



Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan ensefalopati rehberi

Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy

Mete Akisu¹, Abdullah Kumral², Fuat Emre Canpolat³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara

Cite this article as: Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S32-S44.

Öz

Yenidoğan ensefalopatisi yenidoğanlarda ölüm ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Terapötik hipotermi, gebeliğin 36. haftasından sonra doğmuş yenidoğanlar için standart tedavi olup, doğum ve sonrasında gelişen hipoksi ile ilişkili yenidoğan ensefalopatisinde kullanılmaktadır. Terapötik hipotermi tedavisinden sonra, orta ve ağır ensefalopatili term ve geç preterm doğmuş bebeklerin, 18 ayda sağkalım ve nörogelişimsel sonuçlarının iyileştiği görülmektedir. Terapötik hipotermi, sakatlığı artırmaksızın yaşam kalitesini artırabilir. Şiddetli yenidoğan ensefalopatisi geçiren yenidoğanlar, ölüm riski altındadır ya da ciddi nörogelişimsel bozulmaya eğilimlidir. Bu rehber, Türk Neonatoloji Derneği tarafından, yenidoğan ensefalopatisi tedavisinin ülke çapında standartlaştırılması için hazırlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hipoksik iskemik ensefalopati, rehber, terapötik hipotermi, yenidoğan ensefalopatisi

Abstract

Neonatal encephalopathy is a major cause of neonatal mortality and morbidity. Therapeutic hypothermia is standard treatment for newborns at 36 weeks of gestation or more with intrapartum hypoxia-related neonatal encephalopathy. Term and late preterm infants with moderate-to-severe encephalopathy show improved survival and neurodevelopmental outcomes at 18 months of age after therapeutic hypothermia. Therapeutic hypothermia can increase survival without increasing major disability. Neonates with severe neonatal encephalopathy remain at risk of death or severe neurodevelopmental impairment. This guideline was prepared by the Turkish Neonatal Society to standardize the management of neonatal encephalopathy throughout the country.

Keywords: Guideline, hypoxic ischemic encephalopathy, neonatal encephalopathy, therapeutic hypothermia

Giriş, tanımlar ve patofizyoloji

Yenidoğan ensefalopatisi (YE), 35. gebelik haftası ve sonrasında doğmuş, erken yenidoğan döneminde ortaya çıkan, bilinç bozukluğu, ya da konvülsiyonlarla kendini gösteren, solunum depresyonu ve hipotoni ile karakterize heterojen klinik bir sendromdur (1,2). Yenidoğan ensefalopatisi çok çeşitli nedenlerle oluşabilir; doğum asfiksisi ve yenidoğanın hipoksik iskemik ensefalopatisi (HİE) bunların çoğundan sorumludur. Yenidoğan beyninin doğal özelliği ve hastalık nedenlerinin karmaşıklığı nedeniyle bu neden-sonuç ilişkisinin tam olarak anlaşıl-

mamış olmasından dolayı 'YE' daha kapsayıcı ama daha genel bir terim olarak kullanılmaya devam edilmektedir (1). İnsidansı tanımlanan duruma göre değişiklik göstermekle birlikte farklı serilerde 1 000 canlı doğumda 2-9 arasında görülmektedir (3). Tanımların yerleşmesinden sonra bakılan YE sıklığı bir çalışmada 1 000 canlı doğumda 3 görülürken, hipoksik iskemik ensefalopati 1,5 oranında görülmektedir (4,5). Türkiye'de, Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu'nun 2008 yılında yayımladığı veriye göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE tanısı altında incelenmiş, sıklık binde 2,6, yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Fuat Emre Canpolat E-posta / E-mail: femrecan@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01805

lar içinde %1,2 olarak saptanmıştır (6). Perinatal asfiksini patofizyolojisinde primer olay, plasentada yetersiz gaz değişimi ya da postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıdır. Bunun sonucunda oksijen ve karbondioksit değişimi bozulmakta ve arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir (5,7). Asfiksi nedeniyle serebral kan akımında oluşan değişiklikler önemlidir. Perinatal asfiksiyi izleyerek erken dönemde serebral vasküler direncin düşmesi, kardiyak debinin düzenlenmesi ve sistemik hipertansiyon gelişmesi ile beyin kan akımı arttırılmaya çalışılır. Asfiksiye bağlı serebral perfüzyonun azalması ile serebral küçük damarlar dilate olarak serebral kan akımı kompanze edilir. Sistemik kan basıncındaki değişimlere rağmen serebral kan akımının korunması otoregülasyon mekanizmasıdır. Serebrovasküler otoregülasyon beyin normal fonksiyonel aktivitesini sağlayan sistemdir ve serebral kan akımını sabit tutmak için damarların kontraksiyon ve dilatasyon mekanizmalarını kullanır. Büyük serebral kan damarları otoregülasyonda arteriollerden daha önemlidir. Serebral arteriyel tonusun kontrolünde birçok kimyasal madde önemlidir. Nitrik oksit vasküler endoteldeki Ca^{++} 'a bağlı K^+ kanalı üzerinden vasküler dilatasyon yapar, endotelin-1 ve prostanoitler ise vazokonstriksiyonda rol oynarlar. Hipoksi, hiperkarbi ve hipoglisemi ile birlikte otoregülasyonu olumsuz etkiler. Hipoksiye bağlı olarak bozulan otoregülasyon nedeniyle serebral arteriollerin basınç değişikliğine ve CO_2 konsantrasyonuna verdiği cevap da değişir, bu ise basınçtan bağımsız serebral kan akımında değişimlere neden olur (5). Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve bunun sonucu oluşan primer ve sekonder enerji yetersizliği, serebral hasarın patogenezinin sorumludur. Santral sinir sistemindeki hücre ölümüne, moleküler ve hücresel düzeyde bakıldığında iki farkı faz tanımlanmıştır. Birinci faz; reperfüzyon ve reoksijenasyon sırasında oluşur; ikinci faz ise saatler sonra başlar, bu süre 72 saati bulabilir. Birinci faz esnasında asfiksi, NAD'ın hızlı bir şekilde NADH'a dönüşmesine sebep olur. Enerji ihtiyacı karşılanamayınca aerobikten anaerobik metabolizmaya kayma olur, bu da glikolizin hızlanmasına neden olur ve laktat üretimi artar. Aynı zamanda trikarboksilik asit siklusu (TCA) ara ürün konsantrasyonu azalır ve yüksek enerjili fosfat üretimi azalır (5). Bu değişiklikler fosfokreatinde hızlı düşmeye ve beyin adenozin trifosfat (ATP) konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Adenozin trifosfat konsantrasyonunda azalma ile özellikle Na^+-K^+ pompası, (yüksek hücre içi K^+ konsantrasyonunu ve düşük hücre içi Na^+ konsantrasyonunu korumada önemli transportör) görevlerini yerine getiremez. İyon pompasının fonksiyonu bozulduğunda nöronal memb-

ran değişime uğrar. Normalde bazı nöronlar hiperpolarize bazıları ise depolarizedir. Eğer anoksi devam ederse, bütün hücreler hızlı ve belirgin depolarizasyona uğrarlar ve membran potansiyeli tamamen kaybolur. Hücre içi ve dışı pH'daki azalma membran potansiyellerinin değişmesine öncülük etmektedir. Hipoksi, laktat üretilmesine ve hücre içi asidoza neden olur. Hücre dışı asidoz, hücre içindeki H^+ iyonu ve laktatın hücre dışına çıkması sonucunda oluşur. Nöronal membran potansiyelinin ortadan kalkması ile hücre içine Na^+ , Cl^- ve Ca^{++} girişi ve hücreden K^+ çıkışı olur. Bu durumlarla birlikte glutamatın salınımının artması ve geri alımının azalması ile birlikte ekstraselüler konsantrasyonu artar. Asfiksiye bağlı nöron hasarında önemli durumlardan biri de ekzitotoksitesidir. Hipoksi esnasında ekstraselüler glutamattaki artma, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına ve hücre ölümüne neden olur. Glutamata bağlı iyon kanalları ile fazla miktarda Na^{++} hücre içine girer, beraberinde Cl^- ve su hücre içine girerek osmotik lizise neden olur. Hücre içi Ca^{++} 'daki sürekli artış toksik kaskadı uyarır, bu da nekrotik hücre ölümüne neden olur. Asfiksiye bağlı hasar ve hücre ölümünün ikinci fazında yavaş hücre ölümü gerçekleşir. Serbest radikaller, inflamatuvar sitokinler ve endojen büyüme faktörleri asfiksi sonrası apoptozu başlatan etmenler olarak değerlendirilmektedir.

Ensefalopatik olan yenidoğanda anormal bilinç durumu (hiperalert, huzursuzluk, letarji) söz konusudur, spontan hareketleri azalmıştır, solunum ve beslenme sorunları vardır. Bebeğin tonusu ve postürü bozuktur, primitif refleksleri kaybolmuş olabilir. Doğum salonunda sıklıkla Apgar skoru düşüktür ve güçsüz bir ağlaması olabilir ya da hiç ağlamamış olabilir. Yenidoğan ensefalopatisinin derecesi, şiddeti bu klinik durumların olup olmamasına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (5,7).

Ensefalopatisi olan hastaya yaklaşım. Ensefalopatisi olan bir yenidoğanda etiyolojiyi ortaya koyabilmek için potansiyel nedenlerin araştırılması gerekir. Bu konu ile ilgili yayınlanmış en son bilimsel öneriler ve ortak görüş American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından toparlanmıştır (1,2). Bu yaklaşımda nedenleri ortaya koymak için, maternal ilaç kullanım öyküsü, diğer maternal hastalıklar, obstetrik riskler, int-rapartum etmenler ve plasental patoloji araştırılmalıdır.

Doğum odası yaklaşımı (Türk Neonatoloji Derneği Doğum odası yönetimi rehberi,(8)) perinatal asfiksi, tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni ol-

Tablo 1a. Sarnat & Sarnat sınıflaması

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

EEG: elektroensefalografi

maya devam etmektedir. Gaz değişiminin bozulması sonucu hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidozun gelişmesi olarak tanımlanır. Bunun sonucunda fetus ve yenidoğanda beyin ve diğer organlarda hasar gelişebilir.

Doğum salonunda amaç, uzun dönem sekelleri engellemek için beyin ve diğer organların yeterli perfüzyonunu sağlamaktır (8). Yeterli ventilasyon ve dolaşımın acilen düzeltilmesi için canlandırma basamakları, yukarıdaki önerilere göre yapılır. Bu bebekler için ayrıca aşağıdaki durumlara dikkat edilmelidir. Hiperoksi, özellikle beyin ve myokarda serbest oksijen radikallerinin yol açtığı reperfüzyon hasarını arttıracığından kaçınılmalıdır. Dokuların tekrar oksijenasyonu hızlı ama kontrollü olmalıdır. Oksijen- hava karıştırıcı ve nabız oksimetre kullanılmalıdır. Hipoksik iskemik ensefalopati gelişme riski olan bebekte solunum yetmezliğinin düzeltilmesi önemlidir. PaCO₂ düzeyi serebral kan akımını etkilediği için, normal sınırlarda tutulmalıdır. İlk stabilizasyondan sonra kan gazlarının yakından izlenmesi gerekir. Hipertermi ve hipoglisemiden kaçınmak önemlidir. Asfiksi geliştiği düşünülen ve NE olacağı öngörülen

Table 1b. Thompson Skoru (Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr 1997; 86: 757-61)

Belirti	0	1	2	3
Tonus	normal	hipertonik	hipotonik	flasit
Bilinç	normal	hiperalert	letharjik	komatöz
Nöbet	yok	< 3 günde	> 2 günde	
Postür	normal	fisting, çevirme	distal fleksiyon	deserebre
Moro	normal	parsiyel	yok	
Yakalama	normal	az	yok	
Emme	normal	az	yok	
solunum	normal	hiperventilasyon	apne	solunum desteği
Fontanel	normal	gergin	bombe	
Tarih				
Saat				
Tonus				
Bilinç				
Nöbet				
Postür				
Moro				
Yakalama				
Emme				
Solunum				
Fontanel				
TOTAL				

bebeklerin radyant ısıtıcıları kapatılarak canlandırmaya devam edilmelidir. Plasental kan akımının kesintiye uğramasıyla çoklu organ hasarı gelişen bebeklerde sıklıkla hacim yüklenmesi olur (8). Akciğer kompliansı azalır ve akciğer ödemi gelişebilir. Hacim yüklenmesi, akut tübüler nekroz ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği ya da uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlıdır. Ancak doğum salonundaki sıvı yüklemeleri de buna katkıda bulunur. Bu bebeklere doğum salonunda hacim genişleticiler dikkatli kullanılmalıdır. Canlandırma ve stabilizasyonu izleyerek, sistemik ve serebral fonksiyonların monitörize edilebileceği bir merkezde izlenmeleri sağlanmalı ve sonraki tedaviler hızla planlan-

malıdır. Orta- ağır hipoksik iskemik ensefalopati olan term ve term yakın bebeklerde teropatik hipotermi etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir ve teknik donanımı olan merkezlerde önerilen tedavi protokollerine göre uygulanması, donanımın olmadığı merkezlerde ise ilk stabilizasyondan hemen sonra mümkünse, tedavinin uygulanabileceği bir merkeze sevk edilmesi mortalite ve morbiditenin düşürülmesi açısından önemlidir (8).

Göbek kordonunda uygulamalar (8): Göbek kordon dan örnek alma endikasyonları: Doğum sonrası göbek kordonundan kan; prematüre ya da mekonyumlu doğumlarda, vajinal doğumlarda travma riski olan omuz ya da yan geliş pozisyonlarında, intrapartum maternal ateş $>38^{\circ}\text{C}$ ya da kanama varlığında, ciddi intrapartum kardiyotokograf bozukluklarında alınabilir. Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) Fetus-Yenidoğan Komitesi, 5.dakika Apgarın ≤ 5 olması durumlarında da göbek kan örneği alınması ve kan gazının asfiksi açısından değerlendirilmesini önermektedir (8). Göbek kordonundan kan alma tekniği: Göbek kordonu klempenir ve kesilerek plasentadan ayrılır. Kordon, ilk klemplenen yerle arasında 10 cm bırakarak ikinci defa klempenir ve iki klemp arasında kalan kordondan heparinlenmiş enjektöre göbek arterden (arter, lümeni daha küçük ve vene göre daha az kan içerdiği için daha silik görünür) kan alınır (Klemplenmiş kordon segmentindeki kanın pH ve kan gazı değerleri oda ısısında 30 dakika kadar sabit kalabilir.)

Mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde PaO_2 , PaCO_2 ve bikarbonat önemli değildir. Değerlendirmede en önemli iki parametre, metabolik asidozu gösteren pH ve baz açığıdır. Kordondan bakılan kan gazında pH değerinin $<7,00$ olması belirgin fetal asidemiyi, baz açığının $-12-16$ mmol/L arası olması bebeğin hipoksik doğduğunu, >16 mmol/L olması ise ciddi hipokside kaldığını düşündürür (2,7).






Nörogörüntüleme: Derin gri cevher hasarı total asfiksidede görülebilen bir durumdur. Kırk sekiz term bebeğin alındığı bir çalışmada bu derin gri cevher hasarı %74 oranında görülmüştür (9). Ensefalopatili hastalara manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmesi, hem etiolojii aydınlatmada etkilenmenin derecesini göstermede hem de gelişimsel beyin anomalisi ya da infarkt gibi patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir, dolayısıyla YE olan hastalarda MRG çekilmesi daha uygun olacaktır. Manyetik rezonans görüntülemedeki bulgular bu hastaların prognozları konusunda da ek bilgi verebilmektedir. Kraniyal ultrasonografi de kullanılan bir nörogörüntüleme yöntemidir, kolaydır, hasta başı uygulanabilir ancak

kısıtlı bilgi verir ve deneyimle çok ilişkilidir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme de MRG gibi tanıya ve takibe yardımcı tekniklerdir. Manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı MRG postnatal üç ile beşinci günlerde çekilmesi uygundur. Hipotermi alan hastalarda tam olarak MRG çekilme günü ile ilgili kanıt değeri yüksek çalışmalara olmasa da yedinci güne kadar MRG çekilebilmektedir (10). Bilgisayarlı beyin tomografisinin bu hastalarda önceliği ve tanılama değeri yoktur. Kraniyal ultrasonografi özellikle erken perinatal olayların özellikle yaygın kanama ve anormal gelişimin saptanması için erken dönemde ilk gün içinde yapılması ve daha sonra hastabaşı değerlendirmesi kolay olduğu için uygun aralıklarla tekrar edilmesi gerekir (10).

Elektroensefalografi (EEG). EEG nöbetleri diğer sorunlardan ayırt etmede ve subklinik nöbetleri tanımda yardımcı olabilir. Ensefalopatinin nedeninden daha çok ensefalopatinin ciddiyeti konusunda bilgi verir ve prognoz konusunda da öngörüye destek sağlayabilir. "Amplitude integrated" EEG (aEEG)'de geniş çalışmalarda YE'nin tanı, tedavi ve izleminde yararlı bir EEG yöntemidir. "Amplitude integrated" EEG tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydını sağlar. Avantajı, yorumlamak için ileri bir eğitime gereksinim olmamasıdır. İlk 36 saatte aEEG'de uyku uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi prognozu gösterir. Aşağıdaki sınıflandırma şeması aEEG bulgularını tanımlamak için önerilir: Sürekli normal voltaj: Alt amplitüdün yaklaşık $7-10 \mu\text{V}$ ve üst amplitüdün $10-25 \mu\text{V}$ olduğu sürekli aktivite. Sürekli olmayan normal voltaj: Alt amplitüdün her zaman $5 \mu\text{V}$ altında ve üst amplitüdün $10 \mu\text{V}$ üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivite. Burst supresyon: Değişken olmayan alt amplitüdün $0-1 (2) \mu\text{V}$ ve $>25 \mu\text{V}$ amplitüdüli burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin. Sürekli aşırı düşük voltaj: Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni ($5 \mu\text{V}$ civarında ya da altında) Aktivitinin olmadığı, düz çizgi: $5 \mu\text{V}$ altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi) aEEG'de görülen bulguların yorumu Şekil 1'de özetlenmiştir. Hafif bozukluk ve normal olan traseler daha iyi uzun dönem sonuçlarla ilişkili iken ciddi bozukluğu olan traselere sahip hastaların uzun dönem sonuçları daha kötü olarak bildirilmiştir (2,5,7).

Tanı

Aşağıdaki olaylar intrapartum ya da peripartum hipoksik olaylara eşlik ettiği takdirde ensefalopati gelişimini arttırlar, bu klinik durumlar ensefalopati varlığında sorgulanmalı ve kayıt altına alınmalıdır.

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

Şekil 1. "Amplitüd entegre" EEG görüntülerinin sınıflaması

Aşağıdaki bulguların/akut olayların eşlik etmesi.

1-Apgar skoru 5. ve 10. dakikada <5 olması, 2-Fetal göbek kan gazında $pH < 7,00$ ya da $BE < -12$ mmol/L, 3-MRI ya da MRS'de HIE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi, 4-Çoklu organ yetmezliği ya da etkilenmesinin olması.

Akut peripartum-intrapartum olayın eşlik etmesi

1-Doğumda uterus rüptürü, ablasyo plasenta, kord prolapsusu, maternal hipotansiyon, amniyon sıvı embolisi, maternal hipoksemi, maternal kardiyovasküler kollaps, vasa previa ya da fetomaternal kanama olması, 2-Görüntüleme tipik bulguların olması, derin gri cevherde zedelenmeler, kortikal hasar (sınır zonlarında), 3-Şu durumların olmaması; anormal fetal büyüme, maternal enfeksiyonlar, fetomaternal kanama, neonatal sepsis, kronik plasental lezyonlar.

Gelişimsel sonuç olarak spastik kuadripleji ya da diskinetik serebral palsi görülebilir.

Tanı için klinik bulguların ötesinde bazı evreleme sistemleri de değiştirilerek kullanılmaya devam etmektedir. Tablo 1'de Sarnat ve Sarnat evrelemesi özetlenmiştir ayrıca Thompson skorunda yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Günlük olarak puanlama yapılır ve bebeğin aldığı puana göre uzun dönem sonuçları ile ilgili klinik öngörü sağlayabilir (11).

Tanı için ek biyomarkerlarla ilgili dizinde oldukça fazla yayın vardır ancak tanıyı desteklemek için herhangi bir belirteç rutin olarak önerilmemektedir.

Tablo 2'de belirtilen klinik bulgulardan ikinci ve üçüncü sütunda olup, en az üç tanesinin saptanması durumunda hastaya hipotermi tedavisi başlanması kararlaştırılabilir.

Burada asıl sorun evre 1 olarak değerlendirilen hastalardır. Bu gruptaki hastalara hipotermi başlanması konusunda yeterli bilimsel kanıt olmamasına rağmen bir kısmında ilerde nörolojik hasarın geliştiği unutulmamalıdır.

Tanı ölçütleri karşılamayan, (34-35 hafta arası bebekler, 6-12 saati içinde olan bebekler, kord kan gazında 7'nin üzeri pH, -12 ile -16 arası olan hastalar) hipotermi tedavisi başlama ölçütleri de tam olarak netleşmemiş olgular, danışman hekim ve yoğun bakım sorumlusu ya da öğretim üyesi ile tartışılır, hastanın kar/zarar dengesi, tedavinin başarısı, hastanın ileriki dönem izlemi, hukusal boyutu değerlendirilir ve ailenin bilgilendirilmesi ile de son karar verilerek tedaviye başlanıp başlanılmayacağına karar verilir.

Büyük randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre aşağıdaki ölçütlere bakarak tanı ve hipotermi tedavisine karar verilebilir (7,8,12);

Tedavi ölçütleri: 1-Gebelik yaşı ≥ 36 ve ≤ 6 saatten küçük bebekler, 2-Kord kan gazında ya da doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan $pH \leq 7,00$ ya da $BE \leq -16$ mmol/L olması, 3-10. dakika Apgar skoru <5 ya da devam eden resusitasyon ihtiyacı, 4- Klinik değerlendirilmede orta ya da ağır ensefalopati bulgularının olması.

a. Bazı çalışmalar aEEG bulgularını da eklemektedir. Hipotermi tedavisi uygulayan bir merkez aEEG kullanmalıdır çünkü hem tanısal anlamda hem de takipte gereklidir.

b. pH ya da BE değeri uygun olmayan bebeklere ek iki bulgusu (Apgar skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun olması) pozitif olduğunda tedavi başlanması uygundur (12).

c. Maternal enflamasyon, koriyoamniyonit gibi öyküleri olan yenidoğanlara hipotermi uygulanmasının mortaliteyi arttırabileceğine dair veriler vardır, bu durum çok net olmamakla birlikte dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Yani tanı ölçütleri uyan ancak tedavi uygulanması uygun olmayan hastalar da olabilir.

Tedavi için dışlama ölçütleri: a.6 saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler (danışman kararı ile değişebilir) b.

Tablo 2. Yenidoğan ensefalopatisinde klinik bulgular. İkinci ve 3. kolondan en az üç tane parametre varsa hastaya hipotermi başlanmalıdır

Her bir parametreyi hastada varsa daire içine alın.			
2. ve 3. Kolondan en az üç tane parametre varsa hastaya hipotermi başlanmalıdır			
	1	2	3
Nöbetler	Yok	Çoğunlukla, fokal ya da multifokal olabilir. Not: Hasta ilk 6 saatindeyse, gebelik haftası, doğum ağırlığı, kan gazı uygunsu ve nöbet geçirdiği görüldüyse zaten bu listeden bağımsız olarak hipotermiye alınmalıdır	Nadiren (deserebre durum hariç) ya da sık nöbet geçirme
Bilinç düzeyi	Normal hiperalert	Letarjik, azalmış aktivite	Stupor/komaDış uyarılara yanıtız
Uyanırken spontan aktivite	Aktif, hareketli, aynı pozisyonda durmaz	Aktif değil, kuvvetsiz	Aktivite yok
Postür	Hareketlidir bir noktada durmaz	Distal fleksiyon, tam ekstensiyon ya da kurbağa pozisyonu	Uyarı olsun olmasın deserebre postür (tüm ekstremite ekstended)
Tonüs	Normal, pasif harekete karşı dirençli Hipertonik jitteriness	Hipotonik, gevşek, yerel ya da genel olabilir	Bütünüyle gevşek, hipotonik
Primitif refleksler	Emme: aktif olarak parmağı ya da tüpü emer Moro: normal Uyarı ile ekstremite fleksiyonu izleyerek ekstansiyon yapar	Emme: zayıf Moro: eksik, yetersiz	Emme: tamamen kaybolmuş Moro: tamamen yok
Otonom sistem	Pupiller: Normal, ışığa yanıt (+) Kalp hızı: >100/dak Solunum: Düzenli spontan solunum	Pupiller: küçülmüş <3 mm ancak ışığa yanıt (+) Kalp hızı: bradikardik <100/dak, 120/dak kadar değişkendir Solunum: Periyodik solunum, düzensiz solunum eforu	Pupiller: Fiks dilate, ışığa yanıt yok Kalp hızı: bradikardik olabilir, düzensiz hız paterni, değişken Solunum: Apneik, ventilasyon

34 haftanın altında bebekler, c. 2 000 g altında bebekler, CoolCap® için 1 800 g sınırdır. c. Tanıdan emin olunamayan durumlar ya da NE neden olabilen diğer durumların dökümente edilmiş olması, konjenital metabolik hastalıklar, kardeş öyküsü ile (indeks olgu) ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar (danışman kararı ile değişebilir) d. Tedaviden yarar görmeyeceği düşünülen bebekler, çok ağır ya da yaygın parenkimal kraniyal kanamalar, çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati, e. Maternal koriyomniyonit, trizomiler, 13, 18 ya da çoklu organ anomalisi (7,8,12).

Tedavi

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma göstermiştir ki terapötik hipotermi, orta ve ağır dereceye sahip hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda ölüm ve nörolojik sekel oranlarında azalmaya yol açmış ve standart bir tedavi haline gelmiştir. On bir randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde 1 505 term ve geç preterm bebekte bu sonuçlar kanıtlanmıştır (13). Cochrane derlemelerindeki bu sonuçlara göre bu 11 çalışmanın sekizinde (1 344 bebek) 18 ay sonunda ölüm ve nörogelişimsel bozukluk hipotermi grubunda

%46 (312/678) iken, kontrol grubunda bu oran %61'dir (409/666), buna göre tipik risk oranı 0,75 %95 CI 0,68-0,83, ve "number needed to treat" (NNT) ise 7 bulunmuştur. Aynı karşılaştırma ölüm için yapıldığında hipotermi grubunda ölüm %25 iken kontrol grubunda %34 bulunmuştur. Risk oranı 0,75 %95 CI 0,64-0,88 ve NNT 11 hesaplanmıştır. Sekiz çalışmadaki 917 bebeğin nörogelişimsel değerlendirilmeleri sonucunda ise nörogelişimsel bozukluk hipotermi alan hastalarda %26 (130/495) iken bu oran kontrol grubunda %39 (166/422) olup, relatif risk 0,77 %95 CI 0,63-0,94, NNT: 8 olarak hesaplanmıştır (13).

Klinik yaklaşım: Genellikle destek tedavileri şeklindedir. Hipotermi ve nöronal korunma stratejileri tanı ölçütleri uyan bebeklere uygulanmalıdır. Resusitasyon gereken bebeğe CPAP ya da entübasyon bazen de göğüs kompresyonu ve nadir de olsa adrenaline de gerekebilir. Resusitasyon uygulanan bebekten kord kan gazı alınmalıdır. Kord kan gazı bazı kaynaklara göre 45 dakikaya kadar maternal taraftaki plasental korddan da alınabilir, gecikildiği düşünülerek alınmazlık edilmemelidir. Tanıya yardımcı olması bakımından önemlidir. Bebek doğduktan ve servise geldikten sonra da ilk bir saat içinde gerekli görülen hastalardan kan gazı alınmalıdır.

Aile merkezli değerlendirme: Hastanın tanısı ailede strese yol açacaktır. Tedavi ve ileri girişimler için ailenin bilgilendirilmesi ve onayının alınması gerekmektedir. Girişimlerin ve tedavilerin açıklanması gerekir, tedavi yapılmayan ve yapılan bebeklerin uzun dönem sonuçları ve yapılacak işlemlerin yan etkileri konusunda aileye yeterli bilgi sağlanmalıdır. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile yapılmış hipotermi çalışmalarından alınan sonuçlara göre tedavinin yararı bilimsel olarak nettir, tartışılmaz ve ailenin kararına bırakılması, hipotermi tedavisinin yapılmaması hukuki olarak sorumluluk getirir. Eğer hastaya tanı konuldu ve merkezde hipotermi cihazı yoksa pasif hipotermi başlanmalı, ısıtıcı kapatılmalı, jelli soğutma pedleri ya da benzer işlev gören malzemeler ile nakledilene kadar hasta soğutulmalıdır. Ancak bu arada hastanın vücut ısısı mutlaka yakından izlenmelidir. Bazı çalışmalar pasif hipotermi de terapötik hipotermi kadar etkili olduğunu göstermiştir (14). Yetersiz alt yapının olduğu yerlerde ve hastanın sevk edilemeyeceği durumlarda hastanede pasif hipotermi uygulanabilir.

Terapötik hipotermi: Vücut ısısının belli bir aralıkta ve belli bir süre tutularak beyin dokusunu soğutmanın

nöroprotektif etkisinden faydalanılarak yapılan tedaviye denir. Pasif hipotermi, hastanın soğuk jel pedleri, soğutulmuş dondurulmuş kalıp ve benzeri aküler gibi bazı yardımcı aletlerin yardımı ile yapılmasına ya da ısıtma özelliği olan küvöz radyan ısıtıcı, açık yatak gibi cihazların kapatılarak kullanılmasına genellikle pasif hipotermi denilir. Tedavi amaçlı ve bu iş için tasarlanmış bir cihaz yardımı ile bu işlemin yapılmasına ise tıp literatüründe 'terapötik hipotermi', 'aktif soğutma' denir. Bazı literatürlerde 'cooling' soğutma bazı yerlerde ise 'hypothermia', hipotermi olarak kullanılmaktadır (7,15). Eğer cihaz bebeğin vücut ısısı ayarına göre kendi ısı ayarını değiştirmek sureti ile çalışabiliyorsa buna 'servo-kontrollü' soğutma tedavisi denir.

Etki mekanizması: Vücut ısısındaki her 1°C'lik düşüş beyin metabolizmasında %6-10'luk bir azalmaya neden olur. Hipotermi tedavisinin etkinliği beyin hasarının şiddetine ve hastanın genetik özelliklerine göre değişebilir. Tedavinin başarılı olabilmesi için aşağıdaki dört etmene dikkat etmek gerekir (15), A. Hızlı başlama, hasar gelişir gelişmez tedaviye başlamak çok önemlidir, 'time is brain'. B. Soğutmanın süresi; belli bir süre ve aynı aralıkta soğutmak tedavi etkinliği için şarttır. C. Isıtma; ısıtmanın yavaş ve tedrici yapılması son derece önemlidir. D. Yan etkilerin yönetimi ve korunması

Apoptoz ve mitokondrial disfonksiyon üzerine etkileri: İskemi ve reperfüzyon hasarı hücrel nekroz ve apoptoza yol açabilir buna ayrıca programlanmış hücre ölümü de denir. Apoptozun gelişmesi birkaç olayla birlikte olur; bunlardan biri mitokondrial disfonksiyondur, sonrasında "caspase" enzimleri aktive olur ve diğer hücre enerji metabolizması sorunları oluşur. Hipotermi tedavisinin bu basamaklarına en başından itibaren etkili olduğu bilinmektedir, ya bu basamakların başlamasını engeller ya da başlamış basamakları durdurur. Apoptozis diğer mekanizmalara göre daha geç başlar ve uzun süreli devam eder bu nedenle terapötik pencere döneminde hipotermi tedavisinin başlanması önemlidir. Deneysel olarak hipotermi iyon pompalarındaki disfonksiyonu düzelttiği, hücre içine giren kalsiyum miktarını düşürdüğü ve böylece nörotoksititeyi azalttığı gösterilmiştir (15,16). Enflamasyon: İskemi reperfüzyon hasarı beyinde enflamasyon oluşmasını başlatır ve bu da ikincil olarak beyin hasarına neden olur. İskemi- reperfüzyon pro-enflamatuar sitokinler olan IL-1 β , TNF α , bir kemokin olan monosit kemotaktik protein (MCP1) ve proenflamatuar mediatörlerin mikroglialar ve dolaşan lökositler içinde artışına yol açar (16). Kan-beyin bariyerinde bozulma: Beyin hasarından sonra oluşan

vasküler permeabilitede artış ve takip eden ödem meydana gelir. Hipotermi bu değişiklikleri matriks metalloproteinazların aktivitesini azaltarak düzeltir. Serbest radikal oluşumu. İskemi ve reperfüzyonun tetiklediği enflamasyon genellikle serbest oksijen radikallerinin oluşum ile beraber seyrederek. Bunlar süperoksit, peroksinitrit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir. Bu olayların neticesinde yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin peroksidasyonu meydana gelir. Hipotermi tek başına hasar görmüş hücrelerin içindeki serbest oksijen radikallerinin tamamını temizleyemez ancak endojen antioksidan mekanizmaların başa çıkacağı düzeylere indirebilir (16).

Yan etkiler: Hastaların %5'inde sinüs bradikardisi görülebilir, en sık karşılaşılan yan etkilerin başında trombositopeni gelir, bu yan etki ise hastaların %31'inde görülmektedir. Cochrane derlemelerinin sonuçlarına göre terapötik hipotermi majör kardiyak aritmilerde, ağır hipotansiyona (MAP <40 mmHg) ve inotrop kullanılması gereken hipotansiyonda artışa neden olmamaktadır (13).

Hipotermiye başlama zamanı: Aktif soğutmaya bir an evvel başlanmalıdır. Hastanın resusitasyon ihtiyacı olduğu görülünce doğum salonunda ısıtıcıyı kapatmak doğru bir yaklaşım olacaktır. Yapılan çalışmalara göstermiştir ki, hipotermiye ne kadar erken başlanırsa etkinlik o kadar artmaktadır (17). Hastaya hipotermi kararı alınır alınmaz ilgili yoğun bakım servisi aranmalı, yeri hazırda tutulmalı, aEEG ve monitörizasyon için gerekli malzemeler hazırlanmalıdır. Hastanın rektal vücut ısısı izlenmeye başlanmalı ve aEEG'de sürekli olarak izleme alınmalıdır. İlk yarım saat içinde çekilen aEEG trasesi incelenmeli ve buna göre değerlendirilmelidir ve eğer mümkünse hipotermi süresince aEEG izlemine devam edilmelidir. Bebeğe yapılacak herhangi bir girişim için hipotermi geciktirilmemelidir (göbek kateteri takmak, aEEG monitörü probu takmak, kan almak gibi). En önemli sorunlardan biri de şüpheli bir biçimde int-rapartum hipoksiden geçip daha sonraki değerlendirmeleri normal olan yenidoğanlardır. Bazı yenidoğanlar bu sıkıntılı süreci atlatıp daha stabil bir döneme girebilir ve hatta bazı bebekler ilk saatlerinde asemptomatik olabilir. Daha sonra nöbet geçirebilirler. Bu süreç hipotermi başlama saati olan ilk altı saatten çok sonra ortaya çıkabilir. Bu bebeklere nasıl yaklaşılması gerektiği konusunda hala bir ortak görüş yoktur ve çalışmalara devam etmektedir. Bu bebeklere doğumlarından hemen sonra bazı belirteçler ile değerlendirip erken tanı koyma konusunda çalışmalar devam etmektedir. Yeterli kanıt olmasa da bu gibi hastalara tedavi verilmesine

eğilim giderek artmaktadır. Klinik durumu arada olan ve nörolojik muayenesine göre hipotermi kararı alınmaya çalışılan bebeklerin tedavi kararını karar vermek için Tablo 2'den yararlanılabilir. Yoğun bakım şartları: Terapötik hipotermi düzey 3 yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir yerde yapılmalıdır. Bu bebeklerin, mekanik ventilasyona, rektal ısı takibine, vital bulguların çok yakın izlenmesine ihtiyacı vardır. Ayrıca hematolojik monitörizasyon, nörogörüntüleme (MRG), aEEG, normal EEG, nöroloji konsültasyonu ve uzun dönem nörogelişimsel değerlendirmenin de yapılabileceği bir merkezde takip edilmesi gerekmektedir. Çok disiplinli ilgilendirecek bu bebeklerin sorunları uzun dönemde de devam etmektedir.

Yönetim, sistem değerlendirmeleri ve dikkat edilecek durumlar Tablo 3'de özetlenmiştir. Hipotansiyon geliştiği durumlarda HİE hastalarda ilk tercih dobutamin olmalıdır 5-20 mcg/kg/dakika dozunda verilebilir. Gastrointestinal sistemle ilgili NEK riski bu bebeklerde artmıştır, beslenme ve beslenmeyi geciktirme konusunda en doğru yaklaşım az da olsa beslenmeye başlanması ve anne sütü tercih edilmesidir. Antibiyotikler ve enfeksiyonlarla ilgili sepsis değerlendirmesi yapıldıktan sonra antibiyotik başlanabilir. Yerel tercihler de göz önünde tutularak penisilin G (25 000-50 000 ünite/kg) ya da ampisilin (50 mg/kg/gün 2-3 X iv) ve gentamisin (4-5 mg/kg) kombinasyonu önerilebilir. İmmün yetmezlik ve enfeksiyon durumlarında koagülasyon profili izlenmelidir. Hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda koagülasyon parametrelerinde bozulmaya yol açacaktır, dissemine intravasküler koagülasyon bu hasta grubunda gelişebilir bu yönden de dikkatli olunmalıdır. Bazı makalelerde hipotermimin de bu koagülasyon etmenleri üzerine etkilerinin olabileceği vurgulanmıştır (18). Hipotermimin retinopati üzerine olumlu etkileri olduğuna ve retinayı koruduğuna dair bilimsel veriler vardır (19,20). Hangi hastalar rutin olarak hipotermi tedavisine alınmaz? Ağır kafa travması ve intrakraniyal yaygın kanaması (ağır stroke) olan hastalarda terapötik hipotermi kontrendikedir. Postnatal altıncı saatini geçmiş ve 36 haftanın altında doğum haftası olan bebeklerin hipotermi tedavisi almasının yararı olacağına dair yeterli kanıt olmamasına rağmen bu hastalara da hipotermi verilecekmiş gibi değerlendirilmesi gerekir, hastanın bu tedaviden yarar görüp göremeyeceğini yetkili kişilerle görüşüp tedaviye başlayıp başlamama konusunda tartışılarak karar verilmesi uygun olur.

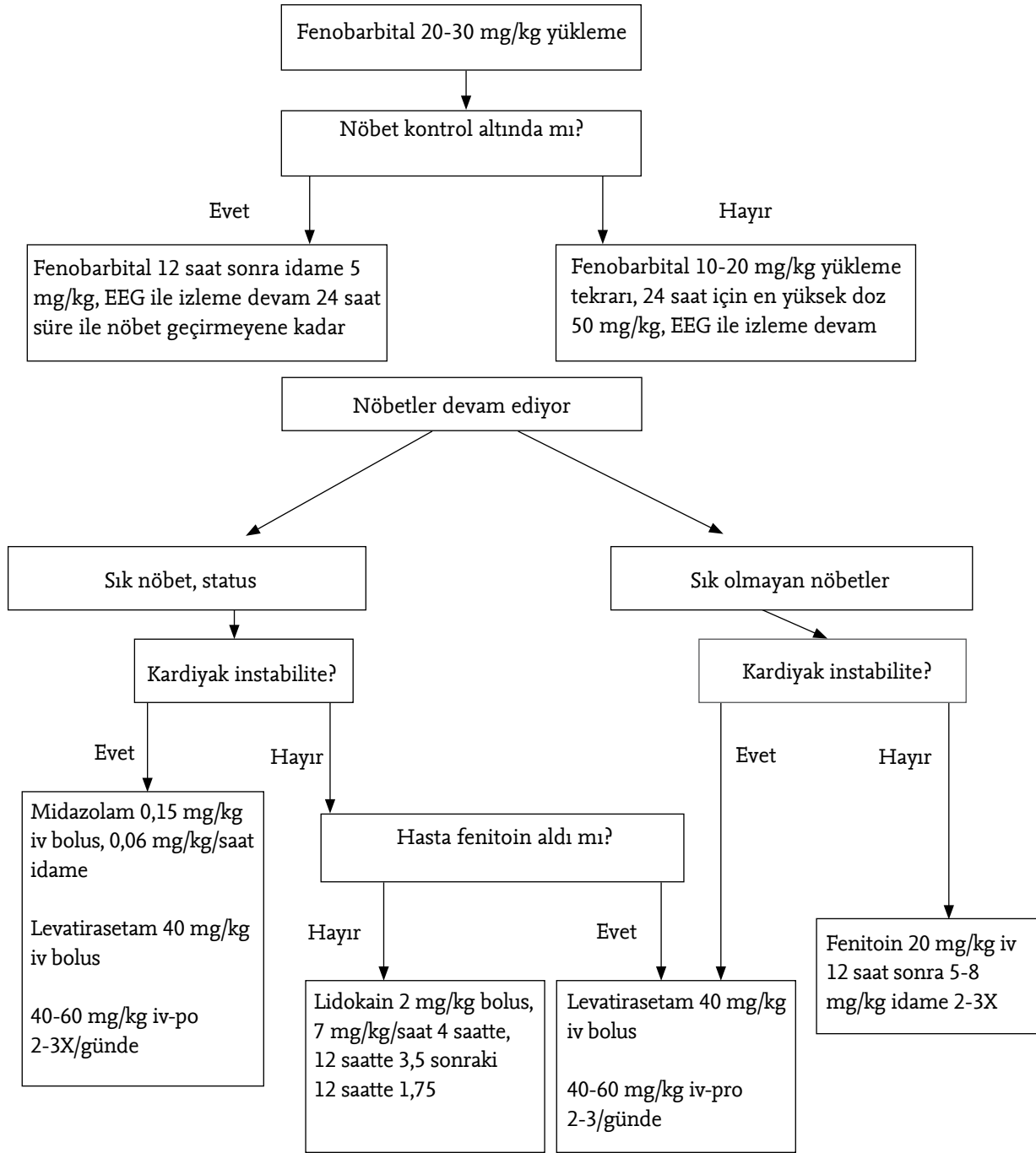
Hangi yöntem daha üstündür? Selektif baş soğutma mı, tüm vücut soğutma mı? Klinik çalışmalar benzer

Tablo 3. Yenidoğan ensefalopatisinde bazı klinik durumlara yaklaşımlar

Sistem	Yaklaşım
Solunum	Ventilatör desteği gerekebilir, Hiperoksiden kaçınım, hiperoksi terapötik hipotermi alan hastalarda uzun dönem kötü sonuçlar için bir risk etmenidir. Aşırı ventilasyon ve takip eden hipokarbi ağır beyin hipoperfüzyonuna, hücresel alkalozaya ve kötü nörogelişimsel sonuçlara neden olabilir.
Kardiyovasküler	Hipotansiyon şok kardiyomegali artımlar, kalp yetmezliği ve kardiyak iskemi oluşabilir. Ortalama kan basıncını 35-40 mmHg üzerinde tutun Hipovolemiden emin değilseniz sıvı yüklemelerine dikkat edin Bazen inotropolar gerekebilir (dobutamin 5-20 mcg/kg/dak tercih edilmelidir) İyatrojenik hipertansiyonu engelleyin Ekokardiyografi yapmak uygun olur, hipovolemi, kötü miyokard kontraktilesi, düşük akımlar vs
Nörolojik	Orta ve ağır HİE'de sürekli aEEG 96 saate kadar sürdürün, eğer mümkünse video EEG'de klinik ve subklinik nöbetlerin izlemi için yararlı olabilir. Böylece uzun dönem etkileri ve prognoz konusunda önfikir verecektir
Böbrek	Oligüri, hematüri, proteinüri, myoglobinüri, poliüri, ve böbrek yetmezlik gelişebilir Üre kreatinin bakmak gerekir 40-50 ml/kg'dan%10 dekstroz ilk başlangıç sıvısı olabilir Sıvı dengesi aldığı çıkardığı izlemi 12 saatte bir vücut ağırlığı bakılmalıdır Hipotermi tedavisi alan bebeklerde nefrotoksik ajanlara dikkat edilmelidir örnek gentamisin, daha uzun doz aralığı yapılabilir (36 saate bir gibi) Oligüri/anuri gelişirse ve hipovolemik olduğunu düşünüyorsanız %0.9 NaCl yükleyin, üriner kateter takılmalı, dopamin ya da diğer inotropalardan biri başlanabilir
Metabolik	Hipo/hiperglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipomagnezemi, laktik asidoz görülebilir, kan şekeri, kalsiyum, magnezyum, laktat, elektrolitler kan ve idrar osmolaritesi bakılmalıdır
Hematoloji	Trombositopeni, tromboz, normoblastların artışı görülebilir tam kan sayımı ve periferik yayma yapılmalıdır DIC gelişebilir, karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır Koagülasyon profili bakılmalıdır Ek vit K ve TDP vermek gerekebilir

HİE: hipoksik iskemik ensefalopati; aEEG: Amplitude integrated elektroensefalografi; EEG: elektroensefalografi; NaCl: sodyum klorür; DIC: dissemine intravasküler koagülasyon; TDP: taze donmuş plazma

sonuçlar bulmuş olmasına rağmen iki farklı yöntemin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Pratik kullanım esnasında bazı farklılıklar olabilir. Baş soğutmada sadece fontanel 30°C ye kadar soğutulurken rektal ısı 34°±0,5 derecede tutulmaya çalışılır. Elektroensefalografi problemlerinin takılması bu yöntemde daha zor olabilirken tam vücut soğutmada deri komplikasyonları daha sık görülebilir (17,21-23). Bir çalışmada merkezlerin %65'i tüm vücut %25'i selektif baş soğutma kullanırken %10'u her ikisini de kullanmaktadır. Servo kontrollü olan sistemler bir miktar daha pahalı olabilir ancak hedeflenen ısı aralığını korumada daha başarılıdır. Tüm vücut soğutma daha çok tercih edilen, daha çok deneyim kazanılmış bir yöntemdir. Birbirine üstünlüğü gösterilmemiş olsa da pratik olarak tüm vücut soğutma önerilebilir. Hangi vücut ısısı aralığı hedeflenmelidir? Çalışmalarda 32,5- ile 35°C arası değişmektedir. Optimal rektal ya da ösefagial ısı 34±0,5 °C'dir. Kılavuzda merkezi vücut ısısı rektal ısı olarak kabul edilmiştir. Tedavi süresi. Optimal tedavi süresi 72 saattir. Isıtılırken nöbet geçiren bebeklerin tedavisi 96 saate uzatılmalıdır(ek 24 saat). Isıtma süresi. Rektal ısı saatte 0,5°C'den daha hızlı yapılmamalıdır, vücut ısısı son olarak 37°C'den (±0,2) daha yukarı çıkarılmamalı sonraki 24 saat hipertermi yönünden bebek yakın izlenmelidir. Isıtma sırasında hasta nöbet geçirirse soğutmaya 24 saat daha devam edilmelidir. Anti ödem tedavi. Soğutma tedavisi alan bebeklere steroid ya da mannitol verilmemelidir. Hipotansiyon gelişen bebeklerde hipotansiyonun tedavisi algoritması içinde gerekli ise steroid bu nedenle verilebilir. Beyin ödemi durumunda Na ve Mg normalin üst sınırında tutulmalıdır. Nöbetlerin kontrolü ve tedavisi: Erken dönemde ortaya çıkan ve tedaviye yanıtı yetersiz olan, uzun süren nöbetler kötü prognoz ile ilişkilidir. Yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisi prensipleri geçerlidir. Profilaktik antikonvülzan rutin olarak önerilmez. Öncelikle HİE olan bir yenidoğanda metabolik nedenlerin tedavisi gerekir, hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi düzeltilmelidir. Pridoksin bağımlı nöbetlere 100 mg iv verilebilir ve 500 mg'a kadar günlük dozu çıkılabilir bu arada EEG yakın izlenmelidir. Yanıt alınamayan olgularda folinik asit de denenebilir (leucovorin 2,5 mg iv). Hipoksik iskemik ensefalopati nöbet tedavisinde en son neonatal konvülsiyon tedavisi geçerlidir, ilk seçenek fenobarbitaldir 20-30 mg/kg yükleme (günlük 50 mg/kg dozuna çıkılabilir) ardından 5 mg/kg devam edilebilir. Nöbetler kontrol altına alınamadı ise fenitoin yükleme 20-30 mg/kg'dan eklenebilir, 5 mg/kg dozundan idameye geçilir. Yanıt alınamadı ve dirençli ise midazolam 0,15 mg/kg iv bolus, levatirasetam 40 mg/ kg iv bolus ve üçe bölünmüş

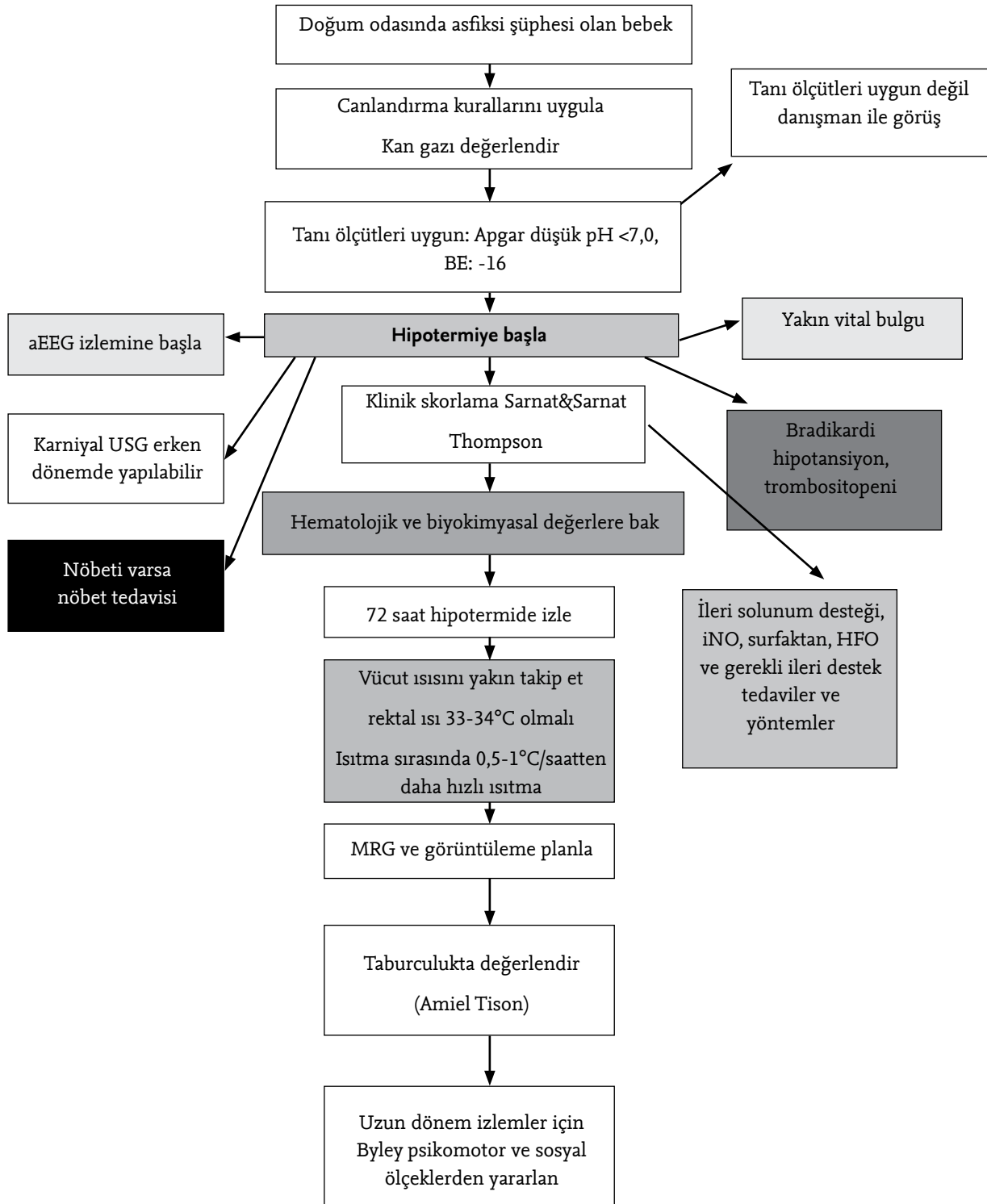


Şekil 2. Hipoksik iskemik ensefalopatide konvülsiyonların yönetimi diyagramı

EEG: elektroensefalografi

dozlarda devam edilebilir. En son olarak lidokain 2 mg/kg bolus 7 mg/kg/saat 4 saatlik infüzyon ardından yarı dozuna (12 saatte 3,5 mg/kg ve diğer 12 saatte 1,75 mg/kg) düşülerek tedavi sürdürülebilir ve fenobarbital ile devam edilir. Bu yaklaşım Şekil 2'de özetlenmiştir. Bebeklerin taburcu edilmesine karar verildiğinde Amiel Tison skorlaması yapılması uzun dönem prognozun öngörülebilmesi için basit kolay uygulanabilir bir yön-

tem olması nedeniyle önerilmektedir (24). Hafif orta ve ağır şekilde skorlanan bu muayene yöntemine göre, bebekler normal, orta derecede anormal ya da ileri derecede anormal olarak sınıflandırılır ve bebek taburcu olmadan önce uygulanır. Uzun dönem ayaktan izlemi yapılan bebeklere ise Bayley II ve son zamanlarda özellikle Bayley III motor ve psikososyal gelişimsel değerlendirme göstergeleri kullanılmaktadır. Hipoter-



Şekil 3. Hipoksik iskemik ensefalopatide özet yaklaşım algoritması

aEEG: amplitüdentegre EEG, EEG: elektroensefalografi, İNO: inhale nitrik oksit; HFO: high-frequency ventilation, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, USG: ultrasonografi, BE: baz fazlalığı

mi sırasında hastalara verilen bazı ilaçların farmakodinamisi etkilenebilir, bunu göz önünde bulundurmak gerekir (16). Bu ilaçların özetlendiği bir tablo oluşturulmuştur (Tablo 4).

Analjezikler hipoterminin ağrı etkisi nedeniyle kullanılmalıdır. Morfin 100 mikrogram/kg (ya da fentanil 5 mikrogram/kg) kullanılabilir. Tüm yaklaşımların özeti Şekil 3'te verilmiştir.

Tablo 4. Hipotermi esnasında kullanılan bazı ilaçlar ve etkilenme durumları (11)

Sınıf	İlaç	Metabolizma	Hipoterminin etkisi	Önerilen doz
Antikonvülsanlar	Fenobarbital	CYP2C19	Yarılanma ömrü iki katına çıkar	Maksimum iki kez yükleme, idameyi değiştirmeye gerek yok
	Fenitoin	CYP2C9, CYP2C19, renal, safra, UGT glukuronidasyon	Klerens %67'ye düşer İlacın vücutta kalış süresi %180 uzar	İkinci bir doz yüklemek için düzeyi kontrol et
	Midazolam	CYP3A	Klerens her 1°C için %11 azalır	Tekrar dozlarda ve infüzyonda dikkat edilmeli
Sedatifler	Fentanil	CYP3A	Plazma düzeylerinde %25 artış	Tekrar doz ve infüzyonlarda birikim olur dikkat edilmeli
Antibiyotikler	Gentamisin	Renal		Böbrek yetmezliğinde dikkat edin
	Ampisilin	Renal	Etkilenmediği düşünülüyor	Böbrek yetmezliğinde dikkat edin
İnotropolar	Dobutamin	COMT		Klinik ihtiyaca göre dozu ayarlayın
	Dopamin	COMT/MAO	Birikme olabilir	Hipotermi inotropoları cevabı azaltabilir
	Noradrenalin	COMT/MAO		Hipotermi süresince α adrenerjik etki ön planda olur.

COMT: Katekol-o-metil transferaz, MAO: monoamin oksidaz

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- 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: 896-901.
- Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F346-58.
- Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res* 2013; 74: 50-72.
- Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86: 329-38.
- www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-neonatal-encephalopathy. Erişim tarihi: 07.2017
- Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopati olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 123-9.
- www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy. 07.2017
- http://www.neonatology.org.tr/wpcontent/uploads/2016/12/dogum_odasi_yonetimi.pdf erişim tarihi: 07.2017
- Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121: 906-14.
- Vann C, Poskitt KJ, Miller SP. "Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy." *Pediatr Neurol* 2009; 40: 181-8.
- Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 757-61.
- Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014.p. 133:46.

13. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., et al: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD003311.
14. Ramos G, Brotschi B, Latal B, Bernet V, Wagner B, Haggmann C; Swiss Neonatal Network. Therapeutic hypothermia in term infants after perinatal encephalopathy the last 5 years in Switzerland. *Early Hum Dev* 2013; 89: 159-64.
15. Lang TR, Hartman TK, Hintz SR, Colby CE. "Hypothermia for the treatment of neonatal ischemic encephalopathy: is the genie out of the bottle?." *Am J Perinatol* 2007; 24: 27-31.
16. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 87-96.
17. Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* 2013; 104: 228-33.
18. Oncel MY, Erdeve O, Calisici E, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxic newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30: 246-52.
19. Reinhard K, Mutter M, Gustafsson E, et al. Hypothermia promotes survival of ischemic retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 658-63.
20. Salido EM, Dorfman D, Bordone M, et al. Global and ocular hypothermic preconditioning protect the rat retina from ischemic damage. *PLoS One* 2013; 8: e61656.
21. Gunn AJ, Gluckman PD, and Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998; 102: 885-92.
22. Celik Y, Atıcı A, Gulası S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatr Int* 2016; 58: 27-33.
23. Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, et al. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 45-50.
24. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 196-212.
25. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2629-39.
26. Meloni BP, Knuckey NW. Magnesium may provide further benefit to hypothermia following perinatal asphyxia encephalopathy. *J Perinat Med* 2015; 43: 125-6.
27. Rahman, Sajjad Ur. Multicenter randomized controlled trial of therapeutic hypothermia plus magnesium sulfate versus therapeutic hypothermia plus placebo in the management of term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy (The Mag Cool study): A pilot study. *J Clin Neonatol* 2015; 43: 158.