanmıştır. Orta/ağır evre hastaların ise 3. ay ortalama zihinsel gelişim puanı 79, motor gelişim puanı 77; 18. ay zihinsel gelişim puanı 88, motor gelişim puanı 90 olarak saptanmıştır. 18. ay PMD puanları değerlendirildiğinde 1 hafif evre, 4 orta/ağır evre hastanın 85'in altında; 3 hafif evre, 8 orta/ağır evre hastanın 85'in üzerinde puan aldığı saptanmıştır. Hafif evre hastaların PMD puanlarının daha iyi olması beklenirken, aksine 18. ay PMD puanları ile HİE evreleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.
10. Bu çalışma da dahil olmak üzere, yapılan yeni çalışmalar, hafif evre hastalarda morbidite gözlenmediğini bildiren eski çalışmalarla çelişmektedir. Hafif evre hastaların prognozunun sanıldığı kadar iyi olmayabileceği büyük örneklemli randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenirse, hafif evre hastalara da nöroprotektif tedavi verilip verilmemesi açısından tekrar değerlendirme yapılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Volpe, J.J., Hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurology of the Newborn*, 1995: p. 314-369.
2. Badr, L.K. and I. Purdy, Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 2006. 20(2): p. 163-175.
3. Chawla, S., S.V. Bates, and S. Shankaran, Is It Time for a Randomized Controlled Trial of Hypothermia for Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy? *The Journal of Pediatrics*, 2020.
4. Thoresen, M., et al., Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 2013. 104(3): p. 228-233.
5. Wassink, G., et al., The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Frontiers in neuroscience*, 2014. 8: p. 40.
6. BİLGİN, L.K., et al., Hipoksik İskemik Ensefalopati: 63 Term Yenidoğanın Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 5(2): p. 89-94.
7. Unicef, Committing to child survival: a promise renewed. Progress report 2013. New York: UNICEF; 2013. 2019.
8. Wu, Y.W., et al., Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991–2000. *Pediatrics*, 2004. 114(6): p. 1584-1590.
9. Chandra, S., S. Ramji, and S. Thirupuram, Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors in hospital births. *Indian pediatrics*, 1997. 34: p. 206-212.
10. Endrich, O., et al., Asphyxia in the newborn: evaluating the accuracy of ICD coding, clinical diagnosis and reimbursement: observational study at a Swiss tertiary care center on routinely collected health data from 2012-2015. *PloS one*, 2017. 12(1): p. e0170691.
11. Giannakis, S., et al., Hospital survey showed wide variations in therapeutic hypothermia for neonates in Germany. *Acta Paediatrica*, 2020. 109(1): p. 200-201.
12. Gebregziabher, G.T., F.B. Hadgu, and H.T. Abebe, Prevalence and Associated Factors of Perinatal Asphyxia in Neonates Admitted to Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Northern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Pediatrics*, 2020. 2020.
13. Ensefalopati, T.N.D.H.İ. and Ç. Grubu, Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008. 51(3): p. 123-29.
14. TÜRKMEN, M.K., et al., Hipoksik İskemik Ensefalopatili Yenidoğanların Klinik, Nörofizyolojik ve Nörogörüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 2009. 18(4): p. 264-271.

15. Gomella, T.L., et al., Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 2013: McGraw-Hill Education Medical.
16. Volpe, J.J., Neurology of the newborn E-book. 2008: Elsevier Health Sciences.
17. Thordstein, M. and I. Kjellmer, Cerebral tolerance of hypoxia in growth-retarded and appropriately grown newborn guinea pigs. *Pediatric research*, 1988. 24(5): p. 633-638.
18. Nelson, K.B., et al., Antecedents of neonatal encephalopathy in the vermont oxford network encephalopathy registry. *Pediatrics*, 2012. 130(5): p. 878-886.
19. Jenster, M., et al., Maternal or neonatal infection: association with neonatal encephalopathy outcomes. *Pediatric research*, 2014. 76(1): p. 93-99.
20. Hagberg, B., et al., Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. *Acta Paediatrica*, 2001. 90(3): p. 271-277.
21. Akisu, M., A. Kumral, and F.E. Canpolat, Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan ensefalopati rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2018. 53(Supp: 1): p. 32-44.
22. Menkes, J.H., H.B. Sarnat, and B.L. Maria, *Child neurology*. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Meyer, J.-E., Über die Lokalisation frühkindlicher Hirnschäden in arteriellen Grenzgebieten. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1953. 190(4): p. 328-341.
24. Johnston, M.V., Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain pathology*, 2005. 15(3): p. 234-240.
25. Johnston, M.V. and J.T. Coyle. Development of central neurotransmitter systems. in *Ciba Foundation Symposium*. 1981.
26. Kitabı, B.Ö., *Türk Farmakoloji Derneği*.
27. Ai, J. and A. Baker, Long-term potentiation of evoked presynaptic response at CA3–CA1 synapses by transient oxygen-glucose deprivation in rat brain slices. *Experimental brain research*, 2006. 169(1): p. 126-129.
28. Fatemi, A., M.A. Wilson, and M.V. Johnston, Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clinics in perinatology*, 2009. 36(4): p. 835-858.
29. McDonald, J.W., F.S. Silverstein, and M.V. Johnston, Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neuroscience letters*, 1990. 109(1-2): p. 234-238.
30. McDonald, J.W., F.S. Silverstein, and M.V. Johnston, Neuroprotective effects of MK-801, TCP, PCP and CPP against N-methyl-D-aspartate induced neurotoxicity in an in vivo perinatal rat model. *Brain research*, 1989. 490(1): p. 33-40.
31. McDonald, J.W., et al., Quantitative assessment of neuroprotection against NMDA-induced brain injury. 1989.

32. Noh, M.-R., et al., Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Experimental neurology*, 2006. 201(2): p. 470-478.
33. Ikonomidou, C., et al., Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 1999. 283(5398): p. 70-74.
34. Volpe, J.J., Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic–ischemic encephalopathy. *Annals of neurology*, 2012. 72(2): p. 156-166.
35. Volpe, J.J., Perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatric Clinics of North America*, 1976. 23(3): p. 383-397.
36. Perlman, J.M. and R. Risser, Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics*, 1996. 97(4): p. 456-462.
37. Lien, J.M., et al., Term early-onset neonatal seizures: obstetric characteristics, etiologic classifications, and perinatal care. *Obstetrics & Gynecology*, 1995. 85(2): p. 163-169.
38. Sarnat, H.B. and M.S. Sarnat, Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*, 1976. 33(10): p. 696-705.
39. Wu, Y.W., et al., High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase II trial. *Pediatrics*, 2016. 137(6).
40. Barnett, C.P., M. Perlman, and P.G. Ekert, Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ perspective. *Pediatrics*, 1997. 99(6): p. 797-799.
41. Thompson, C., et al., The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta paediatrica*, 1997. 86(7): p. 757-761.
42. Shankaran, S., et al., Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(15): p. 1574-1584.
43. Al-Macki, N., et al., The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatric neurology*, 2009. 41(6): p. 399-405.
44. Miller, S.P., et al., Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 2005. 146(4): p. 453-460.
45. Clancy, R.R., J.T. Sladky, and L.B. Rorke, Hypoxic-ischemic spinal cord injury following perinatal asphyxia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1989. 25(2): p. 185-189.
46. Lou, H., Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta paediatrica*, 1996. 85(11): p. 1266-1271.
47. Monchi, O., et al., Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology: Official Journal of the*

- American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2006. 59(2): p. 257-264.
48. Roland, E.H., et al., Cortical visual impairment following birth asphyxia. *Pediatric neurology*, 1986. 2(3): p. 133-137.
  49. Mercuri, E., et al., The aetiology of delayed visual maturation: short review and personal findings in relation to magnetic resonance imaging. *European Journal of Paediatric Neurology*, 1997. 1(1): p. 31-34.
  50. Robertson, C.M., et al., Neonatal encephalopathy: an indicator of early sexual maturation in girls. *Pediatric neurology*, 1990. 6(2): p. 102-108.
  51. Biselele, T., G. Naulaers, and B. Tady, Evolution of the Thompson score during the first 6 h in infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatrica*, 2014. 103(2): p. 145-148.
  52. Rai, R., G. Tripathi, and D. Singh, Nucleated RBC count as predictor of neurological outcome in perinatal asphyxia. *Indian pediatrics*, 2014. 51(3): p. 231-232.
  53. Karlo, J., et al., Evaluation of renal function in term babies with perinatal asphyxia. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2014. 81(3): p. 243-247.
  54. Treiber, M., M. Gorenjak, and B. Pecovnik Balon, Serum Cystatin-C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Newborn After Perinatal Hypoxia/Asphyxia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2014. 18(1): p. 57-67.
  55. Chalak, L.F., et al., Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *The Journal of pediatrics*, 2014. 164(3): p. 468-474. e1.
  56. Risso, F.M., et al., Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentrations. *Clinica chimica acta*, 2012. 413(1-2): p. 150-153.
  57. Çeltik, C., et al., Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain and Development*, 2004. 26(6): p. 398-402.
  58. Nagdyman, N., et al., Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatric research*, 2001. 49(4): p. 502-506.
  59. Nagarajan, L., L. Palumbo, and S. Ghosh, Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *European journal of paediatric neurology*, 2012. 16(2): p. 118-125.
  60. Murray, D.M., et al., Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2008. 93(3): p. F187-F191.
  61. Van Rooij, L., et al., Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2005. 90(3): p. F245-FF251.

62. Shany, E., et al., Amplitude-integrated electroencephalography: a tool for monitoring silent seizures in neonates. *Pediatric neurology*, 2006. 34(3): p. 194-199.
63. Shalak, L.F., et al., Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*, 2003. 111(2): p. 351-357.
64. Hellström-Westas, L., Monitoring brain function with aEEG in term asphyxiated infants before and during cooling. *Acta Paediatrica*, 2013. 7(102): p. 678-679.
65. Mercuri, E., et al., Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 1995. 73(2): p. F67-F74.
66. Barkovich, A.J., et al., Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. *American journal of neuroradiology*, 2001. 22(9): p. 1786-1794.
67. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics*, 2013. 131(01): p. 88-98.
68. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*, 2014. 123(4): p. 896-901.
69. Martín-Ancel, A., et al., Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *The Journal of pediatrics*, 1995. 127(5): p. 786-793.
70. Wu, Y., et al., Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. 2014.
71. Groenendaal, F. and M. Frank van Bel, Perinatal asphyxia in term and late preterm infants. 2019.
72. Papile, L.-A., et al., Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 2014. 133(6): p. 1146-1150.
73. Jacobs, S.E., et al., Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database of systematic reviews*, 2013(1).
74. Cloherty, J.P., E.C. Eichenwald, and A.R. Stark, *Manual of neonatal care*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
75. Chalak, L.F., et al., Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18–22 months. *Pediatric research*, 2018. 84(6): p. 861-868.
76. Papazian, O., Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medicina*, 2018. 78: p. 36-41.
77. Natarajan, G., et al., Apgar scores at 10 min and outcomes at 6–7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2013. 98(6): p. F473-F479.
78. Caravale, B., F. Allemand, and M.H. Libenson, Factors predictive of seizures and neurologic outcome in perinatal depression. *Pediatric neurology*, 2003. 29(1): p. 18-25.
79. Rutherford, M.A., J.M. Pennock, and L.M. Dubowitz, Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy: a

- comparison with outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1994. 36(9): p. 813-825.
80. Rutherford, M.A., et al., Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 1998. 102(2): p. 323-328.
  81. Odd, D., et al., Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 2017. 10(4): p. 347-353.
  82. Lee, A.C., et al., Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric research*, 2013. 74(S1): p. 50-72.
  83. Peebles, P.J., et al., Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*, 2020. 40(1): p. 63-69.
  84. Murmu, M.C., Study of Multiple Organ Failure in Birth Asphyxia and its Correlation with Immediate Neurological Outcome. *EC Paediatrics*, 2019. 8: p. 578-585.
  85. Westgren, M., et al., Routine measurements of umbilical artery lactate levels the prediction of perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1995. 173(5): p. 1416-1422.
  86. Gjerris, A.C., et al., Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008. 139(1): p. 16-20.
  87. Da Silva, S., et al., Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta paediatrica*, 2000. 89(3): p. 320-323.
  88. Chawla, S., R.R. Singh, and N.K. Bhatta, Lactate dehydrogenase and CK-MB as predictors of hypoxic ischaemic encephalopathy in newborns with perinatal asphyxia. 2019.
  89. Karlsson, M., et al., Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study. *Acta paediatrica*, 2010. 99(8): p. 1139-1144.
  90. Shah, S., M. Tracy, and J. Smyth, Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *Journal of perinatology*, 2004. 24(1): p. 16-20.
  91. Beken, S., et al., Can biochemical markers predict the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy? *Turkish Journal of Pediatrics*, 2014. 56(1).
  92. Jones, R., A. Heep, and D. Odd, Biochemical and clinical predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018. 31(6): p. 791-796.
  93. Gumus, H., et al., An investigation of the relationship between base deficit and CRP in asphyctic infants. *Annals of Medical Research*, 2020. 27(1): p. 92-6.
  94. Alsina, M., et al., The severity of hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with multiple organ dysfunction in the hypothermia era. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2017. 18(3): p. 234-240.

95. Shah, P., et al., Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2004. 89(2): p. F152-F155.
96. Róka, A., et al., Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatrica*, 2007. 96(8): p. 1118-1121.
97. Azzopardi, D.V., et al., Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(14): p. 1349-1358.
98. Boutaybi, N., et al., Neonatal thrombocytopenia after perinatal asphyxia treated with hypothermia: a retrospective case control study. *International journal of pediatrics*, 2014. 2014.
99. Spies, E.E., S.L. Lababidi, and M.C. McBride, Early hyperglycemia is associated with poor gross motor outcome in asphyxiated term newborns. *Pediatric neurology*, 2014. 50(6): p. 586-590.
100. Pinchevsky, E.F., et al., Hyperglycemia and Glucose Variability Are Associated with Worse Brain Function and Seizures in Neonatal Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. *The Journal of pediatrics*, 2019. 209: p. 23-32.
101. Ter Horst, H.J., et al., Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatric research*, 2004. 55(6): p. 1026-1033.
102. Thornberg, E., et al., Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta paediatrica*, 1995. 84(8): p. 927-932.
103. Mwaniki, M.K., et al., Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet*, 2012. 379(9814): p. 445-452.
104. Katar, S., et al., Hipoksik iskemik ensefalopatili 80 Term yenidoğan hastanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007. 1: p. 38-41.
105. Bayat, M., Perinatal Asfiksi ve Hipoksik İskemik Ensefalopati Tanısı ile İzlenen Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi, in *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*. 2012.
106. Robertson, C., N. Finer, and M. Grace, School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *The Journal of pediatrics*, 1989. 114(5): p. 753-760.
107. Majnemer, A. and B. Rosenblatt, Prediction of outcome at school entry in neonatal intensive care unit survivors, with use of clinical and electrophysiologic techniques. *The Journal of pediatrics*, 1995. 127(5): p. 823-830.
108. van Handel, M., et al., Specific memory impairment following neonatal encephalopathy in term-born children. *Developmental neuropsychology*, 2012. 37(1): p. 30-50.

109. Chalak, L.F., et al., Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res*, 2018. 84(6): p. 861-868.
110. Prempunpong, C., et al., Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *Journal of Perinatology*, 2018. 38(1): p. 80-85.
111. Murray, D.M., et al., Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2016. 138(4): p. e20160659.
112. Finder, M., et al., Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *Jama Pediatrics*, 2020. 174(1): p. 48-55.
113. Gagne-Loranger, M., et al., Newborns referred for therapeutic hypothermia: association between initial degree of encephalopathy and severity of brain injury (what about the newborns with mild encephalopathy on admission?). *American journal of perinatology*, 2016. 33(02): p. 195-202.
114. Massaro, A.N., et al., Short-term outcomes after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: a report from the Children's Hospitals Neonatal Consortium HIE focus group. *Journal of perinatology*, 2015. 35(4): p. 290-296.
115. Walsh, B.H., et al., The frequency and severity of magnetic resonance imaging abnormalities in infants with mild neonatal encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 2017. 187: p. 26-33. e1.
116. Walsh, B.H. and T.E. Inder, MRI as a biomarker for mild neonatal encephalopathy. *Early human development*, 2018. 120: p. 75-79.
117. Conway, J., et al., Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome-A systematic review. *Early human development*, 2018. 120: p. 80-87.
118. Lally, P.J., et al., Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *The Lancet Neurology*, 2019. 18(1): p. 35-45.
119. Kariholu, U., et al., Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2020. 105(2): p. 225-228.
120. Lodygensky, G.A., M.R. Battin, and A.J. Gunn, Mild neonatal encephalopathy—how, when, and how much to treat? *JAMA pediatrics*, 2018. 172(1): p. 3-4.
121. Oliveira, V., et al., Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2018. 103(4): p. F388-F390.

## 8. ÖZET

Perinatal asfiksi, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen küresel sağlık problemlerinden biridir. Perinatal asfiksili hastalar evrelere ayrılarak değerlendirmekte, hafif evre hastalara destek tedavisi, orta/ağır evre hastalara ise destek tedavisi yanında aktif hipotermi gibi nöroprotektif tedaviler önerilmektedir. Bu yüzden hafif ve orta/ağır evre hastaların ayrımı için belirteçlere, hafif evre hastaların tedaviye alınıp alınmaması konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız hafif evreyle orta/ağır evre HİE'li hastaları ayırt ettirici verileri araştırmak, hafif evre hastaların prognozunu değerlendirerek nöroprotektif tedaviye ihtiyacını belirlemek için yapılmıştır.

Çalışmamıza GÜTF YDYBÜ'nde 2015-2019 yılları arasında perinatal asfiksi tanısıyla izlenen 33 hasta dahil edilmiş; hastaların sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızdaki hafif evre hastalara destek tedavisi ve pasif hipotermi, orta/ağır evre hastalara destek tedavisiyle aktif hipotermi tedavisi uygulanmıştır. Literatürden yola çıkarak hafif evreyle orta/ağır evre HİE'li grubu ayırmada APGAR skorları, kord laktat; tedavi öncesi glukoz, ürik asit, AST değerlerinin faydalı olabileceği düşünülmüş, belirlenen değerlerin sensitivite ve spesifiteleri incelenmiştir. Ayrıca laktat ve CK düzeyi ile HİE evreleri arasında korelasyon bulunmuştur. Hastaların 18. ay PMD puanlarında hafif evre hastaların daha iyi olması beklenirken, aksine evreler arasında farklılık gözlenmemiştir. Bunda uzun dönem izlenebilen olgu sayısının azlığı ve orta/ağır HİE'li gruba uygulanmış olan hipotermi tedavisinin etkinliği rol oynamış olabilir.

Çalışmamızdaki sonuçlar orta/ağır evre HİE'li hastaları hafif evre hastalardan ayırmada yeterli görülmemiştir. Yapılan yeni çalışmalar gibi, çalışmamız da hafif evre hastalarda morbidite gözlenmediğini bildiren eski çalışmalarla çelişmektedir. Hafif evre hastaların prognozunun sanıldığı kadar iyi olmayabileceği büyük örneklemli randomize kontrollü çalışmalarla desteklenirse hafif evre hastalara da nöroprotektif tedavi verilip verilmemesi açısından tekrar değerlendirme yapılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Perinatal asfiksi, Hipoksik iskemik ensefalopati, Neonatal ensefalopati

## **9. SUMMARY**

### **Retrospective Evaluation of Newborns Undergoing Perinatal Asphyxia**

Perinatal asphyxia is still one of the global health problems in spite of the advances in diagnosis and treatment methods. Patients with perinatal asphyxia are evaluated according to the stages and recommended supportive therapy if it is mild-stage. If it is moderate/severe stage then neuroprotective treatments such as active hypothermia along with supportive therapy are recommended. Therefore, there is a need for specifiers to differentiate between mild and moderate/severe stage patients and studies on whether mild stage patients should be treated. This study was conducted to research data that distinguish patients with mild-stage and moderate/severe stage HIE and to determine the need for neuroprotective therapy by evaluating the prognosis of mild-stage patients.

In our study, 33 patients who were monitored upon the diagnosis of perinatal asphyxia at GÜTF NICU between 2015-2019 were included; and the results of these patients were analyzed retrospectively. To the involving patients, supportive therapy and passive hypothermia were applied at mild-stage, and active hypothermia therapy along with supportive therapy were applied at moderate/severe stage. Based on the literature, APGAR scores, cord lactate; before treatment glucose level, uric acid, AST values were thought to be beneficial in differentiating the mild and moderate/heavy stages and the sensitivity and specificity of the determined values were examined. In addition, a correlation was found between lactate and CK levels and HIE stages. When the 18th month

PMD scores of the patients were examined, mild stage patients were expected to be better, but no difference was observed between the stages. Low number of cases that can be monitored in the long term and the effectiveness of the hypothermia treatment applied to the group with moderate/severe HIE may have played a role in this.

The results of our study were not sufficient to distinguish patients with moderate/severe stage HIE from mild stage patients. Like recent studies, our study also contradicts old studies reporting that morbidity was not observed in mild stage patients. If it is supported by large sampled randomly controlled studies that the prognosis of mild stage patients may not be as good as expected, whether neuroprotective therapy should be given to them can be reassessed.

**Keywords:** Perinatal asphyxia, Hypoxic ischemic encephalopathy, Neonatal encephalopathy

## 10. EKLER

### EK 1. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

|                       | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün  | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü |
|-----------------------|------------------|--------|--------|--------|----------------|
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |        |        |        |                |
| WBC                   |                  |        |        |        |                |
| Minimum               | 11360            | 12150  | 2511   | 2492   | 2491           |
| Maksimum              | 56050            | 39480  | 19971  | 14230  | 14100          |
| Ortalama              | 22929            | 18411  | 12380  | 9716   | 8137           |
| Ortanca               | 20225            | 16903  | 13710  | 9464   | 7716           |
| Hb                    |                  |        |        |        |                |
| Minimum               | 11,40            | 10     | 9,50   | 8,40   | 6,90           |
| Maksimum              | 22,20            | 21,2   | 21     | 20,40  | 18,40          |
| Ortalama              | 16,08            | 14,81  | 14,59  | 14,16  | 12,96          |
| Ortanca               | 15,55            | 14,20  | 13,60  | 13,75  | 13,50          |
| Plt                   |                  |        |        |        |                |
| Minimum               | 75000            | 65700  | 45000  | 61600  | 36900          |
| Maksimum              | 434000           | 362700 | 306200 | 217000 | 253100         |
| Ortalama              | 225295           | 187725 | 161955 | 138356 | 132900         |
| Ortanca               | 231000           | 174400 | 161000 | 134200 | 136500         |
| RBC                   |                  |        |        |        |                |
| Minimum               | 3,53             | 3,20   | 2,8    | 2,60   | 2,34           |
| Maksimum              | 6,60             | 5,60   | 5,50   | 5,27   | 5,00           |
| Ortalama              | 4,51             | 4,18   | 4,12   | 4,11   | 3,74           |
| Ortanca               | 4,57             | 4,02   | 4      | 4,14   | 3,80           |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |        |        |        |                |
| WBC                   |                  |        |        |        |                |
| Minimum               | 10190            | 10809  |        |        |                |
| Maksimum              | 36000            | 24150  |        |        |                |
| Ortalama              | 19030            | 16475  |        |        |                |
| Ortanca               | 16500            | 15500  |        |        |                |

|                   | Tedavi<br>Öncesi | 1. Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü |
|-------------------|------------------|--------|--------|--------|----------------|
| <b>Hafif evre</b> |                  |        |        |        |                |
| Hb                | 11               | 12,85  |        |        |                |
| Minimum           | 21,50            | 18,80  |        |        |                |
| Maksimum          | 16,01            | 15,28  |        |        |                |
| Ortalama          | 15,5             | 15     |        |        |                |
| Ortanca           |                  |        |        |        |                |
| Plt               |                  |        |        |        |                |
| Minimum           | 183000           | 204000 |        |        |                |
| Maksimum          | 325000           | 365000 |        |        |                |
| Ortalama          | 268615           | 256366 |        |        |                |
| Ortanca           | 270000           | 253000 |        |        |                |
| RBC               |                  |        |        |        |                |
| Minimum           | 2,93             | 3,48   |        |        |                |
| Maksimum          | 6,30             | 5,14   |        |        |                |
| Ortalama          | 4,58             | 4,36   |        |        |                |
| Ortanca           | 4,42             | 4,36   |        |        |                |

Wbc= Beyaz küre $10^3$ /mL RBC=Kırmızı küre  $10^3$ /mL Hb= Hemoglobin g/dL Plt=Platalet  $10^3$ /mL

**EK 2. Hastaların Kan Glukozu ve CRP Minimum, Maksimum, Ortalama ve Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması**

|                       | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü |
|-----------------------|------------------|-------|--------|--------|----------------|
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |
| Kan glukoza           | 57               | 54    | 55     | 59     | 46             |
| Minimum               | 178              | 201   | 182    | 213    | 161            |
| Maksimum              | 111              | 100   | 105    | 93     | 91             |
| Ortalama              | 111              | 91    | 102    | 86     | 89             |
| Ortanca               |                  |       |        |        |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |
| Kan glukoza           | 25               | 22    |        |        |                |
| Minimum               | 166              | 110   |        |        |                |
| Maksimum              | 80,38            | 76    |        |        |                |
| Ortalama              | 77               | 75    |        |        |                |
| Ortanca               |                  |       |        |        |                |
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |
| CRP                   | 0,15             | 0,42  | 2,43   | 2,60   | 2              |
| Minimum               | 17,70            | 21,8  | 23     | 23,10  | 93             |
| Maksimum              | 4,06             | 7,23  | 11     | 11,93  | 17,75          |
| Ortalama              | 3                | 5,20  | 8,9    | 15     | 9,56           |
| Ortanca               |                  |       |        |        |                |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |
| CRP                   | 0,10             | 1,40  |        |        |                |
| Minimum               | 9,9              | 65    |        |        |                |
| Maksimum              | 2,11             | 9,36  |        |        |                |
| Ortalama              | 1,10             | 3     |        |        |                |
| Ortanca               |                  |       |        |        |                |

### EK 3. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Böbrek Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

|                       | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü |
|-----------------------|------------------|-------|--------|--------|----------------|
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |
| BUN                   | 6                | 7     | 6      | 4,70   | 0,54           |
| Minimum               | 22               | 21    | 22     | 29     | 25             |
| Maksimum              | 11,72            | 13,42 | 12,66  | 13,73  | 12,55          |
| Ortalama              | 12,30            | 13,15 | 1130   | 12,5   | 14,40          |
| Ortanca               |                  |       |        |        |                |
| <b>Kreatinin</b>      |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 0,50             | 0,25  | 0,35   | 0,29   | 0,11           |
| Maksimum              | 1,15             | 1,22  | 1,37   | 1,10   | 1,20           |
| Ortalama              | 0,86             | 0,82  | 0,68   | 0,51   | 0,46           |
| Ortanca               | 0,85             | 0,88  | 0,66   | 0,45   | 0,42           |
| <b>Ürik asit</b>      |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 5,38             | 2,20  | 1,80   | 0,90   | 0,75           |
| Maksimum              | 11,50            | 10,20 | 9,10   | 4,45   | 5,80           |
| Ortalama              | 7,62             | 6,77  | 5,12   | 2,94   | 2,31           |
| Ortanca               | 7,20             | 6,50  | 4,73   | 3,03   | 2,26           |
| <b>Kalsiyum</b>       |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 7,40             | 6,60  | 7,7    | 6,72   | 4,20           |
| Maksimum              | 13,10            | 9,80  | 12,30  | 10,20  | 10,35          |
| Ortalama              | 9,55             | 8,24  | 8,82   | 8,63   | 8,57           |
| Ortanca               | 9,25             | 8,40  | 8,55   | 8,90   | 9              |
| <b>Fosfor</b>         |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 3,60             | 2,42  | 3      | 2,60   | 3              |
| Maksimum              | 13,60            | 6,75  | 10,80  | 9,96   | 7,45           |
| Ortalama              | 6,87             | 5,35  | 5,71   | 5,59   | 4,74           |
| Ortanca               | 5,95             | 5,70  | 5,80   | 5,45   | 4,40           |

|                                                                            | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|--------|--------|----------------|
| <b>Hafif evre</b>                                                          |                  |       |        |        |                |
| BUN                                                                        | 7                | 6     |        |        |                |
| Minimum                                                                    | 14               | 16    |        |        |                |
| Maksimum                                                                   | 9,72             | 9,73  |        |        |                |
| Ortalama                                                                   | 9                | 9     |        |        |                |
| Ortanca                                                                    |                  |       |        |        |                |
| Kreatinin                                                                  |                  |       |        |        |                |
| Minimum                                                                    | 0,33             | 0,50  |        |        |                |
| Maksimum                                                                   | 1,15             | 1,04  |        |        |                |
| Ortalama                                                                   | 0,76             | 0,84  |        |        |                |
| Ortanca                                                                    | 0,81             | 0,87  |        |        |                |
| Ürik asit                                                                  |                  |       |        |        |                |
| Minimum                                                                    | 3,45             | 3,70  |        |        |                |
| Maksimum                                                                   | 10,5             | 8,83  |        |        |                |
| Ortalama                                                                   | 6,15             | 5,53  |        |        |                |
| Ortanca                                                                    | 5,60             | 5,70  |        |        |                |
| Kalsiyum                                                                   |                  |       |        |        |                |
| Minimum                                                                    | 8,43             | 8,40  |        |        |                |
| Maksimum                                                                   | 11,90            | 9,40  |        |        |                |
| Ortalama                                                                   | 9,70             | 8,91  |        |        |                |
| Ortanca                                                                    | 9,48             | 8,90  |        |        |                |
| Fosfor                                                                     |                  |       |        |        |                |
| Minimum                                                                    | 4,20             | 3,30  |        |        |                |
| Maksimum                                                                   | 7,80             | 6,90  |        |        |                |
| Ortalama                                                                   | 6,14             | 5,34  |        |        |                |
| Ortanca                                                                    | 6,30             | 5,20  |        |        |                |
| BUN: mg/dL Kreatinin mg/dL: Ürik asit: mg/dL Kalsiyum: mg/dL Fosfor: mg/Dl |                  |       |        |        |                |

#### EK 4. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

|                       | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma<br>Günü |
|-----------------------|------------------|-------|--------|--------|----------------|
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |        |        |                |
| AST                   |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 5                | 5     | 14     | 25     | 11             |
| Maksimum              | 1000             | 1000  | 1021   | 447    | 375            |
| Ortalama              | 159              | 201   | 141    | 110    | 78             |
| Ortanca               | 97               | 105   | 82     | 54     | 56             |
| ALT                   |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 5                | 5     | 9      | 8      | 4              |
| Maksimum              | 490              | 495   | 749    | 626    | 244            |
| Ortalama              | 67               | 74    | 81     | 80     | 40             |
| Ortanca               | 23               | 30    | 25     | 23     | 23             |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |        |        |                |
| AST                   |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 36               | 22    |        |        |                |
| Maksimum              | 99               | 153   |        |        |                |
| Ortalama              | 61               | 77    |        |        |                |
| Ortanca               | 62               | 75    |        |        |                |
| ALT                   |                  |       |        |        |                |
| Minimum               | 5                | 8     |        |        |                |
| Maksimum              | 46               | 139   |        |        |                |
| Ortalama              | 17               | 25    |        |        |                |
| Ortanca               | 15               | 15    |        |        |                |

AST: U/L, ALT: U/L

**Ek 5. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre CK, CKMB, Troponin Değerlerinin Karşılaştırılması**

|                       | Tedavi Öncesi | 1.Gün | 2. Gün | 3. Gün | Isıtma Günü |
|-----------------------|---------------|-------|--------|--------|-------------|
| <b>Orta/ağır evre</b> |               |       |        |        |             |
| CK                    |               |       |        |        |             |
| Minimum               | 417           | 344   | 216    | 278    | 114         |
| Maksimum              | 6274          | 5010  | 3991   | 5779   | 2491        |
| Ortalama              | 1509          | 2032  | 1979   | 2083   | 543         |
| Ortanca               | 1063          | 1792  | 1918   | 1094   | 332         |
| CKMB                  |               |       |        |        |             |
| Minimum               | 3             | 57    | 3      | 12     | 7,5         |
| Maksimum              | 811           | 659   | 682    | 474    | 920         |
| Ortalama              | 328           | 274   | 181    | 141    | 139         |
| Ortanca               | 327           | 199   | 85     | 76     | 63          |
| Troponin              |               |       |        |        |             |
| Minimum               | 26            | 43    | 8      | 31     | 14          |
| Maksimum              | 309           | 493   | 364    | 162    | 343         |
| Ortalama              | 128           | 146   | 105    | 64     | 82          |
| Ortanca               | 113           | 102   | 69     | 41     | 47          |
| <b>Hafif evre</b>     |               |       |        |        |             |
| CK                    |               |       |        |        |             |
| Minimum               | 291           | 140   |        |        |             |
| Maksimum              | 1432          | 3597  |        |        |             |
| Ortalama              | 832           | 1336  |        |        |             |
| Ortanca               | 768           | 872   |        |        |             |
| CKMB                  |               |       |        |        |             |
| Minimum               | 13,40         | 30    |        |        |             |
| Maksimum              | 733           | 151   |        |        |             |
| Ortalama              | 232           | 86    |        |        |             |
| Ortanca               | 155           | 77    |        |        |             |

|                                                                      | <b>Tedavi Öncesi</b> | <b>1.Gün</b> | <b>2. Gün</b> | <b>3. Gün</b> | <b>Isıtma Günü</b> |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|
| <b>Troponin</b>                                                      |                      |              |               |               |                    |
| Minimum                                                              | 25                   | 37           |               |               |                    |
| Maksimum                                                             | 197                  | 286          |               |               |                    |
| Ortalama                                                             | 92                   | 87           |               |               |                    |
| Ortanca                                                              | 70                   | 56           |               |               |                    |
| CK: Kreatinin Kinaz U/L CK MB: Kreatinin kinaz MB U/L Troponin: mg/L |                      |              |               |               |                    |

**EK 6. Hastaların Sarnat Evrelerine Göre DİC Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                       | Tedavi<br>Öncesi | 1.Gün | 2.<br>Gün | 3.<br>Gün | Isıtma<br>Günü |
|-----------------------|------------------|-------|-----------|-----------|----------------|
| <b>Orta+ağır evre</b> |                  |       |           |           |                |
| PT                    |                  |       |           |           |                |
| Minimum               | 12,70            | 12    | 15        | 12,50     | 0,40           |
| Maksimum              | *                | 23,40 | 28,5      | 45,20     | 149            |
| Ortalama              | *                | 17,12 | 20,36     | 21,04     | 31             |
| Ortanca               | *                | 16,10 | 19,30     | 18,5      | 15,40          |
| APTT                  |                  |       |           |           |                |
| Minimum               | 25,5             | 28,30 | 40        | 28,60     | 36,7           |
| Maksimum              | *                | 53,10 | 60        | 57,50     | 55             |
| Ortalama              | *                | 39,16 | 46,51     | 41,83     | 45,29          |
| Ortanca               | *                | 38,60 | 44,85     | 42        | 44             |
| INR                   |                  |       |           |           |                |
| Minimum               | 1                | 1,03  | 1,13      | 1,08      | 0,90           |
| Maksimum              | *                | 2,07  | 2,41      | 3,76      | 2,78           |
| Ortalama              | *                | 1,45  | 1,64      | 1,73      | 1,31           |
| Ortanca               | *                | 1,29  | 1,44      | 1,53      | 1,18           |
| <b>Hafif evre</b>     |                  |       |           |           |                |
| PT                    |                  |       |           |           |                |
| Minimum               | 11,30            | 10,9  |           |           |                |
| Maksimum              | *                | 13,60 |           |           |                |
| Ortalama              | *                | 12,25 |           |           |                |
| Ortanca               | *                | 12,25 |           |           |                |
| APTT                  |                  |       |           |           |                |
| Minimum               | 25               | 28,30 |           |           |                |
| Maksimum              | 35,10            | 28,60 |           |           |                |
| Ortalama              | 29,17            | 28,45 |           |           |                |
| Ortanca               | 27,40            | 28,45 |           |           |                |

|          |      | <b>Tedavi<br/>Öncesi</b> | <b>1.Gün</b> | <b>2.<br/>Gün</b> | <b>3. Gün</b> | <b>Isıtma<br/>Günü</b> |
|----------|------|--------------------------|--------------|-------------------|---------------|------------------------|
| INR      |      |                          |              |                   |               |                        |
| Minimum  | 0,97 | 0,94                     |              |                   |               |                        |
| Maksimum | *    | 1,16                     |              |                   |               |                        |
| Ortalama | *    | 1,05                     |              |                   |               |                        |
| Ortanca  | *    | 1,05                     |              |                   |               |                        |

## EK 7. Hastaların Sarnat Evrelerine göre PMD Puanlarının Karşılaştırılması

| PMD puanı            | Hafif evre | Orta/ağır evre |
|----------------------|------------|----------------|
| <b>3.ay zihinsel</b> |            |                |
| Minimum              | 70         | 72             |
| Maksimum             | 80         | 85             |
| Ortalama             | 76         | 79             |
| Ortanca              | 75         | 80             |
| <b>3.ay motor</b>    |            |                |
| Minimum              | 55         | 65             |
| Maksimum             | 82         | 85             |
| Ortalama             | 72         | 77             |
| Ortanca              | 76         | 80             |
| <b>6.ay zihinsel</b> |            |                |
| Minimum              | 77         | 75             |
| Maksimum             | 85         | 84             |
| Ortalama             | 81         | 79             |
| Ortanca              | 80         | 80             |
| <b>6.ay motor</b>    |            |                |
| Minimum              | 55         | 69             |
| Maksimum             | 85         | 85             |
| Ortalama             | 76         | 78             |
| Ortanca              | 80         | 81             |
| <b>9.ay zihinsel</b> |            |                |
| Minimum              | 81         | 77             |
| Maksimum             | 89         | 86             |
| Ortalama             | 85         | 81             |
| Ortanca              | 85         | 82             |
| <b>9.ay motor</b>    |            |                |
| Minimum              | 58         | 71             |
| Maksimum             | 87         | 86             |
| Ortalama             | 76         | 79             |
| Ortanca              | 85         | 80             |

|                       | Hafif evre | Orta/ağır evre |
|-----------------------|------------|----------------|
| <b>12.ay zihinsel</b> |            |                |
| Minimum               | 83         | 57             |
| Maksimum              | 92         | 91             |
| Ortalama              | 88         | 81             |
| Ortanca               | 89         | 82             |
| <b>12.ay motor</b>    |            |                |
| Minimum               | 60         | 50             |
| Maksimum              | 90         | 95             |
| Ortalama              | 81         | 80             |
| Ortanca               | 87         | 85             |
| <b>18.ay zihinsel</b> |            |                |
| Minimum               | 86         | 64             |
| Maksimum              | 95         | 105            |
| Ortalama              | 92         | 88             |
| Ortanca               | 95         | 92             |
| <b>18.ay motor</b>    |            |                |
| Minimum               | 62         | 64             |
| Maksimum              | 98         | 108            |
| Ortalama              | 88         | 90             |
| Ortanca               | 93         | 95             |
| <b>24.ay zihinsel</b> |            |                |
| Minimum               | 87         | 75             |
| Maksimum              | 99         | 115            |
| Ortalama              | 93         | 94             |
| Ortanca               | 93         | 93             |
| <b>24.ay motor</b>    |            |                |
| Minimum               | 65         | 75             |
| Maksimum              | 97         | 115            |
| Ortalama              | 81         | 98             |
| Ortanca               | 81         | 101            |

## **11. ÖZGEÇMİŞ**

**Adı soyadı:** Elif ÇİVİT

**Doğum tarihi ve yeri:** 01.08.1982 – ORHANELİ

**Yabancı dil bilgisi:** İngilizce

**İletişim bilgileri:** elfcivit@gmail.com

**Mezun olduğu üniversite:** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Mezuniyet tarihi:** 2006

**İş tecrübesi:** Kütahya İli Tavşanlı Verem Savaş Dispanseri

Özel Çekirge Kalp Aritmi Hastanesi

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü