

Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları

Neurodevelopmental Outcomes of Infants Who Underwent Therapeutic Hypothermia Due to Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Pelin ÇELİK

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) dünyada olduğu gibi ülkemizde de gelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biridir. Çalışmamızda terapötik hipotermi uygulanan bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2017-Ağustos 2019 tarihleri arasında Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde HİE nedeniyle izlenen ve yenidoğan döneminde terapötik hipotermi uygulanan 47 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Gelişimsel değerlendirmede Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II (Bayley-II) kullanıldı.

Bulgular: Otuz dokuz (%83) hastada orta HİE; 8 (%17) hastada ağır HİE saptandı. Orta HİE'li hastaların, Bilişsel Gelişim İndeksi (MDI) ve Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) skorları ağır HİE'li hastalardan daha yüksekti (ortanca MDI sırasıyla 95 ve 49, $p=0.007$; PDI sırasıyla 89 ve 49, $p=0.013$). Bilişsel gelişimde gecikme, hareket gelişiminde gecikme, serebral palsi ve ciddi nörogelişimsel sorun sırasıyla hastaların %42.6, %42.5, %19.1 ve %17'sinde saptandı. Bayley-II skorları hastaların sadece %44.6'sında normaldi. Ağır HİE'li hastalarda bilişsel gelişimde belirgin gecikme ($MDI \leq 69$), hareket gelişiminde belirgin gecikme ($PDI \leq 69$), serebral palsi ve ciddi nörogelişimsel sorun daha sıkı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.020$, $p=0.004$ ve $p=0.002$). Epilepsi, mikrosefali, işitme kaybı, görme kaybı ve yutma sorunu ağır HİE'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Özel eğitim, fizyoterapi ve dil terapisi gereksinimi ağır HİE'li hastalarda daha sıkı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.028$ ve $p=0.033$). Yenidoğan döneminde nöbet geçiren hastaların ortanca MDI skorları, geçirmeyenlerden düşüktü (sırasıyla 79.6 ve 93.8, $p=0.020$).

Sonuç: Terapötik hipotermi, HİE'li bebeklerde ölüm ya da ağır engel gelişme riskini azaltsa da hayatta kalanların yaklaşık yarısında nörogelişimsel sorunlar görülmektedir. Bu bebeklerde gelişimin izlenmesi, desteklenmesi, zamanında ve uygun sağaltımı uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi bakımından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Hipoksik iskemik ensefalopati, Nörogelişimsel sonuçlar, Terapötik hipotermi

ABSTRACT

Objective: Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), is one of the most important causes of neurodevelopmental problems in our country as well as in the world. We aimed to evaluate the neurodevelopmental outcomes of children who underwent therapeutic hypothermia.

Material and Methods: Medical records of 47 children who were followed up in the Developmental Pediatrics Outpatient Clinic for HIE between January 2017-August 2019 and underwent therapeutic hypothermia were retrospectively reviewed. Neurodevelopmental assessment was performed with the Bayley Scales of Infant and Toddler Development 2nd Edition (BSID-II).

Results: Moderate and severe HIE were in 39 (83%) and 8 (17%) patients. Patients with moderate HIE had higher median mental developmental index (MDI) and psychomotor developmental index (PDI) scores than patients with severe



ÇELİK P : 0000-0002-3561-4542

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Araştırmanın etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no:E1/855/2020, Tarih:02.07.2020).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: P ÇELİK: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütünüdürün veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atf yazım şekli / How to cite : Çelik P. Hipoksik İskemik Ensefalopati Nedeniyle Terapötik Hipotermi Uygulanan Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçları. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:359-364.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Pelin ÇELİK
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Gelişimsel Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: drpelincelik06@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 31.08.2020

Kabul tarihi / Accepted : 12.10.2020

Elektronik yayın tarihi : 27.01.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.788065

HIE (median MDI 95 vs 49, $p=0.007$; PDI 89 vs 49, $p=0.013$, respectively). Cognitive delay, motor delay, cerebral palsy and severe neurodevelopmental disability were found in 42.6%, 42.5%, 19.1% and 17% of patients, respectively. Bayley-II scores were normal in only 44.6% of patients. Severe cognitive delay ($MDI \leq 69$), severe motor delay ($PDI \leq 69$), cerebral palsy and severe neurodevelopmental disability were more common in patients with severe HIE ($p=0.001$, $p=0.020$, $p=0.004$ and $p=0.002$, respectively). Epilepsy, microcephaly, hearing impairment, blindness and swallowing problems were more frequent in patients with severe HIE but not statistically significant ($p>0.05$). Special education, physiotherapy and language therapy were found statistically higher in patients with severe HIE ($p=0.001$, $p=0.028$ and $p=0.033$, respectively). Patients with seizures in the neonatal period had lower median MDI scores than patients without seizures (79.6 vs 93.8, $p=0.020$).

Conclusion: Although therapeutic hypothermia reduces the mortality or major disability in children with HIE, about half of the survivors have neurodevelopmental problems. Neurodevelopmental monitoring, support, timely and appropriate intervention are important to improve long-term outcomes of these patients.

Key Words: Hypoxic ischemic encephalopathy, Neurodevelopmental outcomes, Therapeutic hypothermia

GİRİŞ

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), intrapartum hipoksi veya geç antepartum serebral hipoksi ve iskeminin neden olduğu akut ilerleyici ensefalopati tablosudur (1). Beş yaş altındaki çocuklarda beşinci en sık ölüm nedenidir (2). Sıklığı 1000 yenidoğan çocukta 2-3 olarak bildirilmiştir (3). Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğanlarda ölüm, erken dönemde akut nörolojik hasar ve uzun dönem kalıcı nörogelişimsel sorunların önemli bir nedenidir.

Terapötik hipotermi, HİE'li bebeklerde nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmış tek nöroprotektif tedavidir. Randomize kontrollü çalışmalarda, terapötik hipoterminin ölüm ya da ciddi nörogelişimsel sorun riskini azalttığı bildirilmiştir (4-8). Terapötik hipotermiye rağmen HİE, hayatta kalan çocuklarda serebral palsi, zihinsel yetersizlik gibi ciddi gelişimsel sorunların önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (5-7). Ayrıca bu çocuklarda okuma ve aritmetik beceriler, hafıza/yürütücü işlevler ve sensorimotor becerilerde zorluklar, davranışsal ve sosyal uyumda güçlükler ve dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu gibi minör nörogelişimsel sorunların sıklığında artış bildirilmiştir (9-12).

Hipoksik iskemik ensefalopati dünyada olduğu gibi ülkemizde de gelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biridir. Ülkemizde terapötik hipotermi uygulanan bebeklerin gelişimsel sonuçlarını değerlendiren çalışmalar kısıtlı sayıdadır (13). Çalışmamızda HİE nedeniyle izlenen bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarının ve özel gereksinimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2017-Ağustos 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde HİE nedeniyle izlenen ve yenidoğan döneminde terapötik hipotermi uygulanan, 6-42 ay yaş aralığındaki bebek ve küçük çocuklar dahil edilmiştir. Doğum ağırlığı <1800 gr, gestasyon haftası <35 hafta olan bebeklerle,

konjenital malformasyonu, genetik hastalığı, konjenital metabolik hastalığı olan bebekler çalışmaya alınmamıştır. Terapötik hipotermi endikasyonları şunlardır: 1. Gebelik yaşı ≥ 36 hafta ve ≤ 6 saatten küçük bebekler, 2. Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan $pH \leq 7.00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olması, 3. Onuncu dakika Apgar skoru < 5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı, 4. Klinik değerlendirmede Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması, 5. Amplitüd elektroensefalografi (aEEG) kullanılıyor ise orta veya ileri derecede anormal trase bulguları olması, 6. pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklerde ek iki bulgunun (Apgar skorunun düşük olması ve ensefalopati) pozitif olması, 7. Tedavi kriterlerinin tamamını karşılamayan bebeklerde konsültan hekim ve ailenin birlikte tedavi kararı vermesi (14).

Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde tüm hastalara rutin olarak uygulandığı gibi, HİE'li hastaların gelişimsel izlemi, çocuğun tıbbi ve gelişimsel durumuna göre değişmekle birlikte, ilk 1 yaşta 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir yapılmıştır. Değerlendirmede Gelişimsel Pediatri uzmanı tarafından anamnez alınmış, hastane dosya kayıtları, iştirme ve görme değerlendirmeleri ve epikriz bilgileri gözden geçirilmiş, ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Ardından hastanemiz Gelişimsel Pediatri Polikliniği'nde yüksek riskli bebeklerin gelişimsel izleminde rutin olarak uygulandığı şekilde, Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Bayley-II) uygulanmıştır (15). Her hastanın değerlendirmesi yaklaşık 45-60 dakika sürmektedir.

Bayley-II, günümüzde bebeklik ve erken çocukluk döneminde (1-42 ay) gelişimin değerlendirilmesi, yüksek riskli bebeklerde gelişimsel zorlukların ya da gecikmelerin erken saptanması, erken müdahale programlarına yönlendirilmesi ve bu programların yeterliliğinin değerlendirilmesinde hem klinik pratikte, hem de araştırmalarda en yaygın kullanılan standart araçlardandır. Bilişsel Gelişim İndeksi (Mental Developmental Index-MDI) ve Psikomotor Gelişim İndeksi (Psychomotor Developmental Index-PDI) olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır. MDI, bilişsel ve dil becerilerini; PDI ise ince ve kaba hareket becerilerini ölçmektedir. Bu alt ölçek skorları yaşına uygun gelişim (normal), sınır gecikme ve belirgin gecikme

olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir. Alt ölçek skorlarının herhangi birinin ≥ 85 olması o alanda yaşına uygun gelişim; 70-84 olması o alanda sınır gecikme (yani -1 ila -2 standart sapma (SD) arasında), ≤ 69 olması ise o alanda belirgin gecikme (-2 SD'nin altında) olarak tanımlanmıştır. Kaba Motor Sınıflandırma Sistemi'ne göre seviye IV ya da V serebral palsi, cihaz ya da kohlear implant tedavisi gerektiren işitme kaybı, bilateral görme kaybı ya da bilişsel gelişim alanında Bayley-II skorunun 55'in altında (-3 SD'nin altı) olması gibi bulgulardan herhangi birinin varlığı ciddi nörogelişimsel sorun olarak kabul edilmiştir. Orta ve ağır HİE'li hastalar gelişimsel sonuçlar ve özel gereksinimleri açısından karşılaştırılmıştır.

Cinsiyet, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, Apgar skorları, kord kan gazları, perinatal risk faktörleri, entübasyon süresi, nöbet öyküsü, ensefalopati derecesi, aEEG sonuçları ve diğer klinik bulgular tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir.

Fizik muayenede hipotoni, spastisite, anormal postür, tonus artışı, anormal vücut hareketleri, primitif reflekslerin devam etmesi ve artmış derin tendon refleksleri, hareket gelişiminin gecikmesi ve görüntüleme bulgularının varlığı serebral palsi olarak kabul edilmiştir. Otizm spektrum bozukluğu tanısında Ruhsal Bozukluklar için Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-5) göre konmuştur (16).

Araştırmanın etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no:E1/855/2020, Tarih: 02.07.2020).

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada tüm veriler SPSS 20.0 (MAC için) istatistik programı kullanılarak elde edilmiştir. Gruplar arasında yüzde değer karşılaştırılırken Chi-square testi kullanılmıştır. Grup sayısı 2 olduğunda ortalama değer karşılaştırıldığında dağılım normalse t testi; dağılım normal değilse Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içi zaman karşılaştırılmasında dağılım normalse paired t test, dağılım normal değilse Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli veriler grup içinde normal dağılım gösteriyorsa ortalama±standart sapma, göstermiyorsa ortanca (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 47 hasta (kız: $n=18$, %38.3 ve erkek: $n=29$, %61.7) dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo I'de belirtilmiştir. Hastaların ortanca gestasyon haftası 39 (35-41) hafta, ortalama doğum ağırlığı 3165 ± 508 gramdı. Prenatal öyküde plasenta dekolmanı ($n=2$, %4.2), preeklampsi ($n=1$, %2.1), gestasyonel diyabet ($n=6$, %12.7), oligohidroamniyoz ($n=1$, %2.1) ve uzamış membran rüptürü ($n=1$, %2.1) vardı.

Tablo I: Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

	Hastalar n=47
Cinsiyet (erkek)*	29 (61.7)
Gestasyon yaşı (hafta)†	39 (35-41)
Doğum ağırlığı (gram)‡	3165 ± 508
Doğum şekli (sezaryen)*	23 (48.9)
Mekonyumlu amniyon sıvısı*	12 (25.5)
Kordon dolanması*	2 (4.2)
1.dk Apgar†	4 (0-7)
5.dk Apgar†	6 (1-9)
pH†	6.95 (6.59-7.23)
Baz açığı‡	-21.01 ± 5.02
Ensefalopati derecesi*	
Orta HİE	39 (%83)
Ağır HİE	8 (%17)

*:sayı (%), †:ortanca (en düşük-en yüksek), ‡:ortalama \pm SD,

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati.

Hastaların %48.9'u sezaryen ile doğmuştu, %25.5'inde amniyon sıvısı mekonyum boyalıydı, %4.2'sinde kordon dolanması vardı. Birinci ve 5. dk Apgar skorları ortancaları sırasıyla 4 (0-7) ve 6 (1-9) bulundu. Kord kan gazında ortanca pH 6.95 (6.59-7.23), ortalama baz açığı -21.01 ± 5.02 saptandı. Ortalama yatış süresi 18.5 ± 11.7 gündü. Hastalarda gözlenen en sık klinik bulgular 43 (%91.4) hastada solunum sıkıntısı, 23 (%48.9) hastada nöbet, 21 (%44.6) hastada sepsis ve 16 (%34) hastada hipotansiyonu. Mekanik ventilatörde izlem süresi ortalama 2.6 ± 3.8 gündü. Otuz bir hastanın aEEG sonuçlarına ulaşılabilirdi. aEEG, 9 (%29) hastada normal, 1 (%3.3) hastada hafif, 16 (%51.6) hastada orta ve 5 (%16.1) hastada ağır anormal saptandı. Sarnat ve Sarnat evresine göre, 39 (%83) hastada orta HİE, 8 (%17) hastada ağır HİE saptandı. İki (%4.2) hastada brakial pleksus yaralanması eşlik ediyordu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca değerlendirme sayısı 3 (1-9) saptandı. Son değerlendirmede ortalama yaş 20.5 ± 10.1 aydı. Çalışmaya alınan hastaların nörogelişimsel sonuçları tablo II'de verilmiştir. Hastaların ortanca MDI ve PDI skorları sırasıyla 90 (49-113) ve 87.5 (49-115) saptandı. Orta HİE'li hastaların, ağır HİE'li hastalara göre ortanca MDI ve PDI skorları daha yüksekti (MDI sırasıyla 95 (49-113) ve 49 (49-108), $p=0.007$; PDI sırasıyla 89 (49-115) ve 49 (49-100), $p=0.013$). Hastaların %42.6'sında bilişsel gelişimde gecikme, %42.5'inde hareket gelişiminde gecikme, %19.1'inde serebral palsi, %17'sinde ciddi nörogelişimsel sorun saptandı. Bilişsel gelişimde sınır (MDI 70-84) ve belirgin gecikme (MDI ≤ 69) sıklığı orta HİE'li hastalarda sırasıyla %28.2 ve %5.1 iken; ağır HİE'li hastalarda sırasıyla %25 ve %62.5 saptandı. Hareket gelişiminde sınır (PDI 70-84) ve belirgin gecikme (PDI ≤ 69) sıklığı, orta HİE'li hastalarda sırasıyla %18.4 ve %18.4 iken; ağır HİE'li hastalarda sırasıyla %12.5 ve %62.5 saptandı. Ağır HİE'li hastalarda bilişsel gelişimde belirgin

Tablo II: Hastaların nörogelişimsel sonuçları.

	Orta HİE n=39	Ağır HİE n=8	Toplam n=47	p
Bilişsel Gelişim İndeksi (MDI) skoru*	95 (49-113)	49 (49-108)	90 (49-113)	0.007
Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) skoru*	89 (49-115)	49 (49-100)	87.5 (49-115)	0.013
Bilişsel Gelişim İndeksi (MDI) skoru*				
Normal (MDI \geq 85)	26 (66.7)	1 (12.5)	27 (57.4)	0.007
Bilişsel gelişimde sınır gecikme (MDI 70-84)	11 (28.2)	2 (25)	13 (27.7)	0.850
Bilişsel gelişimde belirgin gecikme (MDI \leq 69)	2 (5.1)	5 (62.5)	7 (14.9)	0.001
Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) skoru*				
Normal (PDI \geq 85)	25 (63.2)	2 (25)	27 (57.5)	0.060
Hareket gelişiminde sınır gecikme (PDI 70-84)	7 (18.4)	1 (12.5)	8 (17)	1.000
Hareket gelişiminde belirgin gecikme (PDI \leq 69)	7 (18.4)	5 (62.5)	12 (25.5)	0.020
Serebral palsi†	4 (10.3)	5 (62.5)	9 (19.1)	0.004
Ciddi nörogelişimsel sorun†	3 (7.7)	5 (62.5)	8 (17)	0.002
Otizm spektrum bozukluğu†	0	0	0	-
Epilepsi†	5 (12.8)	2 (25)	7 (14.9)	0.585
Mikrosefali†	4 (10.3)	3 (37.5)	7 (14.9)	0.084
İşitme kaybı†	2 (5.1)	1 (12.5)	3 (6.4)	0.436
Görme kaybı†	0	1 (12.5)	1 (2.1)	0.170
Yutma sorunu†	3 (7.7)	3 (37.5)	6 (12.8)	0.053

*:ortanca (en düşük-en yüksek), †:sayı (%), **HİE:** Hipoksik iskemik ensefalopati.

Tablo III: Hastaların özel gereksinimleri.

	Orta HİE n=39	Ağır HİE n=8	Toplam n=47	p
Özel eğitim*	2 (5.1)	5 (62.5)	7 (14.9)	0.001
Fizyoterapi*	8 (20.5)	5 (62.5)	13 (27.7)	0.028
Dil ve konuşma terapisi*	5 (12.8)	4 (50)	9 (19.1)	0.033
İşitme eğitimi*	2 (5.1)	1 (12.5)	3 (6.4)	0.436
Görme eğitimi*	0	1 (12.5)	1 (2.1)	0.170
Ergoterapi*	5 (12.8)	3 (37.5)	8 (17)	0.123

*:sayı (%), **HİE:**Hipoksik iskemik ensefalopati.

gecikme (MDI \leq 69), hareket gelişiminde belirgin gecikme (PDI \leq 69), serebral palsy ve ciddi nörogelişimsel sorun daha sıkı (sırasıyla p=0.001, p=0.020, p=0.004 ve p=0.002). Hastaların %44.6'sının (n=21) hem MDI, hem de PDI skorları \geq 85 bulundu. Epilepsi, mikrosefali, işitme kaybı, görme kaybı ve yutma sorunu ağır HİE'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Otizm spektrum bozukluğu saptanan hasta yoktu.

Hastaların özel gereksinimleri tablo III'te verilmiştir. Hastaların %14.9'unda özel eğitim, %27.7'sinde fizyoterapi, %19.1'inde dil ve konuşma terapisi, %6.4'inde işitme eğitimi, %2.1'inde görme eğitimi ve %17'sinde ise ergoterapi gereksinimi saptandı. Özel eğitim, fizyoterapi ve dil terapisi gereksinimi ağır HİE'li hastalarda daha sıkı (sırasıyla p=0.001, p=0.028 ve p=0.033).

Yenidoğan döneminde nöbet geçiren hastaların ortanca MDI skorları, geçirmeyenlerden daha düşük (sırasıyla 79.6 (49-113) ve 93.8 (49-112), p=0.020) iken; PDI skorları benzerdi (sırasıyla

76.7 (49-113) ve 87.1 (49-115), p=0.080). Hem 6-12. ayda, hem de 19-24. ayda Bayley-II sonuçlarına ulaşılabilen hastaların (n=23) 6-12. aydaki ortanca MDI ve PDI skorlarının, 19-24. ay MDI ve PDI skorları ile benzer olduğu (MDI için sırasıyla 98 (49-120) ve 90 (49-113), p=0.280 ve PDI için sırasıyla 82 (49-116) ve 87.5 (49-115), p=0.670) bulundu.

Yirmi beş hastaya yenidoğan döneminde ya da izlemde kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştı. Altı hastanın kraniyal MRG bulguları normaldi, 11 hastada bazal ganglionlarda sinyal artışı, kistik ensefalomalazi, serebral atrofi, subkortikal doku kaybı, periventriküler beyaz cevherde sinyal artışı, beyaz cevherde volüm kaybı bulgularını içeren anormal görüntüler saptandı. Sekiz hastada ise benign eksternal hidrosefali, lateral ventrikülde hafif genişleme, benign subaraknoid mesafede belirginleşme, kavum septum et verge gibi non spesifik bulgular saptandı. Beş hastanın Difüzyon MRG'sinde bazal ganglionlarda difüzyon kısıtlanması saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda yenidoğan döneminde HİE nedeniyle terapötik hipotermi uygulanan bebek ve küçük çocukların, yaklaşık yarısında sınır ya da belirgin düzeyde gelişimsel gecikme olduğu saptanmıştır.

Günümüzde terapötik hipotermi, HİE tedavisinde bilinen tek etkin tedavi yöntemidir. Bin beş yüz çocuğu içeren, 11 randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesinde, orta/ağır ensefalopati ve intrapartum asfiksi bulguları olan term ve geç preterm bebeklerde, terapötik hipotermi mortaliteyi azalttığı, ve hayatta kalan bebeklerde 18. ayda nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir (8). Terapötik hipotermi uzun dönem sonuçlarının araştırıldığı, National Institute of Child Health and Human Development Çalışması'na katılan 190 çocuğun 6-7 yaşlarında değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada, ölüm/IQ skorunun <70 olma oranı, ölüm oranı ve ölüm/ciddi engel oranı terapötik hipotermi uygulananlarda sırasıyla %47, %28 ve %41 iken kontrol grubunda %62, %44 ve %60 olarak bildirilmiştir (17). Terapötik hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopatili 1214 yenidoğanın sistematik incelemesinde, bu çocukların yaklaşık yarısında ölüm ya da ciddi nörogelişimsel sorun saptanırken, yalnızca %40'ında nörogelişimsel sonuçların normal olduğu belirtilmiştir (18). Benzer şekilde Jacobs ve ark. (7) herhangi bir nörogelişimsel engel olmaksızın hayatta kalma oranını %39.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda örneklemimizi terapötik hipotermi sonrasında hayatta kalan çocuklar oluşturmaktaydı. Bu çocuklarda literatürle benzer şekilde %44.6'sında hem MDI, hem de PDI skorları normal (≥ 85) saptandı.

Hipoksik iskemik ensefalopati serebral palsinin önemli bir nedenidir. Literatürde farklı çalışmalar, terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda 18. ayda serebral palsy oranını %13-28 arasında bildirmiştir (5-7,19). Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde, terapötik hipotermi uygulanan çocukların %19'unda serebral palsy saptandı. Terapötik hipotermi uygulanan çocukların 18. ayda Bayley-II ile hareket işlevlerinin değerlendirildiği çalışmalarda hareket işlevlerinde sınır gecikme (PDI 70-84) oranı %8-11, belirgin gecikme (PDI ≤ 69) oranı ise %24-27 arasında saptanmıştır (5-7). Çalışmamızda hareket gelişiminde sınır gecikme terapötik hipotermi uygulanan hastaların %17.4'ünde, belirgin gecikme ise %26.1'inde saptanmış olup, sonuçlarımız literatürle benzerdi.

Terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda bilişsel gecikme, önemli bir gelişimsel sorundur. Randomize kontrollü çalışmalarda terapötik hipotermi sonrası hayatta kalan çocukların 18 ila 24. ayda %5-23'ünde bilişsel gelişimde sınır gecikme (MDI 70-84), %23.3-25'inde ise bilişsel gelişimde belirgin gecikme (MDI ≤ 69) bildirilmiştir (5-7). Çalışmamızdaki hastaların %27.7'sinde bilişsel gelişimde sınır gecikme, %14.9'unda ise bilişsel gelişimde belirgin gecikme saptandı. Çalışmamızda bilişsel gelişimde sınır gecikmesi olan çocukların oranı literatürde bildirilenden

yüksek, bilişsel gelişimde belirgin gecikmesi olan çocukların oranı ise daha azdı. Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün, ağır ensefalopati ve ciddi nörogelişimsel sorun oranının önceki çalışmalara göre daha az olması bu farkları açıklayabilir (5-7).

Çalışmamız terapötik hipotermi uygulanan hastaların kısa dönem bilişsel sonuçlarını yansıtmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati sonrası hayatta kalan çocukların uzun dönem bilişsel sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda, terapötik hipotermi uygulanan çocukların %25'inden fazlasında zeka düzeyinin normalin altında olduğu, üçte birinin okul çağında özel eğitim aldığı bildirilmiştir (20-22). Terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda serebral palsy varlığı okul çağında daha düşük IQ puanları ile ilişkilendirilmiştir (20). Çalışmalarda terapötik hipotermi uygulanan, serebral palsisi olmayan okul çağındaki çocukların ise %9'unun IQ skorunun <70 olduğu, bu çocukların IQ puanlarının sağlıklı akranlarından 14 puan daha düşük olduğu bildirilmiştir (20, 21). Pappas ve ark. (20) terapötik hipotermi uygulanan çocukların 18. aydaki MDI skorlarının, 6-7 yaşındaki IQ puanlarının yordayıcısı olduğunu; 18. ayda MDI skoru <70 olan çocukların, MDI skoru >84 olan çocuklara göre, okul çağında IQ puanlarının 42 puan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda gelişimsel izlemi sürdürülen hastalarda, 6-12. ay ile 18-24. aydaki gelişimsel değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında; 6-12. aydaki skorların 18-24. aydaki skorlarla benzer olduğu saptandı. Bu bulgu, terapötik hipotermi uygulanan çocukların yaşamın erken aylarından itibaren gelişimsel izlemlerinin okul çağındaki sonuçlarını yordayabileceğini işaret edebilir, ancak hastalarımızın uzun dönem izlemleri önem taşımaktadır.

Terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda bilişsel ve hareket alanındaki sorunların yanı sıra duyuusal sorunlar da daha sıktır. Literatürdeki diğer çalışmalarda terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda görme kaybı oranı %1.3-7; işitme kaybı oranı ise %2.5-4 olarak bildirilmiştir (5-7). Çalışmamızda terapötik hipotermi uygulanan çocuklarda görme ve işitme kaybı oranları literatürle benzerdi.

Yenidoğan nöbetlerinin kötü gelişimsel sonuçların bir yordayıcısı olduğu bildirilmiştir (23, 24). Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde nöbetlere atfedilen artmış morbidite, altta yatan ensefalopatinin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (24). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan çocukların bilişsel skorları daha düşük saptandı.

Terapötik hipotermi sonuçlarının HİE'nin şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ağır HİE'li hastalarda MDI ve PDI skorları orta HİE'li hastalardan daha düşük, bilişsel gelişimde belirgin gecikme, hareket gelişiminde belirgin gecikme, serebral palsy, ciddi nörogelişimsel sorun sıklığı ise daha fazla saptandı.

Çalışmamız, ülkemizde HİE nedeniyle terapötik hipotermi uygulanan çocukların nörogelişimsel sonuçları hakkındaki verilere katkı sağlamaktadır. Örneklem sayısının az olması, tek merkeze başvuran çocukları içermesi, retrospektif desende

olması araştırmamızın genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ancak sonuçlarımız ülkemizde, terapötik hipoterminin, yaşayan bebeklerde morbiditeye etkisinin ortaya koyması bakımından önemlidir.

Sonuç olarak terapötik hipotermi, hipoksik iskemik ensefalopatisi olan çocuklarda ölüm ya da ağır engel gelişme riskini azaltsa da hayatta kalan çocukların yaklaşık yarısında nörogelişimsel sorunlar görülmektedir. Erken dönemde beyin gelişiminin kritik önemi ve erken müdahalenin nöral yolları etkilemedeki yararları göz önüne alındığında bu bebeklerde yaşamın ilk aylarından itibaren gelişimin izlenmesi, desteklenmesi, gelişimsel sorunların zamanında ve uygun sağaltımı uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
- Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths--what is progressing and what is not? *Semin Perinatol* 2010; 34: 371-86.
- Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr* 2019; 174: 48-55.
- Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007; 119: 912-21.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574-84.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1349-58.
- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 692-700.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD003311.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F16-21.
- Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F380-7.
- van Handel M, de Sonnevill L, de Vries LS, Jongmans MJ, Swaab H. Specific memory impairment following neonatal encephalopathy in term-born children. *Dev Neuropsychol* 2012; 37: 30-50.
- Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F454-9.
- Akar M, Aydemir Ö, Oğuz ŞS, Erdeve Ö, Aydemir C, Gökmen T, et al. Tüm vücut soğutma yöntemi ile hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2011; 46: 286-91.
- Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53: S32-S44.
- Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. Second ed. San Antonio: Tx: The Psychological Corporation; 1993.
- Swedo SE. Neurodevelopmental Disorders. In: Kupfer DJ, Regier DAR, editors. *American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2085-92.
- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 558-66.
- 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-F58.
- Pappas A, Shankaran S, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2015; 135: e624-34.
- Lee-Kelland R, Jary S, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 8-13.
- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371: 140-9.
- Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2011; 70: 535-40.
- Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, et al. Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol* 2011; 26: 322-8.