

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ
NEONATAL ENSEFALOPATİ
TANI VE TEDAVİ REHBERİ
2018 GÜNCELLEMESİ



Prof. Dr. Mete AKISÜ Prof. Dr. Abdullah KUMRAL Doç. Dr. F. Emre CANPOLAT

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Prof. Dr. Eren Özek
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Prof. Dr. Nurullah Okumuş

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ 2018 GÜNCELLEMELERİ

Copyright © 2018

Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018'in her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ilerde yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	5
2. TANI	9
Tanı Kriterleri	9
Tedavi Kriterleri	10
3. TEDAVİ	11
4. STANDART HİPOTERMİ KRİTERLERİNE UYMAYAN BEBEKLERİN TEDAVİSİ	15
5. YENİ VE EK TEDAVİLER, NÖROPROTEKTİF STRATEJİLER	16
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	18
KAYNAKLAR	19
RESİM, ŞEKİL VE TABLOLAR	20
Resim 1. aEEG görüntülerinin sınıflaması	20
Şekil 1. Hastanede uygulanacak pasif hipotermi algoritmi.	21
Şekil 2. HİE’de konvülsiyonların yönetimi diyagramı.	22
Şekil 3. Hipoksik iskemik ensefalopatide özet yaklaşım algoritması	23
Tablo 1. Sarnat ve Sarnat Sınıflaması ve Thompson Skorlama Sistemi	24
Tablo 2. Neonatal ensefalopatide klinik bulgular	26
Tablo 3. Neonatal ensefalopatide Bazı klinik durumlara yaklaşımlar.	27
Tablo 4. Hipotermi esnasında kullanılan bazı ilaçlar ve etkilenme durumları	28
Bilgilendirilmiş Onam Formu (örnek)	29



1. GİRİŞ

1.1. Tanım. Neonatal ensefalopati, 35. gebelik haftası ve sonrasında doğmuş, erken yenidoğan döneminde ortaya çıkan, bilinç bozukluğu, veya konvülsiyonlarla kendini gösteren, solunum depresyonu ve hipotoni ile karakterize heterojen klinik bir sendromdur^(1,2).

1.2. Etiyoloji. Neonatal ensefalopati (NE) çok çeşitli sebeplerle oluşabilir; doğum asfiksisi ve neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) bunların çoğundan sorumludur. Yenidoğan beyninin doğal özelliği ve hastalık nedenlerinin karmaşıklığı nedeniyle bu neden-sonuç ilişkisinin tam olarak anlaşılmamış olmasından dolayı 'neonatal ensefalopati' daha kapsayıcı ama daha genel bir terim olarak kullanılmaya devam edilmektedir⁽¹⁾.

1.3. Epidemiyoloji. İnsidansı tanımlanan duruma göre değişiklik göstermekle birlikte farklı serilerde 1000 canlı doğumda 2-9 arasında görülmektedir⁽³⁾. Tanımların yerleşmesinden sonra bakılan neonatal ensefalopati sıklığı bir çalışmada 1000 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 hastalar içinde %1,2 olarak saptanmıştır⁽⁶⁾.

1.4. Patofizyoloji. Perinatal asfiksinin patofizyolojisinde primer olay, plasentadayetersiz gaz değişimi veya 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 takiben erken dönemde serebral vasküler direncin düşmesi, kardiyak output'un 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 kompanse edilir. Sistemik kan basıncındaki değişmelere rağmen serebral kan akımının korunması otoregülasyon mekanizmasıdır. Serebrovasküler otoregülasyon beynin 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 prostanooidler ise vazokonstriksiyonda rol oynarlar. Hipoksi, hiperkarbi ve hipoglisemi ile birlikte otoregülasyonu olumsuz etkiler. Hipoksiye bağlı olarak bozulan otoregülasyon nedeniyle serebral arteriollerin basınç değişikliğine ve CO₂ konsantrasyonuna verdiği cevap da değişir, bu ise basınçtan bağımsız serebral kan akımında değişmelere neden olur⁽⁵⁾.

Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve bunun sonucu oluşan primer ve sekonder enerji yetmezliği, serebral hasarın patogenezinden sorumludur. Santral sinir sistemindeki hücre ölümüne, moleküler ve hücresel düzeyde bakıldığında iki farklı 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 siklüs (TCA) ara ürün konsantrasyonu azalır ve yüksek enerjili fosfat üretimi azalır. Bu değişiklikler fosfokreatinde hızlı düşmeye ve beyin adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonunda azalmaya neden olur. ATP konsantrasyonunda azalma ile özellikle Na⁺-K⁺ pompası, (yüksek hücre içi K⁺ konsantrasyonunu ve düşük hücre içi Na⁺ konsantrasyonunu korumada en önemli transporttur) görevlerini yerine getiremez. İyon pompasının fonksiyonu bozulduğunda nöronal membran değişime uğrar. Normalde bazı nöronlar hiperpolarize bazıları ise depolarizedir. Eğer anoksi devam ederse, bütün hücreler hızlı ve belirgin depolarisasyona 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 alınımının azalması ile birlikte ekstraselüler konsantrasyonu artar. Asfiksiye bağlı nöron hasarında önemli durumlardan biri de eksitotoksitedir. 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. İntraselüler 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 apopitozu başlatan faktörler olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, hipoksi sonrası yenidoğan beyni normal fonksiyonlarının idamesini sağlayabilmek için anaerobik metabolizmayı kullanır. Anaerobik metabolizma, ATP düzeyinde hızlı azalmaya, laktik asit düzeyinde artmaya, normal metabolik aktivitede bozulmaya ve metabolik asidoza yol açar. Hücre içi pompaların etkinliğinin azalması

sonucu beyin hücrelerinde sodyum, kalsiyum ve su birikir. Bu olayların sonucunda yağ asitlerinin birikimi, serbest oksijen radikallerinde artma, hücre apoptozisi ve hücre ölümleri görülür. Akut zedelenmeyi ve resusitasyonu takiben beyin oksidatif metabolizması kısmen veya tamamen düzelmeye başlar ve bu dönem latent faz olarak adlandırılır. Sonrasında ikincil bozulma dönemi görülür ve bu faz geç hasarlanma dönemi olarak adlandırılır. Serebral perfüzyon ve oksijenasyon normal haline gelince hasarın ikinci aşaması 6-48 saat içinde meydana gelir. Bu dönemde nöronal ve glial hücre ölümleri meydana gelir. Reperfüzyonu takiben yavaş hücre ölümüne yol açan biyokimyasal süreç oldukça karışıktır. Kalsiyumun sitozolik birikimi, nitrik oksit dahil serbest radikallere maruz kalma, demir birikimine bağlı toksik etkiler ve mitokondrial disfonksiyon gibi başlangıçtaki hasarı devamlı hale getirecek birbirleriyle ilişkili birçok mekanizma mevcuttur^[5].

1.5. Nöropatoloji ve Klinik Yansımaları. 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.

1.6. Term İnfantlarda Nöropatoloji ve Klinik Korelasyon

1.6.1. Selektif Nöronal Nekroz. Asfiksiye bağlı nöronal hasarın en sık karşılaşılan tipi selektif nöronal nekrozdur. Nöropatolojik görünüm nöron ve astrosit kaybı şeklinde olup, sıklıkla serebral korteks, talamus, serebellar korteks, beyin sapı ve ön boynuz hücrelerinde görülür. Serebral korteks ve talamustaki lezyonlar bilinç düzeyinde azalma ile; serebral korteks, diensefalon ve orta beyin yapılarındaki zedelenmeler konvülsiyon ile; korteks, serebellum ve spinal kord lezyonları kas tonusu ve koordinasyon bozukluklarıyla; beyin sapı zedelenmesi ise ekstraoküler kas bozuklukları, görme kaybı, solunum ve emme-yutma bozukluklarıyla kliniğe yansır^[5].

1.6.2. Parasagittal Serebral Hasar. Term yenidoğanlarda sık karşılaşılan lezyonlardan birisidir. Nöropatolojik görünümü, iyi diferansiye olmuş hücrelerin ölümü şeklindedir. Serebral korteksin parasagittal bölgesinde, ön orta ve arka serebral arterlerin beslediği serebral korteks ve subkortikal beyaz maddede görülür. Genellikle bilateral ve simetrik ve sistolik kan basıncındaki ani düşüş sonucu oluşur. Üst ekstremitelerde daha belirgin olacak şekilde

proksimal güçsüzlük ve hipotoni şeklinde kliniğe yansır ve prognozu kötüdür.

1.6.3. Status Marmoratus. Bazal ganglion ve talamusta görülen, nadir bir nekroz tipidir. Nöropatolojik görünüm nöron kaybı, kapiller proliferasyon ve hipermyelinizasyon şeklindedir ve makroskobik görünümünden dolayı status marmoratus adı verilmiştir. Nadir görüldüğünden dolayı, klinik yansımaları tam olarak bilinmemekle birlikte entellektüel bozukluk, koreoatetoz, distoni ve tremorlara sebep olabilir.

1.6.4. Fokal veya Multifokal İskemik Serebral Nekroz. Bu grupta serebral infarkt, porenselali, hidrosefali ve multikistik ensefalomalazi yer almaktadır. En sık görülen şekli serebral infarktlardır. İnfarkt genellikle tek taraflıdır ve en sık orta serebral arterin besleme alanında görülür. İnfarktların nedeni, tromboembolizm ve kortikal venöz trombozlarla bağlı fokal vasküler tıkanmadır. İnfarktlara bağlı kistik kaviter lezyonlar oluşur. Bu lezyonlar yenidoğan döneminde asemptomatik olabildiği gibi fokal konvülsiyonlara ve hemipareziye sebep olabilir.

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

Doğum salonunda sıklıkla Apgar skoru düşüktür ve güçsüz bir ağlaması olabilir veya hiç ağlamamış olabilir. Neonatal ensefalopatinin derecesi, şiddeti bu klinik durumların olup olmamasına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1)^(5,7).

1.8. Ensefalopatisi Olan Hastaya Yaklaşım. Ensefalopatisi olan bir yenidoğanda etiyojijiyi 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, intrapartum faktörler ve plasental patoloji araştırılmalıdır.

1.8.1. Doğum Odası Yaklaşımı (TND Doğum Odası Yönetimi Rehberi, 8) Perinatal asfiksi, tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya 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.
- 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 bebeklerin radyant ısıtıcıları kapatılarak resusitasyona devam edilmelidir.
- Plasental kan akımının kesintiye uğramasıyla çoklu organ hasarı gelişen bebeklerde sıklıkla hacim yüklenmesi olur. Akciğer kompliansı azalır ve pulmoner ödem gelişebilir. Hacim yüklenmesi, akut tübüler nekroz ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği veya 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 takiben, sistemik ve serebral fonksiyonların monitörize edilebileceği bir merkezde izlenmeleri sağlanmalı ve sonraki tedaviler hızla planlanmalıdır.
- Orta- ağır hipoksik iskemik ensefalopati olan term ve terme yakın bebeklerde terapötik 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.

1.8.2. Göbek Kordonunda Uygulamalar⁽⁸⁾.

- a. Umbilikal kordondan örnek alma endikasyonları. Doğum sonrası umbilikal kordondan kan; prematüre veya mekonyumlu doğumlarda, vajinal doğumlarda travma riski olan omuz veya yan geliş pozisyonlarında, intrapartum maternal ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya kanama varlığında, ciddi intrapartum kardiyotokograf bozukluklarında alınabilir. Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) Fetus-Yenidoğan Komitesi, 5. dakika Apgarın ≤ 5 olması durumlarında da umbilikal kan örneği alınması ve kan gazının asfiksi açısından değerlendirilmesini önermektedir.
- b. Umbilikal kordondan kan alma tekniği.
 - Umbilikal kordon klemplenir ve kesilerek plasentadan ayrılır. Kordon, ilk klemplenen yerle arasında 10 cm bırakarak ikinci defa klemplenir ve iki klemp arasında kalan kordondan heparinlenmiş enjektöre umbilikal 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.

1.9. 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 etiyolojiyi aydınlatmada etkilenmenin derecesini göstermede hem de gelişimsel beyin anomalisi veya infarkt gibi patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir, dolayısıyla neonatal ensefalopatili hastalarda MRG çekilmesi daha uygun olacaktır. MRG'deki bulgular bu hastaların prognozları konusunda da ek bilgi verebilmektedir. Kranial 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. MRG ve difüzyon ağırlıklı MRG postnatal 3 ile 5. günlerde çekilmesi uygundur. Hipotermi alan hastalarda tam olarak MRG çekilme günü ile ilgili kanıt değeri yüksek çalışmalarda olmasa da 7. güne kadar MRG çekilebilmektedir⁽¹⁰⁾. Bilgisayarlı beyin tomografisinin bu hastalarda önceliği ve tanısız değeri yoktur. Kranial ultrasonografi özellikle erken perinatal olayların özellikle yaygın kanama ve anormal gelişimin tespit edilmesi için erken dönemde ilk gün içinde yapılması ve daha sonra hastabaşı değerlendirmesi kolay olduğu için uygun aralıklarla tekrar edilmesi gerekir.

1.10. 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. aEEG'de geniş çalışmalarda neonatal ensefalopatinin tanı, tedavi ve takibinde yararlı bir EEG yöntemidir.

aEEG 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:

- o Sürekli normal voltaj: Alt amplitüdün yaklaşık 7-10 μV ve üst amplitüdün 10-25 μV olduğu sürekli aktivite.
- o Sürekli olmayan normal voltaj: Alt amplitüdün her zaman 5 μV altında ve üst amplitüdün 10 μV üzerinde olduğu sürekli olmayan zemin aktivite.
- o Burst supresyon: Değişken olmayan alt amplitüdün 0-1 (2) μV ve >25 μV amplitüdü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemin.
- o Sürekli aşırı düşük voltaj: Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5 μV civarında veya altında)
- o Aktivitenin olmadığı, düz çizgi: 5 μV altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)
- o aEEG'de görülen bulguların yorumu Resim 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 rapor edilmiştir.

2. TANI

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

TANI KRİTERLERİ

2.1. Aşağıdaki bulguların/akut olayların eşlik etmesi.

- Apgar skoru 5. ve 10. dakikada <5 olması,
- Fetal umbilikal kan gazında pH <7,00 veya BE<-12 mmol/L,
- MRI veya MRS'da HIE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi,
- Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması.

2.2. 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
- Görüntüleme tipik bulguların olması, derin gri cevherde zedelenmeler, kortikal hasar (sınır zonlarında)
- Şu durumların olmaması; anormal fetal büyüme, maternal enfeksiyonlar, fetomaternal kanama, neonatal sepsis, kronik plasental lezyonlar.

2.3. Gelişimsel sonuç olarak spastik kuadripleji veya diskinetik serebral palsi görülebilir.

2.4. Tanı için klinik bulguların ötesinde bazı evreleme sistemleri değiştirilerek kullanılmaya devam etmektedir. Tablo 1'de Sarnat ve Sarnat evrelemesi özetlenmiştir ayrıca Thompson skoru da 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 biyomarkerlerle ilgili literatürde oldukça fazla yayın mevcuttur ancak tanıyı desteklemek için herhangi bir belirteç rutin olarak önerilmemektedir.

Tablo 2'de belirtilen klinik bulgulardan ikinci ve üçüncü sütunda olup, en az 3 tanesinin tespit edilmesi 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 kriterlerini 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 kriterleri de tam olarak netleşmemiş vakalar, konsültan hekim ve yoğun bakım sorumlusu veya öğretim üyesi ile tartışılır, hastanın kar/zarar dengesi, tedavinin başarısı, hastanın ileriki dönem izlemi, hukuksal boyutu değerlendirilir ve ailenin bilgilendirilmesi ile de nihai karar verilerek tedaviye başlanıp başlanılmayacağına karar verilir.

2.5. Büyük randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre aşağıdaki kriterlere bakarak tanı ve hipotermi tedavisine karar verilebilir^(7,8,12).

TEDAVİ KRİTERLERİ

- Gebelik yaşı ≥ 36 ve ≤ 6 saatten küçük bebekler
- Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan $pH \leq 7,00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olması,
- 10. dakika Apgar skoru < 5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı,
- Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması.
- Bazı çalışmalar aEEG bulgularını da eklemektedir. Hipotermi tedavisi uygulayan bir merkez aEEG kullanılmalıdır, çünkü hem tanısal anlamda hem de takipte gereklidir.
- pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklere ek iki bulgusu (Apgar skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun olması) pozitif olduğunda tedavi başlanması uygundur⁽¹²⁾.
- 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. Yani tanı kriterleri uyan ancak tedavi uygulanması uygun olmayan hastalar da olabilir.

Tedavi için dışlama kriterleri:

- a. 6 saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler (konsültan kararı ile değişebilir)
- b. 34 haftanın altında bebekler
- c. 2000 g altında bebekler, CoolCap® için 1800 g sınırdır.
- d. Tanıdan emin olunamayan durumlar veya NE neden olabilen diğer durumların dokümente edilmiş olması, konjenital metabolik hastalıklar, kardeş öyküsü ile (indeks vaka) ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar (konsültan kararı ile değişebilir)
- e. Tedaviden yarar görmeyeceği düşünülen bebekler, çok ağır veya yaygın parenkimal kranial kanamalar, çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati
- f. Maternal koriyoamniyonit, trizomiler, 13,18 veya çoklu organ anomalisi

3. TEDAVİ

3.1. Giriş. 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 dahil edildiği bir metaanalizde 1505 term ve geç preterm bebekte bu sonuçlar kanıtlanmıştır⁽¹³⁾. Cochrane derlemelerindeki bu sonuçlara göre bu 11 çalışmanın sekizinde (1344 bebek) 18 ay sonunda ölüm ve nörogelişimsel bozukluk hipotermi grubunda %46 (312/678) iken, kontrol grubunda bu oran %61'dir (409/666), buna göre tipik risk oranı 0,75 %95 CI 0,68-0,83 ve 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⁾.

3.2. Klinik Yaklaşım. Genellikle destek tedavileri şeklindedir. Hipotermi ve nöronal korunma stratejileri tanı kriterleri uyan bebeklere uygulanmalıdır. Resusitasyon gereken bebeğe CPAP ya da entübasyon bazen de göğüs kompresyonu ve nadir de olsa adrenalın 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.

3.3. 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. HİE 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.

3.4. Eğer hastaya tanı konuldu ve merkezde hipotermi cihazı yoksa pasif hipotermi başlanmalı, ısıtıcı kapatılmalı, jelli soğutma pedleri veya benzer işlev gören malzemeler ile transfer edilene kadar hasta soğutulmalıdır. Ancak bu arada hastanın vücut ısısı mutlaka yakından takip edilmelidir. 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, uygulama algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.

3.5. 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 veya ısıtma özelliği olan küvöz radyan ısıtıcı, açık yatak gibi cihazların kapatılarak kullanılmasına genellikle pasif hipotermi denilir. Tedavi amaçlı ve bu iş için dizayn edilmiş bir cihaz yardımı ile bu işlemin yapılmasına ise tıp literatüründe 'terapötik hipotermi', 'aktif soğutma' denir. Bazı literatürlerde 'cooling' soğutma bazı yerlerde ise 'hypothermia', hipotermi olarak kullanılmaktadır^(7,15). Eğer cihaz bebeğin vücut ısısı ayarına göre kendi ısı ayarını değiştirmek sureti ile çalışabiliyorsa buna 'servo-kontrollü' soğutma tedavisi denir.

3.5.1. 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 faktöre dikkat etmek gerekir⁽¹⁵⁾:

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

3.5.1.1. Apoptoz ve mitokondrial disfonksiyon üzerine etkileri.

İskemi ve reperfüzyon hasarı hücreyel 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 hipoterminin iyon pompalarındaki disfonksiyonu düzelttiği, hücre içine giren kalsiyum miktarını düşürdüğü ve böylece nörotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir^(15,16).

3.5.1.2. Enflamasyon. İskemi reperfüzyon hasarı beyinde enflamasyon oluşmasını başlatır ve bu da ikincil olarak beyin hasarına neden olur. İskemi-reperfüzyon pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , TNF α , bir kemokin olan MCP1 ve proenflamatuvar mediatörlerin mikroglialar ve dolaşan lökositler içinde artışına yol açar⁽¹⁶⁾.

3.5.1.3. 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.

3.5.1.4. Serbest radikal oluşumu. İskemi ve reperfüzyonun tetiklediği enflamasyon genellikle serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile beraber seyredir. 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⁾.

3.5.2. 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⁾.

3.6. 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 monitorü probu takmak, kan almak gibi).

2.6.1. En önemli sorunlardan biri de şüpheli bir

biçimde intrapartum 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 6 saatten çok sonra ortaya çıkabilir. Bu bebeklere nasıl yaklaşılması gerektiği konusunda hala bir konsensus yoktur ve çalışmalar devam etmektedir. Bu bebeklere doğumlarından hemen sonra bazı markerlar ile değerlendirip erken tanı koyma konusunda çalışmalar devam etmektedir. Yeterli kanıt olmasa da bu gibi hastalara tedavi verilmesine eğilim giderek artmaktadır.

3.7. Yoğun Bakım Şartları. Terapotik 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.

3.8. Yönetim, sistem değerlendirmeleri ve dikkat edilecek durumlar Tablo 2’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. Lokal tercihler de göz önünde tutularak penisilin G (25.000-50.000 ünite/kg) veya ampisilin (50 mg/kg/gün 2-3 x İV) ve gentamisin (4-5 mg/kg) kombinasyonu önerilebilir.

İmmün yetmezlik ve enfeksiyon durumlarında koagülasyon profili takip edilmelidir. HİE hastalarda koagülasyon parametrelerinde bozulmaya yol açacaktır, dissemine intravasküler koagülasyon bu hasta grubunda gelişebilir bu yönden de dikkatli olunmalıdır. Bazı makalelerde hipotermi de bu koagülasyon faktörleri üzerine etkilerinin olabileceği vurgulanmıştır^[18].

Hipotermi retinopati üzerine olumlu etkileri olduğuna ve retinayı koruduğuna dair bilimsel veriler mevcuttur^[19,20].

3.9. Hangi hastalar rutin olarak hipotermi tedavisine alınmaz?

Ağır kafa travması ve intrakranial yaygın kanaması (ağır stroke) olan hastalarda terapötik hipotermi kontrendikedir. Postnatal 6. 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 fayda görüp göremeyeceğini yetkili kişilerle görüşüp tedaviye başlayıp başlamama konusunda tartışılarak karar verilmesi uygun olur.

3.10. Hangi metod daha üstündür?

Selektif baş soğutma mı, tüm vücut soğutma mı? Klinik çalışmalar benzer sonuçlar bulmuş olmasına rağmen iki farklı metodun 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. EEG 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.

3.11. Hangi vücut ısı aralığı hedeflenmelidir?

Çalışmalarda 32,5 ile 35°C arası değişmektedir. Optimal rektal veya ösefagial ısı 34±0,5 °C’dir. Kılavuzda merkezi vücut ısı rektal ısı olarak kabul edilmiştir.

3.12. Tedavi Süresi. Optimal tedavi süresi 72 saattir. Isıtılırken nöbet geçiren bebeklerin tedavisi 96 saate uzatılmalıdır (ek 24 saat).

3.13. Isıtma Süresi. Rektal ısı saatte 0,5°C’den daha hızlı yapılmamalıdır, vücut ısı nihai olarak 37°C’den (±0,2) daha yukarı çıkarılmamalı sonraki 24 saat hipertermi yönünden bebek yakın takip edilmelidir.

Isıtma sırasında hasta nöbet geçirirse soğutmaya 24 saat daha devam edilmelidir.

3.14. Anti Ödem Tedavi. Soğutma tedavisi alan bebeklere steroid veya 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.

3.15. Nöbetlerin Kontrolü ve Tedavisi. Erken dönemde ortaya çıkan ve tedaviye yanıtı yetersiz olan, uzun süren nöbetler kötü prognoz ile ilişkilidir. Yenidoğan konvülsiyonlarının tedavi prensipleri geçerlidir. Profilaktik antikonvülzan rutin olarak önerilmez. Öncelikle HİE olan bir yenidoğanda metabolik nedenlerin tedavi edilmesi 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 takip edilmelidir. Yanıt alınamayan vakalarda folinik asit de denenebilir (leucovorin 2,5 mg İV). HİE'de nöbet tedavisinde en son neonatal konvülsiyon tedavisi geçerlidir, ilk seçenek fenobarbitaldir 20-30 mg/kg yükleme (günlük 50 mg/kg dozuna çıkılabilir) ardından 5 mg/kg idame edilebilir. Nöbetler kontrol altına alınamadı ise fenitoin yükleme 20-30 mg/kg'dan eklenebilir, 5 mg/kg dozundan idameye geçilir. Yanıt alınamadı ve dirençli ise midazolam 0,15 mg/kg İV bolus, levatirasetam 40 mg/kg İV bolus ve üçe bölünmüş dozlarda idame edilebilir. En son olarak lidokain 2 mg/kg bolus 7 mg/kg/saat 4 saatlik infüzyon ardından yarı dozuna (12 saatte 3,5 mg/kg ve diğer 12 saatte 1,75 mg/kg) düşülerek tedavi sürdürülebilir ve fenobarbital ile devam edilir. Bu yaklaşım Şekil 2'de özetlenmiştir.

3.16. Bebeklerin taburcu edilmesine karar verildiğinde Amiel Tison skorlaması yapılması uzun dönem prognozun öngörülebilmesi için basit kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle önerilmektedir^[24]. Hafif orta ve ağır şeklinde skorlanan bu muayene yöntemine göre, bebekler normal, orta derecede anormal veya ileri derecede anormal olarak sınıflandırılır ve bebek taburcu olmadan önce uygulanır. Uzun dönem ayaktan takibi yapılan bebeklere ise Bayley II ve son zamanlarda özellikle Bayley III motor ve psikososyal gelişimsel değerlendirme indeksleri kullanılmaktadır.

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

3.18. Analjezikler hipotermimin ağrı etkisi nedeniyle kullanılmalıdır. Morfin 100 mikrogram/kg (veya fentanil 5 mikrogram/kg) kullanılabilir.

Tüm yaklaşımların özeti Şekil 3'de verilmiştir.

4. STANDART HİPOTERMİ KRİTERLERİNE UYMAYAN BEBEKLERİN TEDAVİSİ

Hipotermi tedavisi randomize kontrollü çalışmalarda geçen çok net “tedaviye alma” kriterlerine göre uygulanmaktadır. Kanıta dayalı uygulamalar için çoğu merkez bu kriterlere göre hasta almaya devam etmektedir. Ancak tıp uygulamalarının çoğunda olduğu gibi bu konuda da tedaviden ve alınma kriterlerinde sapmalar görülmektedir. Örneğin TOBY çalışmasında bebeklerin %2,2’si tedaviye başlandığında 12 saatten daha fazla vakit geçmiş, hastaların %65’i 33°C’den daha derin soğutulmuş, %4’ünde ise vücut sıcaklığı 31°C’nin bile altına düşmüştür.

- Ancak daha uzun süre ve daha derin hipotermi yararı olmayacağına dair elimizde yeterli veri olmadığından ve bazı çalışmaların sonuçlarının kötü olması durdurulmasından da ötürü halihazırdaki hasta alınma kriterlerinden çok da fazla dışarı çıkılmaması önerilmektedir^[25].

- Evre 1 olan bebeklerin soğutulması şu anki mevcut bilgilerimizle rutin olarak önerilemez.
- Her merkezde cihaz olmayabilir, bu nedenle ya en kısa sürede sevk edilmeli ya da sevk edilene kadar vücut ısı en iyi şekilde takip edilerek $34 \pm 0,5$ aralığında tutulmaya çalışılmalıdır.
- Doğum ağırlığı bağlayıcı bir kriter olmamakla beraber HİE’li 1800 gr altında doğmuş bebeklere hipotermi tedavisi verilmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

5. YENİ VE EK TEDAVİLER, NÖROPROTEKTİF STRATEJİLER

5.1. Magnezyum sülfat yaygın olarak temin edilebilen, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılan, nöroprotektif etkisi hem prenatal hem de hayvan deneyleri ile kanıtlanmış bir ilaçtır⁽²⁶⁾. Hipotermi ile kombine edildiğinde faydalı olacağına dair görüşler mevcuttur. Bu konu ile ilgili yapılmış randomize kontrollü bir pilot çalışma vardır ve hipotermimin yanında ek tedavi olarak bir gruba verilmiş diğer gruba ise plasebo uygulanmıştır. Erken dönem hipotansiyon, koagülopati, trombositopeni, aritmi, ölüm gibi yan etkiler ve bulgular açısından iki grup arasında fark bulunmamış ve uzun dönem sonuçlar için de bu hastalar takibe alınmıştır⁽²⁷⁾.

5.2. Eritropoetin (EPO), eritropoezde rolü olan ve santral sinir sisteminde nöroprotektif ve onarıcı etkisi bilinen bir glikoproteindir. EPO homodimerik hücre yüzey reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Santral sinir sistemindeki nöronal progenitör hücreler, matür nöronlar, astrositler, oligodendrositler, mikroglia ve endotel hücreleri gibi birçok hücre EPO reseptörü eksprese eder. EPO olmadığı ortamda programlı hücre ölümü ön plana çıkar. Bu nedenle endojen EPO sentezi yeterli olmadığı durumlarda dışardan EPO vermenin yararı olabileceği gösterilmiştir. Preklinik çalışmalar hipoksik iskemik beyin hasarı sonrası EPO'nun histolojik ve fonksiyonel olarak işe yaradığını kanıtlamıştır. EPO'nun hem geç hem de erken dönemde yararları olmuştur. Erken yararları antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkileridir. Geç etkileri ise nörogenez, oligodendrogenez ve anjiogenez üzerinden olmaktadır. Primat çalışmalarında EPO, HİE nedeniyle hipotermi

tedavisi alan deneklere verildiğinde kombine olarak serebral plasi ve ölümü azalttığı gösterilmiştir. Faz I ve II çalışmaların sonuçları da her ne kadar hasta sayısı az ve bu yeterince kanıtlanmamış bir durum olsa da güvenlik sorunu olmadan ilk hafta tekrarlanan dozlarda kullanıldıktan sonra EPO daha iyi nörolojik sonuçlara neden olmuştur. NEAT (High dose Erythropoetin for Neuroprotection in Neonatal Encephalopathy) ve NEATO (Neonatal Erythropoetin and therapeutic outcomes in newborn brain Injury) (NCT00719407-NCT01913340) çalışmaları EPO'nun güvenlilik, fizibilite ve erken dönem MRG, biyomarkerlar ile 6 ay 1 ve 2. yıl sonuçlarına göre yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Uluslararası çok merkezli iki büyük çalışma da bu konuda hasta alımına devam etmektedir (PAEAN, preventing adverse outcomes of neonatal hypoxic Ischemic encephalopathy with epo, HEAL, high dose EPO for asphyxia and encephalopathy).

5.3. Xenon. Plasenta ve kan beyin bariyerini geçebilen bir soygaz olan Xenon, N-metil-D-aspartat glutamat reseptörlerine bağlanarak fonksiyonunu inhibe eder ve böylece nöronal apoptozu azaltır. Preklinik çalışmalarda da olumlu etkiler gözlemlenince tüm vücut hipotermi tedavisi ve Xenon çalışması (TOBY-Xe) başlatılmıştır. 36-43 hafta arasında doğmuş 92 bebek çalışmaya alınmış, 46'sı sadece hipotermi alırken 46'sı hem hipotermi hem Xenon almış. Birincil sonlanım laktat/NAA oranı ve 15 günlükken çekilen MRG bulguları olmuş. Hasta sayısı laktat/NAA oranlarındaki farkı göstermeye yetemeyen bu

çalışmada Xenon alan grupta MRG'de fraksiyonel anizotropi daha iyi bulunmuş ve hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiş. CoolXenon3 NCT02071394 çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

5.4. Melatonin. N-asetil-5-metoksitriptamin, pineal bezden salgılanan, triptofandan sentezlenen, güçlü antioksidan etkileri olan, serbest radikalleri temizleyen, antioksidan enzimleri indükleyen bir nörohormondur. Randomize kontrollü bir çalışmada elektroensefalografik olarak sonuçların daha iyi, iki haftanın sonunda azalmış MRG bulguları ve 6 ayın sonunda sekelsiz sağ kalım oranı daha iyi bulunmuştur.

5.5. Fizyolojik plasental transfüzyon, Kök hücre tedavisi, N-asetil sistein, magnezyum ile ilgili yayınlar mevcuttur ancak hiçbir ek tedavi henüz rutin olarak önerilmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

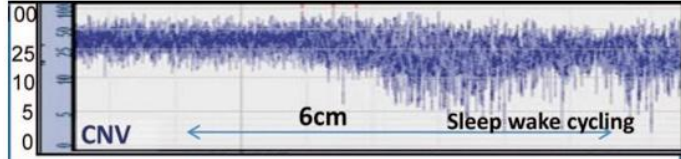
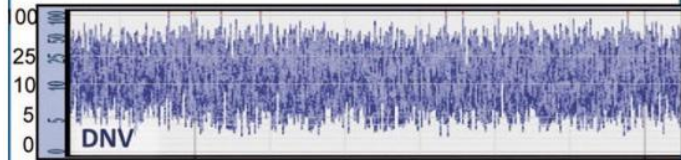
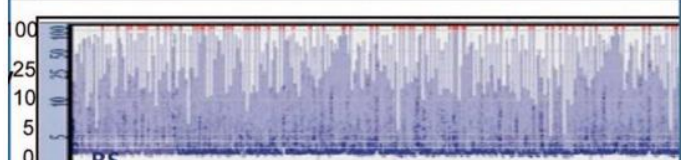
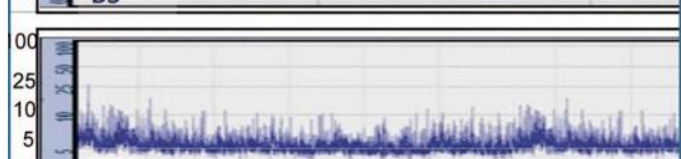

1. Her merkez bulunduğu il ve çevre yerleşimlere göre 112 komuta merkezi ile birlikte koordinasyon içinde çalışmalı, hangi hastanın hangi hipotermi merkezine gideceği hangi merkezlerin bu tedavi ve takibe uygun olduğu önceden belirlenmeli; gerekirse, yazılı belge haline getirmeli ve buna göre hareket etmelidir.
2. Tanımlamayı yaparken daha geniş hasta profilini kabul etmek ve nedene yönelik işlemlerin yapılmasından sonra HİE tanısı koymak daha doğru olacaktır. Ensefalopati daha geniş bir tanıyı ifade etmektedir.
3. Görüntüleme önemlidir, MRG özellikle kullanılmalıdır, BT'nin HİE tanısında yeri yoktur.
4. aEEG, bu hastaların tanı, tedavi ve takibinde kullanılmalıdır.
5. Tanı daha çok hipotermi başlamak için kullanılan kriterlere bakılarak konulmaktadır. Ancak sadece bu yönden bakmak doğru değildir, bazı hastalara tanı kansa bile hipotermi başlamamak daha doğru olabileceği gibi (maternal enfeksiyon koriyoamniyonit) yeterli kanıt olmayan hastalara hipotermi başlamak da gerekebilir (örnek 35 hafta, ≥ 6 saatlik bebek gibi) sonuç olarak;
 - Gebelik yaşı ≥ 36 ve ≤ 6 saatten küçük bebekler
 - Kord kan gazında ya da doğumdan sonraki ilk saat içinde $pH \leq 7,0$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olması,
 - 10. Dakika Apgar skoru < 5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı
 - Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati.
6. Merkezlerin hastaların takip formlarını doldurması, nakil için kayıt altına alınması, nakil sırasında pasif hipotermi uygulaması, vücut ısılarının yakından takip edilmesi ve alt yapının yeterli olduğu merkezlere hastaların uygun bir biçimde nakil edilmesi gereklidir ve zorunludur.
7. Hipotermi tedavisinde daha çok tüm vücut soğutma ile ilgili veri mevcuttur ve daha çok tercih edilmektedir.
8. Antikonvülzanlar nöbet geçiren HİE'lerde kullanılabilir ancak ilaç düzeyine ve hipotermiden etkilenmeye dikkat edilmelidir
9. Adjuvan tedaviler ile ilgili yeterli kanıt yoktur ve rutin olarak önerilemez.
10. Bu hastalar hem yenidoğan yoğun bakım şartları yeterli hem de uzun dönem takiplerinin yapılabileceği merkezlerde tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

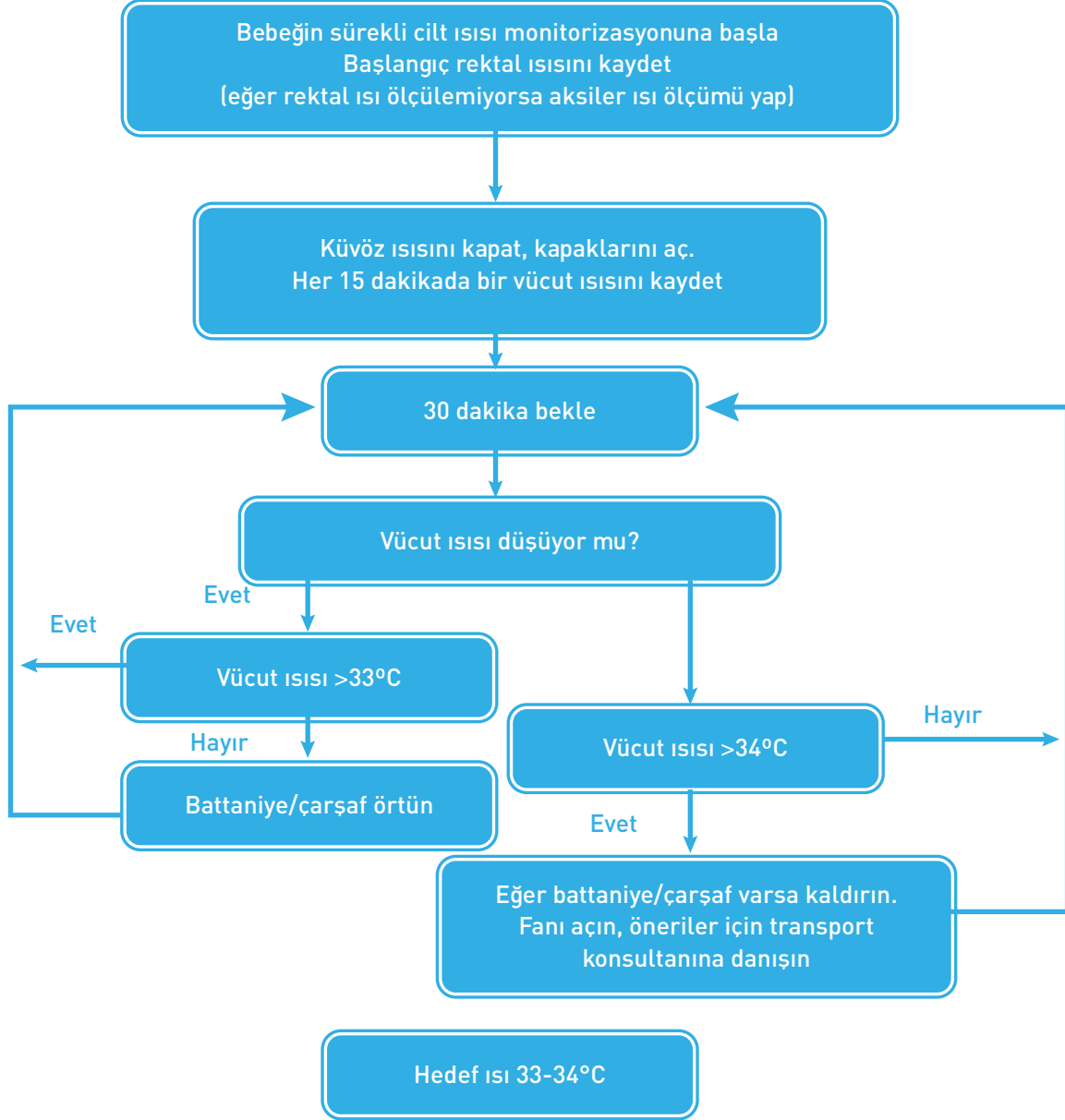
1. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):896-901.
2. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Apr 6. pii: fetalneonatal-2015-309639.
3. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, Niermeyer S, Ellis M, Robertson NJ, Cousens S, Lawn JE. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74 Suppl 1:50-72.
4. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010 Jun;86(6):329-38.
5. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-neonatal-encephalopathy>.
6. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-129.
7. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-neonatal-encephalopathy>.
8. http://www.neonatology.org/wp-content/uploads/2016/12/dogum_odasi_yonetimi.pdf
9. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121:906.
10. Chau, Vann, Kenneth John Poskitt, and Steven Paul Miller. "Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy." *Pediatric Neurology* 2009;40(3):181-188.
11. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Moltano CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86:757-61
12. Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014;133:1146.
13. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., et al: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31;(1): CD003311.
14. Ramos G, Brotschi B, Latal B, Bernet V, Wagner B, Hagmann C; Swiss Neonatal Network. Therapeutic hypothermia in term infants after perinatal deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy the last 5 years in Switzerland. *Early Hum Dev* 2013;89:159- 164.
15. Lang, Tara R., et al. "Hypothermia for the treatment of neonatal ischemic encephalopathy: is the genie out of the bottle?" *American Journal of Perinatology* 2007;24:27-31.
16. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr;20(2):87-96.
17. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, Jain A, Cairns P, Harding D, Sabir H. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology.* 2013;104:228-33.
18. Oncel MY, Erdevi O, Calisici E, Oguz SS, Canpolat FE, Uras N, Dilmen U. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxiated newborns. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Apr;30(3):246-52.
19. Reinhard K, Mutter M, Gustafsson E, Gustafsson L, Vaegler M, Schultheiss M, Müller S, Yoeruek E, Schrader M, Münch TA. Hypothermia Promotes Survival of Ischemic Retinal Ganglion Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Feb;57(2):658-63.
20. Salido EM, Dorfman D, Bordone M, Chianelli M, González Fleitas MF, Rosenstein RE. Global and ocular hypothermic preconditioning protect the rat retina from ischemic damage. *PLoS One.* 2013 Apr;8(4):e61656.
21. Gunn A.J., Gluckman P.D., and Gunn T.R.: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102:885-892
22. Celik Y, Atici A, Gulasi S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatr Int.* 2016 Jan;58(1):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 Sep;27(3):196- 212. Review.
25. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, Poindexter BB, Schibler K, Bell EF, Heyne RJ, Pedroza C, Bara R, Van Meurs KP, Grisby C, Huitema CM, Garg M, Ehrenkranz RA, Shepherd EG, Chalak LF, Hamrick SE, Khan AM, Reynolds AM, Laughon MM, Truog WE, Dysart KC, Carlo WA, Walsh MC, Watterberg KL, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.. Effect of depth and duration of cooling: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Dec 24-31;312(24):2629-39.
26. Meloni BP, Knuckey NW. Magnesium may provide further benefit to hypothermia following perinatal asphyxia encephalopathy. *J Perinat Med.* 2015 Jan;43(1):125-6.
27. Rahman, Sajjad Ur, et al. 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. *Journal of Clinical Neonatology*, 2015;4(3):158.

RESİM, ŞEKİL VE TABLOLAR

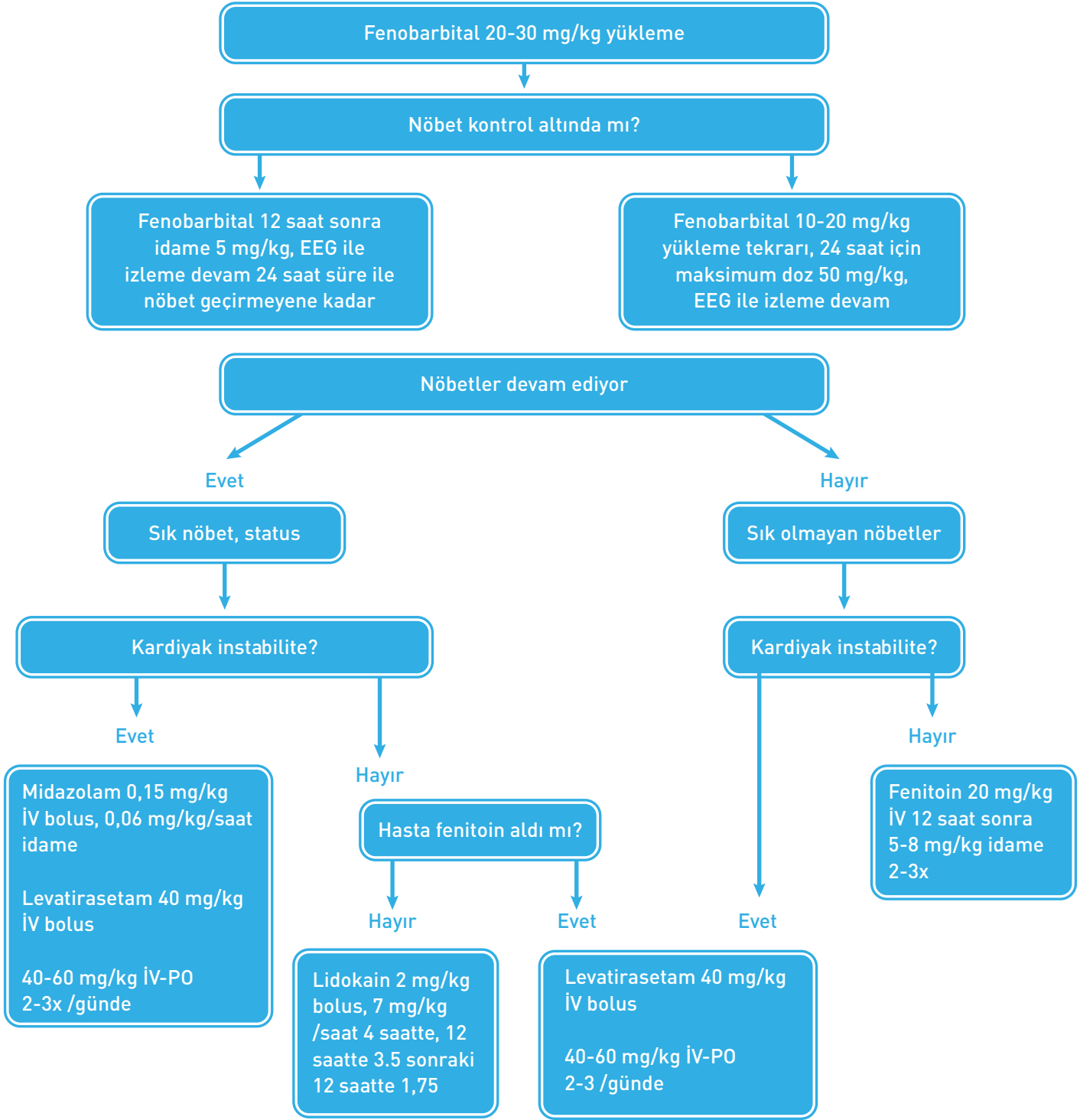
Resim 1. aEEG görüntülerinin sınıflaması.

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
		BS: Burst süpresyonu
İleri derecede anormal alt sınır < 5 mV üst sınır < 10 mV		LV: Düşük voltaj
		FT: Düz trase, izoelektrik

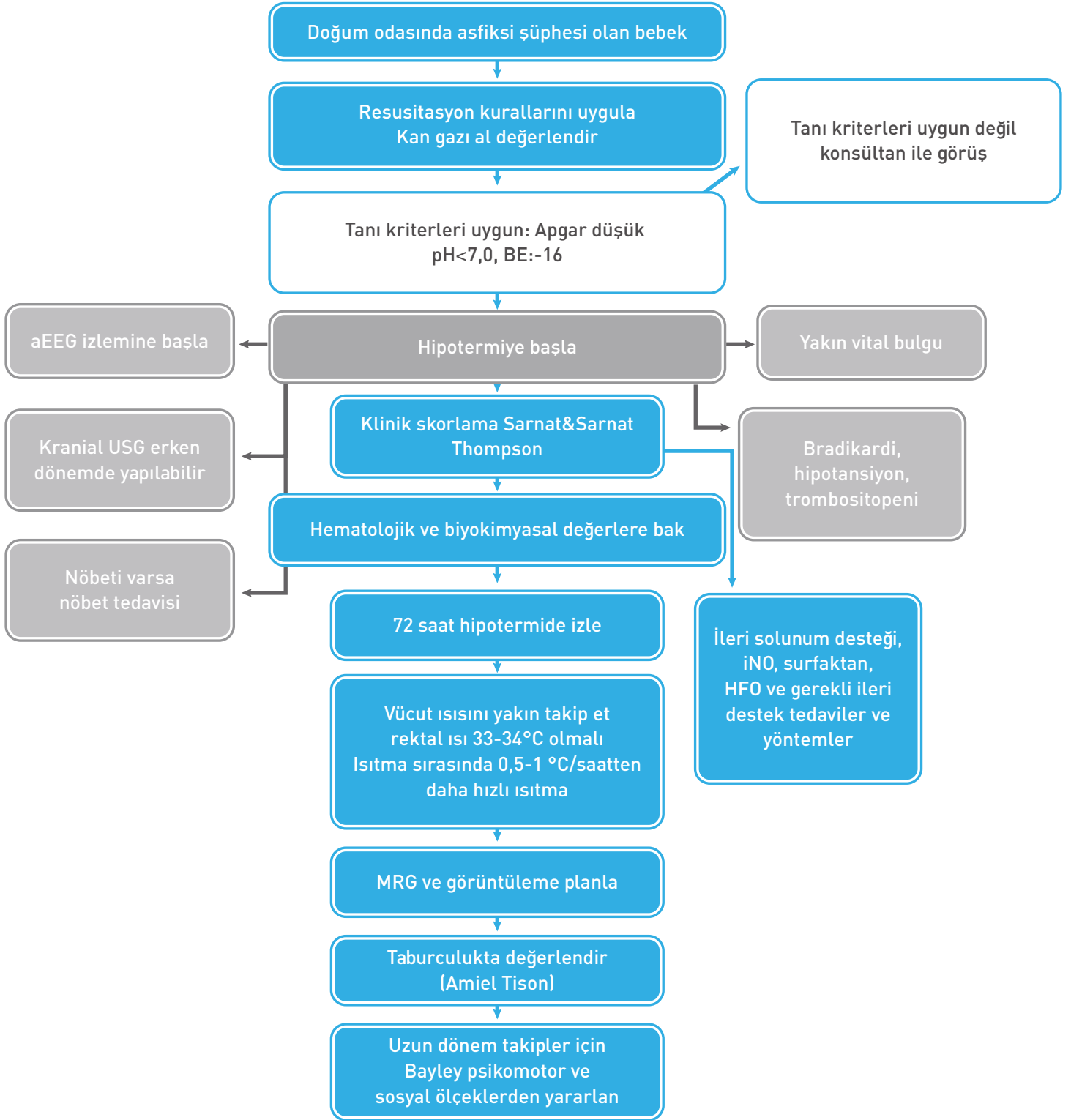
Şekil 1. Hastanede uygulanacak pasif hipotermi algoritmi.



Şekil 2. HİE'de konvülsiyonların yönetimi diyagramı.



Şekil 3. Hipoksik iskemik ensefalopatide özet yaklaşım algoritması.



Tablo 1. Sarnat & Sarnat sınıflaması ve Thompson skorum sistemi

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 veya ağır sekel

Belirti	Thompson Skoru			
	0	1	2	3
Tonus	normal	hipertonik	hipotonik	flasit
Bilinç	normal	hiperalert	letarjik	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							

Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, Malan AF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86:757-61.

Tablo 2. Neonatal ensefalopatide klinik bulgular. 2. ve 3. Kolondan en az 3 tane parametre varsa hastaya hipotermi başlanmalıdır

Her bir parametreyi hastada varsa daire içine alın.			
2. ve 3. Kolondan en az 3 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 uygunsa ve nöbet geçirdiği görüldüyse zaten bu listeden bağımsız olarak hipotermiye alınmalıdır	Nadiren (deserebre durum hariç) veya sık nöbet geçirme
Bilinç düzeyi	Normal hiperalert	Letarjik, azalmış aktivite	Stupor/koma Dış uyarılara yanıtsız
Uyanıkken spontan aktivite	Aktif, hareketli, aynı pozisyonda durmaz	Aktif değil, kuvvetsiz	Aktivite yok
Postür	Hareketlidir bir noktada durmaz	Distal fleksiyon, tam ekstensiyon veya kurbağa pozisyonu	Uyarı olsun olmasın deserebre postür (tüm ekstremitelerde ekstended)
Tonüs	Normal, pasif harekete karşı dirençli Hipertonik jitteriness	Hipotonik, gevşek, lokal veya genel olabilir	Bütünüyle gevşek, hipotonik
Primitif refleksler	<i>Emme:</i> Aktif olarak parmağı veya tüpü emer <i>Moro:</i> Normal uyarı ile ekstremitelerde fleksiyonu takiben ekstansiyon yapar	<i>Emme:</i> Zayıf <i>Moro:</i> Eksik, yetersiz	<i>Emme:</i> Tamamen kaybolmuş <i>Moro:</i> Tamamen yok
Otonom sistem	<i>Pupiller:</i> Normal, ışığa yanıt: (+) <i>Kalp hızı:</i> >100/dak <i>Solunum:</i> Düzenli spontan solunum	<i>Pupiller:</i> Küçülmüş <3 mm ancak ışığa yanıt (+) <i>Kalp hızı:</i> Bradikardik <100/dak, 120/dak kadar değişkendir <i>Solunum:</i> Periyodik solunum, düzensiz solunum eforu	<i>Pupiller:</i> Fiks dilate, ışığa yanıt yok <i>Kalp hızı:</i> Bradikardik olabilir, düzensiz hız paterni, değişken <i>Solunum:</i> Apneik, ventilasyon ihtiyacı,

Tablo 3. Neonatal ensefalopatide bazı klinik durumlara yaklaşımlar.

Sistem	Yaklaşım
Solunum	Ventilatör desteği gerekebilir, Hiperoksiden kaçının, hiperoksi terapotik hipotermi alan hastalarda uzun dönem kötü sonuçlar için bir risk faktörüdür. Aşırı ventilasyon ve takip eden hipokarbi ağır beyin hipoperfüzyonuna, hücrel alkaloz ve kötü nörogelişimsel sonuçlara neden olabilir.
Kardiyovasküler	Hipotansiyon şok kardiyomegali artimiler, 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 takibi için yararlı olabilir. Böylece uzun dönem etkileri ve prognoz konusunda öfikir verecektir.
Renal	Oligüri, hematüri, proteinüri, myoglobinüri, poliüri ve renal 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/anüri gelişirse ve hipovolemik olduğunu düşünüyorsanız %0.9 NaCl yükleyin, üriner kateter takılmalı, dopamin veya diğer inotropolardan 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.

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

Sınıf	İlaç	Metabolizma	Hipotermi etkisi	Önerilen doz
Antikonvülzanlar	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 inotropolarla cevabı azaltabilir
	Noradrenalin	COMT/MAO		Hipotermi süresince α adrenerjik etki ön planda olur

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

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ NEONATAL ENSEFALOPATİ (Yenidoğmuş bebeğin beyin hasarı hastalığı) BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Tanım: Hipoksik iskemik ensefalopati karmaşık nedenlere meydana gelen özellikle beyin dokusunun kanlanması ve oksijenlenmesinin bozulduğu bir hastalıktır.

Sıklığı ne kadardır? Yenidoğan bebeklerde görülür ve sıklığı her 1000 canlı doğumda 3'tür.

Nedenleri nelerdir: Doğumdan önceki olaylar, gebelik ve gebeliğe bağlı sorunlar, bebeğin kendi hastalıkları bu hastalığa neden olabilir. Oldukça çeşitli ve karmaşık nedenlere bağlı gelişebilir. Çoğu zaman asıl nedenin ne olduğunu tam olarak ortaya koymamız mümkün olmamaktadır.

Bulguları nelerdir? Bebeğin hastalığının ciddiyetine göre üç gruba ayırabiliriz. Bebek hareketli, uyarılmış gibi görünüyorsa Evre I, kasılmaları olur, havale geçirirse Evre II, hareketsiz ve kendisi soluyamıyor ve de yutamıyorsa genellikle Evre III olarak değerlendirilir. Evre I'de olan bebeklerin yaşama şansı ve ilerde nörolojik sorun görülmesi riski düşüktür, ancak tamamen bu riskin olmadığı anlamına gelmez. Ancak evre 2-3'de olan hastaların ölüm ve ağır nörolojik sorun yaşamaları riski çok yüksektir.

Eğer gerekli görülürse kan alınması ve kateter takılması gerekebilir.

Beyin fonksiyonlarını izlemek için aEEG (ensefalografi, beyin dalgaları grafisi) denilen alet takılması gerekebilir. Bu da bebeğin saçlı derisinde bazı izlem için gerekli (probların) iğnelerin takılması anlamına gelir.

Bebeğiniz bu tanıyı aldı ise görüntüleme yapılması ultrason çekilmesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG, EMAR) yapılması gerekebilir.

Bu tetkikler bebeğinizin ne kadar hasta olduğunu anlayabilmemiz içindir ve gereklidir.

Tanısı nasıl konulur? Bütün öyküler, kayıtlar, annenin tıbbi bilgileri, bebeğin doğumdaki muayene bulguları, yapılan tetkikler ve alınan kanlara bakılarak tanı konulur. Kan değerlerindeki bozulmalar bebeğin etkilendiğini ve bazı dokularının kanlanmasında sorun yaşadığının bir göstergesidir.

Tedavisi var mıdır? Bilinen tek etkin tedavisi "soğutma" tedavisidir. Ancak bebeğin yaşatılabilmesi için gerekli tüm yoğun bakım olanakları ve diğer bütün tedaviler de kullanılmaktadır (solunum cihazı, damardan sıvı tedavileri, diğer ilaçlar). Soğutma tedavisi 72 saat sürmektedir ve bebeğin vücut ısısı normal vücut ısısının (36,5- 37,5°C) birkaç derece altına 33-34°C derecelere indirilmektedir ve bu tedavi bir cihazla yapılmaktadır.

Tedavi başarısı nedir? Soğutma tedavisi bebekleri ölümden ve gelişebilecek ağır nörolojik hasardan korur ancak bütün bebeklerin tamamı için bu mümkün değildir. Başarı şansı yüksektir ve mutlaka tedaviye bir an önce başlanmalıdır.

Soğutma tedavisinin yan etkileri var mıdır? Evet, vardır. Bebeğin derisinde kızarıklık ve soğuğa bağlı nekroz dediğimiz kararmalar, doku kayıpları olabilir, bebeğin nabzında düşüklük (bradikardi) ve hücrelerinin bazılarında azalmalara (trombositopeni) yol açabilir.

Hastalığın gidişatı nasıldır? Erken dönemde yenidoğan bebeklerin ölüm nedenleri içinde üst sıralarda yer alan bir hastalıktır. Hastalığı çok ağır olan bebeklerin ölüm riski yüksektir. Ayrıca uzun dönem sonuçlar da kötüdür ve bebeğin sakat kalmasına neden olabilecek bir hastalıktır.

Okudum anladım. Velisi Annesi Babası

Adı Soyadı:

İmzası:

Doktor

Hemşire/Şahit

İmza kaşe:

Tarih:/...../.....



ISBN: 978-605-68344-0-0

