



DERLEME / REVIEW

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda terapötik hipotermi

Therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy

Özge Su Aras¹, Başak Çolak¹, Zehra Göksu Ulusoy¹, Nejat Narlı²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediyatrik Neonatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):12-19

Abstract

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is one of the most important causes of neonatal deaths and serious disabilities. When the pathogenesis of HIE due to energy deficiencies began to be understood, treatment methods were sought to reduce brain damage and prevent complications. Therapeutic hypothermia is the only treatment method that aims to protect neuronal cells. Although there are studies in the literature for newborns who are planned to be treated depending on the severity of hypoxia, research continues to develop treatment methods or to add new ones.

Keywords: Hypoxic-Ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, newborn.

Öz

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), yenidoğan ölümlerinin ve ciddi engelliliklerin en önemli nedenlerinden biridir. Hipoksik iskemik ensefalopati tablosunun enerji yetmezliklerine bağlı patogenezinin anlaşılmasına başlanması üzerine beyin hasarının azaltılması ve komplikasyonların engellenmesi için tedavi yöntemleri aranmıştır. Terapötik hipotermi, nöronal hücrelerin korunmasını hedefleyen tek tedavi yöntemidir. Hipoksinin şiddetine bağlı olarak tedavisi planlanan yenidoğanlar için literatürde birçok çalışma olsa da tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi veya yenilerinin eklenmesi için araştırmalar sürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, terapötik hipotermi, yenidoğan.

GİRİŞ

Doğum hem anne hem bebek için komplikasyonları olan ciddi bir süreçtir. Yenidoğanın ölümü pek de nadir görülmeyen aile için yıkıcı bir komplikasyondur. Bu ölümlerin önemli bir kısmına perinatal asfiksi neden olur. Perinatal asfiksi nedeniyle oluşan beyin hasarı hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olarak adlandırılır ve bu tablo ani ölümlerle sonuçlanabileceği gibi devam eden süreçte ciddi sekeller de meydana getirebilir. Oluşabilecek sekellerin önüne geçmek üzere günümüzde uygulanabilen tek tedavi seçeneği terapötik hipotermidir (TH). Orta ve ağır şiddetteki hipoksik iskemik ensefalopati tablosundaki bebeklere uygulanan terapötik hipotermi, nörogelişimsel engellilik riskini artırmadan mortaliteyi azaltmaktadır¹. Son yıllarda hafif şiddetteki HİE'ye sahip bebeklere de randomize kontrollü çalışmalara

dahil edilmemelerine ve bu grupta tedavi etkinliğine ilişkin kesin sonuçlar olmamasına rağmen TH uygulamasının kliniklerde gitgide arttığı rapor edilmektedir². Bu tedavi, selektif kafa soğutması ve tüm vücut soğutması yöntemleriyle yapılmaktadır. Daha yaygın olarak tüm vücut soğutması tercih edilmektedir³. Hayvan deneylerinde soğutmanın ne zaman başladığı ve ne kadar sürdüğünün nörolojik açıdan sonucu önemli ölçüde değiştirdiği bulunmuştur¹. Tedavi kriterlerinin kapsamının genişletilmesi ve sonuçların optimize edilmesine yönelik olarak soğutmanın yanında farmakolojik ve diğer müdahalelerin yenidoğanlardaki etkinliği değerlendirilmektedir. Terapötik hipoterminin sistemik etkileri nedeniyle farmakokinetiğin değiştiği bilinmekte ve farklı tedavi rejimlerinin yararı araştırılmaktadır³. Bu derleme, asfiksi ile gelişen hipoksik iskemik ensefalopatili ve terapötik hipotermiyi ele almaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Su Aras, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: ozgesuaras@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.05.2022 Kabul tarihi/Accepted: 07.06.2022

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğanlarda perinatal asfiksiye bağlı gelişen fizyolojik, hücresel ve moleküler değişikliklerle seyreden beyin hasarındır^{4,5}. Perinatal asfiksi ise plasental veya pulmoner gaz değişiminin bozulması nedeniyle hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidoz gibi bulgularla ilerleyen bir tablodur⁴. Yenidoğanda beyin işlev bozukluğuna neden olan HİE'nin nedeni her zaman belirlenemese de öncül risk faktörlerinin plasenta dekolmanı, plasenta previa, uterus rüptürü, umbilikal kord prolapsusu, umbilikal kordun düğümlenmesi, kronik maternal hipoksi, maternal hipotansiyon, preeklampsi, akut kan kayıpları, makat geliş veya omuz distonisi olduğu kabul edilir^{4,5,6}.

Epidemiyolojisi

Dünya çapında neonatal ölümlerin yaklaşık yüzde yirmi beşi doğum asfiksisinde kaynaklanır. Asfiksiye bağlı yenidoğan ölümlerinin çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Hayatta kalan bebekler ise nörolojik gelişim açısından ciddi bir engelle karşı karşıyadır ve HİE gelişen yenidoğanlarda nörolojik gelişim geriliği riski çok daha fazladır⁷. Hipoksik iskemik ensefalopati, gelişmiş ülkelerde bile canlı doğumların yaklaşık %0.2'sinde görülürken gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde %1-2 oranında görülen bir klinik tablodur^{4,5,8}. Aynı zamanda HİE, dünya çapında tüm engelliliklere neden olan etmenlerin başında gelir⁸. Örneğin bir çalışmada serebral palsi oluşma nedenlerinin %15-28'ini HİE'nin oluşturduğu bildirilmektedir⁴.

Kliniği

Hipoksik iskemik ensefalopati, bebeğin beyinin yetersiz kan akımına maruz kalması sonucu perinatal dönemde ortaya çıkar⁶. Fetal kalp hızı görüntülemelerinde gözlenen kronik değişiklikler, vakaların sadece %10 kadarında HİE'nin doğumdan önce başladığını gösterir ancak asfiktik bebekler gebelik boyunca klinik bulgu göstermeyebilirler^{4,8}. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan çalışmalar ise akut HİE'li bebeklerde henüz yerleşik beyin atrofisi olmadığını göstererek beyin hasarının çoğunun doğum esnasında meydana geldiğini doğrular⁸. Annede uteroplasental yetmezlik varlığında doğum esnasında uterus kontraksiyonlarında basınç artmasıyla birlikte fetal kalp hızının düşmesi ve durumun devam etmesi sonucu fetal kalp hızının

değişkenliğinin azalması hipoksik stres altındaki bebeğin göstergesi olabilir⁴.

Perinatal asfiksi, beyin hasarlanma boyutuna göre klinik belirti verir ve HİE'ye neden olur⁴. Bu belirtiler doğum sonrası birkaç dakika içindeki anormal fetal kalp hızı, beklenen düzeyde olmayan umbilikal kord gazları (pH <7.0 veya baz açığı ≥ 12 mmol/l), düşük Apgar skorları (1. ve 5. dakikalarda Apgar <7), mekanik ventilasyona ihtiyaç veya mekonyumla boyanmış sıvı varlığıdır⁶.

Perinatal asfiksi kaynaklı beyin hasarı hem term hem preterm bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedenlerinden biri olmasına rağmen nöron hasarı term yenidoğanlarda daha belirgindir çünkü beyin kan akımında değişiklikler gebeliğin 34. haftasından sonra görülmektedir⁴. Hipoksik iskemik ensefalopati erken postnatal dönemde nöbet, zayıf solunum, bilinç değişiklikleri, metabolik düzensizlik, zayıf kas tonusu gibi akut semptomlarla kendini gösterebilir⁵. İki yaşına kadarki daha geç dönemde ise HİE'li bebekler serebral palsi, zihinsel engellilik, epilepsi, davranış bozuklukları gibi ciddi kronik durumlarla ve hatta ölümlerle karşı karşıyadır^{5,6}.

Yenidoğanda nörolojik sonuçlar Sarnat ve Sarnat evreleme kriterleri ile belirlenen HİE'nin derecesi, Apgar skoru, kordon kanı asidemisi, nöbetlerin sıklığı ve şiddeti, nörogörüntüleme ile beyin hasarının gösterilmesi ve nörolojik muayene ile anormal bulgu veya bulguların saptanması ile belirlenmeye çalışılır^{6,7}. Kullanılan tüm bu metotların terapötik hipotermiden sonra nörolojik sonuçların şiddetini ayırt etme performansının optimal olmaması, HİE tablosundaki beyin hasarının daha farklı ve daha sağlam belirteçlerinin aranmasına yol açmıştır⁷.

Neonatal ensefalopati terimi çok kapsayıcı bir nörolojik disfonksiyon kliniğini ifade eder. Hafif iritabilite ve beslenme güçlüğü gibi bulgularla hafif seyredebileceği gibi koma ve nöbetlerle ağır da seyredebilir. Yenidoğan ensefalopatilerinden yaygın olan HİE, primer nedeni perinatal asfiksi olan bir ensefalopatidir ve ayırıcı tanısında enfeksiyöz, toksik, genetik veya konjenital, metabolik, vasküler, epileptik nedenler düşünülmelidir⁹.

Patogenezi

Beyin hasarı patogenezinin temelinde serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve buna bağlı enerji yetmezliği yer alır⁴. Fetal beyin yetişkin beyni ile kıyaslandığında hipoksik-iskemik olayları tolere etme becerisi daha yüksektir ancak bir ATP

tükenmesi durumunda fetal beyin de hasarlanmaya duyarlı hâle gelir. Glukoz, laktat ve keton cisimlerinin metabolize edilmesiyle ATP elde eden fetal beyinde kritik bir ATP tükenmesi hipoksik-iskemik bir tabloya yol açar⁵.

Hipoksik iskemik ensefalopati, ilk hasarın ardından saatler ve günler boyunca nöronal hücre ölümünün devam ettiği bir süreçtir. Bu süreçte ardışık üç evre tanımlanabilir. İlk evre birincil nöron ölümünü kapsayan akut fazdır ve hipoksik-iskemik olay esnasında primer enerji yetmezliği sonucunda oluşur. Primer enerji yetmezliği meydana geldiğinde eksitator nörotransmitterler kontrolsüzce salınmaya başlar, bununla beraber nöron hücrelerini hem sitoplazmik hem de mitokondriyal düzeyde zedeleyen iskemik kaskat aktive olur, beyin-kan bariyeri bozulur ve enflamatuvar yanıt ortaya çıkar. Birinci evrenin sonucunda oksidatif metabolizma yetmezliği, eksitotoksinlerin birikimi ve sitotoksik ödem oluşur⁵.

Serebral dolaşımın tekrar kazanılması ile ikinci evre başlamış olur. Bu evre yaklaşık altı saat süren latent fazdır ve enflamasyon, oksidatif metabolizma ve kaspaz protein aktivasyonu ile apoptozun tetiklenmesi gerçekleşir^{4,5,10}. Latent fazda yüksek enerjili fosfat seviyeleri kalıcı olmamakla birlikte iyileşebilmektedir¹¹. Üçüncü evrede ise hipoksik-iskemik hasardan yaklaşık 6-15 saat sonra sekonder enerji yetmezliği ile gecikmiş nöron ölümü gerçekleşir ve bu durum 48 saate kadar da sürebilir^{5,10}. Sekonder enerji yetmezliği ensefalopati ve nöbetlerin şiddetinin artması ile ilişkilidir⁵. Bu fazda fosfat rezervlerinin tükenmesi, fazla kalsiyum artışı¹¹, serbest radikallerin ve eksitator nörotransmitterlerin salınması ile eksitotoksisite, mikroglial aktivasyon ve apoptoz mekanizmaları yer alır^{5,10}. Sonuç olarak nöronal hücre ölümleri, nöbetler, yenilenmiş sitotoksik ödem, bozulmuş serebral oksidatif enerji metabolizması ve eksitotoksinlerin salınımı bu fazın tipik özellikleridir⁵. Akut iskemiden aylar geçtikten sonra ise geç hücre ölümü devam eder, hasar görmüş beyinde yeniden şekillenmeler görülür ve astrogliozis adı verilen, astrositlerin santral sinir sisteminde nöron kaybına bağlı olarak anormal artışı meydana gelir¹⁰.

Hipoksik iskemik ensefalopati patogenezi özetleyecek olursak birbiri ardı sıra gerçekleşen enerji yetmezliklerinin sonucunda beş ana durum oluşur. Birbiriyle bağlantılı bu durumlar oksidatif stres, hücre içi kalsiyum iyonu birikimi, enflamasyon, eksitotoksisite ve mitokondriyal disfonksiyondur⁵.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

Terapötik hipotermi, hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı gelişen beyin hasarını önlemede kullanılan bir tedavi ve koruma yöntemidir. Hipoksik iskemik ensefalopati bulgularına sahip term veya terme yakın bebekler için kullanılır¹². Günümüzde HİE tedavisinde kullanılan tek nöroprotektif metottur¹³. Terapötik hipotermimin orta ve ağır şiddetteki HİE tablosunda kullanılması önerilir. Doğumdan sonra ilk altı saat içinde tedaviye başlanmalıdır ve bebeğin vücut sıcaklığı yavaş yavaş, yaklaşık dört saatte sabit olacak şekilde 33,5–34,5°C'ye çekilmelidir. Terapötik hipotermi uygulanırken bebek her altı saatte bir pozisyonu değiştirilerek yatırılmalıdır¹⁴. Tedavi 72 saat devam ettirilmelidir¹⁵. Terapötik hipotermi uygulanan bebeklerde tedaviye rağmen ölüm ve engelliliklerin görülme oranı %40 olarak bulunmuştur¹⁶. Bundan dolayı TH'nin daha iyi sonuçlar verebilmesi için ek tedavi uygulamalarının kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Etki mekanizması

Terapötik hipotermimin, iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruma sağladığı ortaya atılmıştır¹⁷. İskemi/reperfüzyon hasarı (İ/R), iskemi sürecini takip eden yeniden kanlanma aşamasında hücrede meydana gelen hasarlanmayı ifade eder¹⁸. Hipotermi hücrenin metabolizmasını ve oksijen ihtiyacını azaltır ve bunun sonucunda ATP seviyelerini sabit tutarak İ/R hasarına karşı korur. ATP seviyelerini korumasının yanında hücrenin iyon kullanımını sağlamak, pH dengesini kurmak, hücreyi haraplandıran radikal üretimini azaltmak, hücre nekrozunu ve enflamatuvar süreci azaltmak gibi mekanizmalarla da etki gösterir¹⁷. Hipotermi özellikle İ/R hasarı sırasında ortaya çıkan, lökositlerin ve mikroglial hücrelerin proenflamatuvar sürecinin aktivasyonunu engellemeye yarar. Hipoksi durumlarında santral sinir sisteminde en sık üretilen IL-1 β , TNF- α , IL-6 sitokinlerinin etkinliği kaspaz aktivasyonu sayesinde engellenir. Yapılan deneylerde 72 saat süren hipotermi tedavisinin HİE'li sıçanların beyinlerindeki bazı hasarlanmayla ilişkili bölgelerde kaspaz aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir¹².

Vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik azalışla birlikte santral sinir sistemi metabolizması da %5'lik bir düşüğe uğrar. Bu olay hipoksik veya anoksik durumlarda meydana gelebilecek hasar mekanizmalarının gerçekleşmesinde rol alan çeşitli sistemlerin depolarizasyonunu engeller. İskemi aşamasında glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitleri azaltarak depolarizasyonun gecikmesine

ve dolayısıyla hücre içi kalsiyum iyon akışının azalmasına neden olması, hipoksik terapinin temelini oluşturur¹².

Terapötik hipotermi, tüm vücut soğutma veya selektif kafa soğutma yöntemleri ile yapılabilir. Selektif kafa soğutma yöntemi, içinde soğutulmuş su bulunduran özel bir başlığın bebeğin kafasına yerleştirilmesi ile uygulanır. Tüm vücut soğutma tekniğinde ise termostatik kontrollü özel battaniyeler veya soğutulmuş jel maddeleri kullanılır, bu maddeler bebeğe sarılarak bebeğin vücudu soğutulur¹⁴. Selektif kafa soğutmada amaçlanan vücut sıcaklığı rektal sıcaklık ölçümü ile 34,5°C ve tüm vücut soğutmada ise 33,5°C'dir. 32°C'nin altındaki vücut sıcaklıkları önerilmemekle birlikte bebeğin vücut sıcaklığı 30°C'nin altına düştüğünde ciddi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Tedavi sürerken yenidoğanda vücut sıcaklığının çok sıkı bir şekilde kontrol edilmesi esastır¹². Bu yöntemlere alternatif olan pasif soğutma yöntemi, tüm vücut soğutması veya selektif kafa soğutmasının uygulanmadığı kliniklerde tercih edilebilir. Pasif soğutma bebeğin radyan ısıtıcısını kapatmak, giysilerini çıkartmak gibi yöntemlerle elde edilir¹⁹.

Tüm vücut soğutma yöntemi beynin tüm yapılarına homojen bir şekilde dağılım gösteren bir soğutma sağlarken selektif kafa soğutma daha çok beynin kortikal kısımlarına yöneliktir. Tüm vücut soğutmanın daha kapsamlı seyretmesiyle beraber her iki yöntem de nöroprotektiftir²⁰.

Hipotermi tedavisi başlıca üç aşamadan oluşur: İndüksiyon, idame ve yeniden ısıtma fazları. İndüksiyon fazında olabildiğince hızlı davranılır ve bu faz 30-120 dakika arası sürer. İdame aşamasında ısının fazla dalgalanmamasına dikkat edilir ve 72 saat boyunca sürdürülür. Son aşama olan yeniden ısıtma fazı saatte 0,2-0,5°C ısıtılacak şekilde ve yavaşça gerçekleştirilir²⁰.

Endikasyonları

Hipoksi varlığı düşünülen olgular dikkatle değerlendirilmeli ve gerekirse TH kriterlerine uygunluğu sorgulanmalıdır. Fetal kalp hızı monitorizasyonunda kılavuzlara göre hipoksik-iskemik olayı gösteren bulgular doğum sonrası TH uygulaması için yol gösterebilir²¹.

Terapötik hipotermi, term ve terme yakın yani 36. gebelik haftasından sonra doğan bebeklerde HİE'nin değerlendirilmesi sonucu alınan kararla kliniklerde uygulanan bir tedavi yöntemidir²². Walsh ve ark.nın²³

32-35. gebelik haftalarında doğan dört yenidoğana TH uyguladığı çalışmada ciddi yan etkilerden dolayı 36. gebelik haftasından önce deneysel çalışmalar dışında TH uygulanmaması önerilmektedir. Walsh ve ark.nın²³ çalışmasından daha sonra, Rao ve ark.nın²⁴ 34-35. gebelik haftalarında doğan bebeklerle term bebekler olarak iki gruba TH uygulamasını karşılaştırdığı çalışmada ise bu tedavinin 34. gebelik haftası ve sonrasında doğan bebeklerin yönetiminde uygulanabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Komplikasyonlardan koagülopati ve nöbetler açısından iki grup arasında fark gözlenememişken preterm bebeklerde beyaz maddede hasar görülme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada örneklemin sayıca az olması gibi bazı kısıtlamalar bulunmaktadır²⁴. Prematüre bebeklerde tedavinin etkinliği ve güvenliğine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (*The American College of Obstetricians and Gynecologists- "ACOG"*) kılavuzunda, ana klinik çalışmaların kriterlerine benzer kriterlerin kullanılmasını önermektedir²². Doğumdan sonraki ilk altı saati içeren süreye terapötik fırsat penceresi denmektedir ve uygulamaya hasarlanmanın üçüncü aşamasından önce başlanabilen en kısa sürede başlanması gerekmektedir¹⁰. 36. gebelik haftası ve sonrasında doğan ve terapötik fırsat penceresinde olan bebekler bu kriterlerle değerlendirilmelidir.

Tüm vücut soğutması kriterleri, Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (*Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development- "NICHD"*) çalışmasına göre aşağıdaki gibidir. Bu yaklaşımda A ve B kriterleri sağlanıyorsa TH'ye başlanabilir.

A. Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan umbilikal kord kanı veya herhangi bir kan örneğinde pH ≤ 7.00 veya baz açığı ≥ 16 mmol/L olması.

Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan kan örneğinde pH 7.01-7.15 arasındaysa veya baz açığı 10-15.9 mmol/L arasındaysa veya kan gazı değerlendirmesi yapılamıyorsa iki kriter daha gereklidir: Birincisi, asfiksiye zemin hazırlayan akut perinatal bir olay öyküsüdür (uterus rüptürü, plasenta dekolmanı gibi). İkincisi ise doğumdan itibaren başlayan ve on dakikayı aşan mekanik ventilasyon ihtiyacı veya doğumdan sonra 10. dakikada Apgar skorunun beş veya daha altında olmasıdır.

B. Orta veya ağır şiddetteki HİE varlığı. Sarnat ve Sarnat evlendirmesine göre karar verilebilir²².

Neonatal Ensefalopati için Tüm Vücut Soğutması Çalışması (*Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial- "TOBY"*)'na göre ise kriterler aşağıdaki gibidir. Bu yaklaşımda A, B ve C kriterleri sağlanıyorsa TH'ye başlanabilir.

A. Aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı:

- Doğumdan sonra 10. dakikada Apgar skorunun beş veya daha altında olması.
- Doğumdan sonra 10. dakikada hâlâ resüsitasyon ihtiyacı olması.
- Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan umbilikal kord, arterial, kapiller kan örneklerinden birinde pH <7.00 veya baz açığı ≥ 16 mmol/L olması.

B. Orta veya ağır şiddetteki HİE varlığı. Sarnat ve Sarnat evrelendirmesine göre karar verilebilir.

C. Amplitüd ile entegre elektroensefalogramda (aEEG) nöbetler veya en az 30 dakika boyunca anormal zemin aktivitesi²².

Selektif kafa soğutması kriterleri CoolCap çalışmasına göre aşağıdaki gibidir. Bu yaklaşımda A, B ve C kriterleri sağlanıyorsa TH'ye başlanabilir.

A. Aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı:

- Doğumdan sonra 10. dakikada Apgar skorunun beş veya daha altında olması.
- Doğumdan sonra 10. dakikada hâlâ resüsitasyon ihtiyacı olması.
- Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan umbilikal kord, arterial, venöz kan örneklerinden birinde pH <7.00 veya baz açığı ≥ 16 mmol/L olması.

B. Orta veya ağır şiddetteki HİE varlığı. Sarnat ve Sarnat evrelendirmesine göre karar verilebilir.

C. Doğumdan sonraki ilk bir saat sonrasında amplitüd ile entegre elektroensefalogramda (aEEG) nöbet aktivitesi veya en az 20 dakika boyunca orta/yüksek şiddetteki anormal zemin aktivitesi²².

ACOG'un önerdiği kriterler arasından B kriterindeki HİE Sarnat ve Sarnat evrelemesinde evre II (orta şiddetteki ensefalopati) ve evre III (ağır şiddetteki ensefalopati) olarak sınıflandırılmaktadır. Bilinç düzeyi, nöromüsküler kontrol, kompleks refleksler, otonomik fonksiyon, nöbetler ve

elektroensefalogram bulguları olarak altı kategori incelenmektedir. Sarnat ve Sarnat evrelemesinde evre II veya III'te olup TH uygulanmasına karar verilebilmesi için perinatal asfiksiye maruz kalmış bebekte nöbetlerin gözlenmesi veya bebeğin altı kategori içinden en az üçünden birer bulgu göstermesi gerekmektedir²⁵. Nöromüsküler kontrolde kas tonusu, postür, myotatik refleksler, segmental miyoklonus incelenmektedir. Kompleks refleksler arasında emme, Moro, vestibülo-oküler refleks, tonik boyun refleksleri vardır. Otonomik fonksiyon hakkında bilgiye ise pupiller, kalp hızı, bronşial ve tükürük sekresyonları, gastrointestinal motilite tetkik edilerek ulaşılmaktadır²⁶.

Sarnat evre II (orta derecede ensefalopati) durumunda bebek letarjik olabilir. Bebeğin hipotonik, fleksiyonda olması, myotatik reflekslerinin hiperaktif olması, segmental miyoklonusun varlığı gözlenebilir. Emme ve Moro refleksleri zayıf, vestibülo-oküler refleksleri hiperaktif, tonik boyun refleksleri güçlü olabilir. Pupillerde myozis, bradikardi, sekresyonların bol olduğu, gastrointestinal motilitenin artmış olduğu görülebilir. Fokal veya multifokal nöbetler sıktır. Evre II'nin erken ve geç döneminde farklı olarak düşük voltajdan nöbet aktivitesine kadar değişen elektroensefalografik bulgular görülebilir. Süresi iki ila on dört gün arasındadır²⁶.

Sarnat evre III (ağır derecede ensefalopati)'te bebek stuporda olabilir. Flask paralizi, aralıklı olarak deserebre postür, myotatik reflekslerin zayıflaması veya alınmaması, segmental miyoklonusun olmaması gözlenebilir. Kompleks refleksler alınamayabilir. Otonomik fonksiyonlar değişkendir. Nöbetler nadirdir. Evre III'ün erken döneminde EEG'de izopotansiyel fazlara sahip periyodik patern vardır. Geç döneminde ise tümünde izoelektrik aktivite görülür. Süresi birkaç günden haftalara kadar değişkendir²⁶.

Rölatif kontrendikasyonları

Terapötik hipoterminin klinik pratikte hangi durumlarda uygulanamayacağı ile ilgili bütün kılavuzların ve çalışmaların uzlaştığı bir konsensus sağlanamamıştır (Tablo 1). Meta analizlerde TH'nin yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir²⁷ ancak bu durumun varlığında TH yapılmasını önermeyen çalışmalar mevcuttur²⁸.

Tablo 1. Terapötik hipoterminin rölatif kontrendikasyonları

1.	36. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde*
2.	Doğumdan sonraki ilk 6 saatte hâlihazırda terapötik hipotermi başlanmadıysa
3.	2000 g'dan az doğum ağırlığına sahip olan bebeklerde†
4.	Hayati risk içeren anomalilere sahip bebeklerde (mekanik ventilasyon gerektiren diafragmatik herni, kompleks konjenital kalp hastalıkları gibi)‡
5.	Genetik hastalıkları (trizomi 13 ve 18 gibi) olan bebeklerde ^{19,‡}
6.	Koagülopati varlığında kontrol altına alınamayan aktif kanama ^{28,31}
7.	Bebek değerlendirildiğinde eğer sağ kalma mümkün görünmüyorsa ^{28,31}

*Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği'nin belirlediği kriterlere göre²². Başka kılavuzlara göre 35. gebelik haftası sonrasında doğan bebeklere terapötik hipotermi uygulanabilir²⁹.

†Bazı kliniklerde 1800 g'dan az doğum ağırlığına sahip bebeklerde¹⁹.

‡Yapılan çalışmalara bu anomalilere sahip gruplar dahil edilmemiştir³⁰ ve ciddi yan etkilerin gözleneceği öngörülmektedir.

Tablo 2. Terapötik hipotermi komplikasyonları^{4,19,35}

1.	Hipotansiyon
2.	Hiponatremi
3.	Anormal pıhtılaşma test sonuçları
4.	Bradikardi
5.	Kafa derisinde ödem
6.	Böbrek yetmezliği
7.	Trombositopeni
8.	Hipokalemi
9.	Soğutma döneminde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı

Selektif kafa soğutması yerine tüm vücut soğutmasının kullanılmasını gerektiren durumlar olabilir. Kafa travması sonucu majör intrakranial kanama olması durumunda selektif kafa soğutmasında standart olarak kullanılan başlığı yerleştirmenin problemlere yol açabileceği göz önünde bulundurularak tüm vücut soğutması tercih edilmelidir. Ayrıca imperfore anüs varlığında rektal prob ile vücut sıcaklığı ölçümü mümkün olmayacağından selektif kafa soğutması kullanıldığı takdirde sürecin kontrolü sağlanamaz. Bu nedenle bu durumda tüm vücut soğutması uygulanarak özofageal prob yardımıyla vücut sıcaklığı ölçümleri devam ettirilmelidir¹⁹.

Komplikasyonları

Terapötik hipotermiye bağlı komplikasyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Hipotermi tedavisi, bunlara ek olarak antidiüretik hormon salgılanmasını engelleyebilmektedir⁴. Yapılan bir hayvan deneyinde bu tedavinin glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek kanlanmasını etkilediği sonucuna³² varılmasına rağmen yapılan başka bir çalışmada insan bebeklerinde idrar çıkarma üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir²⁷. Bazı yenidoğanlarda TH'den dolayı protrombin zamanının uzaması veya fibrinolitik aktivitenin artması gibi sonuçlarla karşılaşmıştır³³. Ayrıca diğer bir olgu sunumunda bir yenidoğanda TH'nin erken aşamalarında subkutan yağ nekrozu

ortaya çıktığına değinilmiştir, bu komplikasyonun oldukça nadir olduğu bildirilmiştir³⁴.

SONUÇ

Doğum asfiksisi, yenidoğan bebek ölümlerinin %25 kadarını oluşturan, dünya genelinde yaygın görülen bir komplikasyondur. Hipoksik iskemik ensefalopati de asfiksiye bağlı gelişen ve bazı durumlarda ölümcül olan, bazı durumlarda ise doğumun ileriki aylarında çeşitli engelliliklere neden olabilen bir tablodur. Tüm dünyada engelliliklere en fazla neden olan tablo olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan ve nispeten yeni yeni uygulamalara giren TH, yaygın görülen ve pek çok soruna yol açabilen HİE'ye karşı verilen mücadelede bir umut olma yolundadır. Terapötik hipotermi, bilgili ve deneyimli sağlık çalışanları tarafından uygulanması gereken, yakın izlem gerektirebilen bir tedavi şeklidir. Terapötik hipotermi yararları ve komplikasyonları ebeveynlere anlatılarak TH kriterlerine uyan yenidoğanlara bu uygulama gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, Barks JD, Thoresen M, Wassink G et al. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. *Pediatr Res.* 2017;81:202-9.
2. McDouall A, Wassink G, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Challenges in developing therapeutic

- strategies for mild neonatal encephalopathy. *Neural Regen Res.* 2022;17:277-82.
3. Bäcké P, Bruschetti M, Blomqvist YT, Olsson E. Interventions for the management of pain and sedation in newborns undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy (IPSNUT): protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 2022;11:101.
 4. Akcan AB, Kul M. Yenidoğanda tedavi amaçlı hipotermi uygulamaları. *Van Tıp Dergisi.* 2015;22:321-31.
 5. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020;120:277-88.
 6. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2011;11:125-33.
 7. Chawla D. Biomarkers for prognostication in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Indian J Pediatr.* 2020;87:777-8.
 8. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:2.
 9. Russ JB, Simmons R, Glass HC. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neoreviews.* 2021;22:e148-e162.
 10. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:217-37.
 11. Cardinali DP. An assessment of melatonin's therapeutic value in the hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. *Front Synaptic Neurosci.* 2019;11:34.
 12. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:S78-83.
 13. Çelik P. Hipoksik iskemik ensefalopati nedeniyle terapötik hipotermi uygulanan bebeklerin nörogelişimsel sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2021;15:359-64.
 14. Balacan Z, Çalısır H. Terapotik hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların hemşirelik bakımı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6:225-34.
 15. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol.* 2017;58:475-83.
 16. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2014;133:1146-50.
 17. Lampe JW, Becker LB. State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med.* 2011;62:79-93.
 18. Akkoç H. Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı. *Dicle Tıp Dergisi.* 2008;35:211-5.
 19. Sakr M. Neonatal therapeutic hypothermia. In *StatPearls [Internet]* (Ed P Balasundaram). Treasure Island (FL), StatPearls Publishing. 2022.
 20. Nonato M, Gheler L, Balestrieri JV, Audi M, Prandini M. Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65:1116-21.
 21. D'Alton ME, Hankins GDV, Berkowitz RL, Bienstock J, Ghidini A, Goldsmith J et al. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;123:896-901.
 22. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. *Guidelines for Perinatal Care (8th edition)*, Elk Grove Village (IL), American Academy of Pediatrics, 2017.
 23. Walsh WF, Butler D, Schmidt JW. Report of a pilot study of cooling four preterm infants 32-35 weeks gestation with HIE. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8:47-51.
 24. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2017;183:37-42.
 25. Peliowski-Davidovich A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* 2012;17:41-6.
 26. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33:696-705.
 27. 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.
 28. Mosalli R. Whole body cooling for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neonatol.* 2012;1:101-6.
 29. Government of Western Australia Child and Adolescent Health Service. Neonatology. Guideline: Hypoxic Ischaemic Encephalopathy (HIE) and Therapeutic Hypothermia. <https://pch.health.wa.gov.au/~media/HSPs/CAHS/Documents/Health-Professionals/Neonatology-guidelines/Hypoxic-Ischaemic-Encephalopathy-and-Therapeutic-Hypothermia.pdf?thn=0> (accessed 2022).
 30. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022;12:04030.

31. The Royal Children's Hospital. Clinical Guidelines (Nursing): Therapeutic Hypothermia in the Neonate. Victoria, The Royal Children's Hospital Melbourne, 2019.
32. Guignard JP, Gilliéron P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Paediatr.* 1997;86:1040-1.
33. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20:1402-5.
34. Çevik G, Beken S, Aydın B, Dilli D, Zenciroğlu A, Okumuş N. Asfiktik bir yenidoğanda hipotermi tedavisi sonrasında gelişen subkutan yağ nekrozu olgusu. *Gaziantep Medical Journal.* 2013;19:188-90.
35. Atıcı A, Çelik Y, Gülaşı S, Turhan AH, Okuyaz Ç, Sungur MA. Comparison of selective head cooling therapy and whole body cooling therapy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: short term results. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50:27-36.