



# Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeğe yaklaşım

Prof Dr Didem Aliefendioęlu  
KÜTF Neonatoloji

# **Öğrenim hedefleri**

- 1. Neonatal ensefalopati ve hipoksik iskemik ensefalopati tanımlarının öğrenilmesi**
- 2. Konunun öneminin bilinmesi**
- 3. Patogenezin anlaşılması**
- 4. Doğum salonu yaklaşımının bilinmesi**
- 5. Klinik durum ve prognozun değerlendirilebilmesi**
- 6. Tedavi yaklaşımının bilinmesi**

# Neonatal ensefalopati

- **Yenidoğanlarda SSS bulguları ile karakterize ve klinik olarak tanımlanan bir sendromdur**
  - **Bilinç düzeyinde değişiklik**
  - **Konvülsiyon**
  - **Tonus ve refleks anormallikleri**
  - **Solunum depresyonu**

# Asfiksi

- Peripartum - intrapartum olaylar
- Apgar skoru 5. ve 10. dk <5
- AKG pH<7.00 veya BE  $\leq$ -12 mmol/L
- MRI veya MRS'da HIE ile uyumlu beyin hasarı
- Gelişimsel sonuç olarak spastik kuadripleji veya diskinetik serebral palsi

Asfiksiye maruz kalan yenidoğan bebekte klinik ve nöropatolojik bulguları tanımlayan tablo



**HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ**

# Multiorgan zedelenmesi

- **Kardiyomiyopati**
  - Hipotansiyon, kalp yetmezliği
- **Hepatik nekroz veya iskemik zararlanma**
  - KC enzimlerinde ↑
- **Akut tübüler nekroz**
  - Hematüri, BUN and ↑ kreatinin
- **PPH**
- **Akciğer**
  - Kanama, ödem
- **Hematopoetik sistem**
  - Trombositopeni
- **GIS**
  - NEK

# Nöropatolojik bulgular

	<b>Kronik-Parsiyel</b>	<b>Akut-Tam</b>
<b>Oluşması için geçen süre</b>	1-3 saat	<10 dakika
<b>Otoregülasyon</b>	olmuş	yetersiz
<b>Sessiz dönem (6-48 saat)</b>	var	yok
<b>Beyin ödemi</b>	var	yok
<b>Konvülsiyon</b>	var	var/yok
<b>Beyin sapı bulguları</b>	yok	var

# Önemi

## SSS'de kalıcı zedelenme ve ölüm

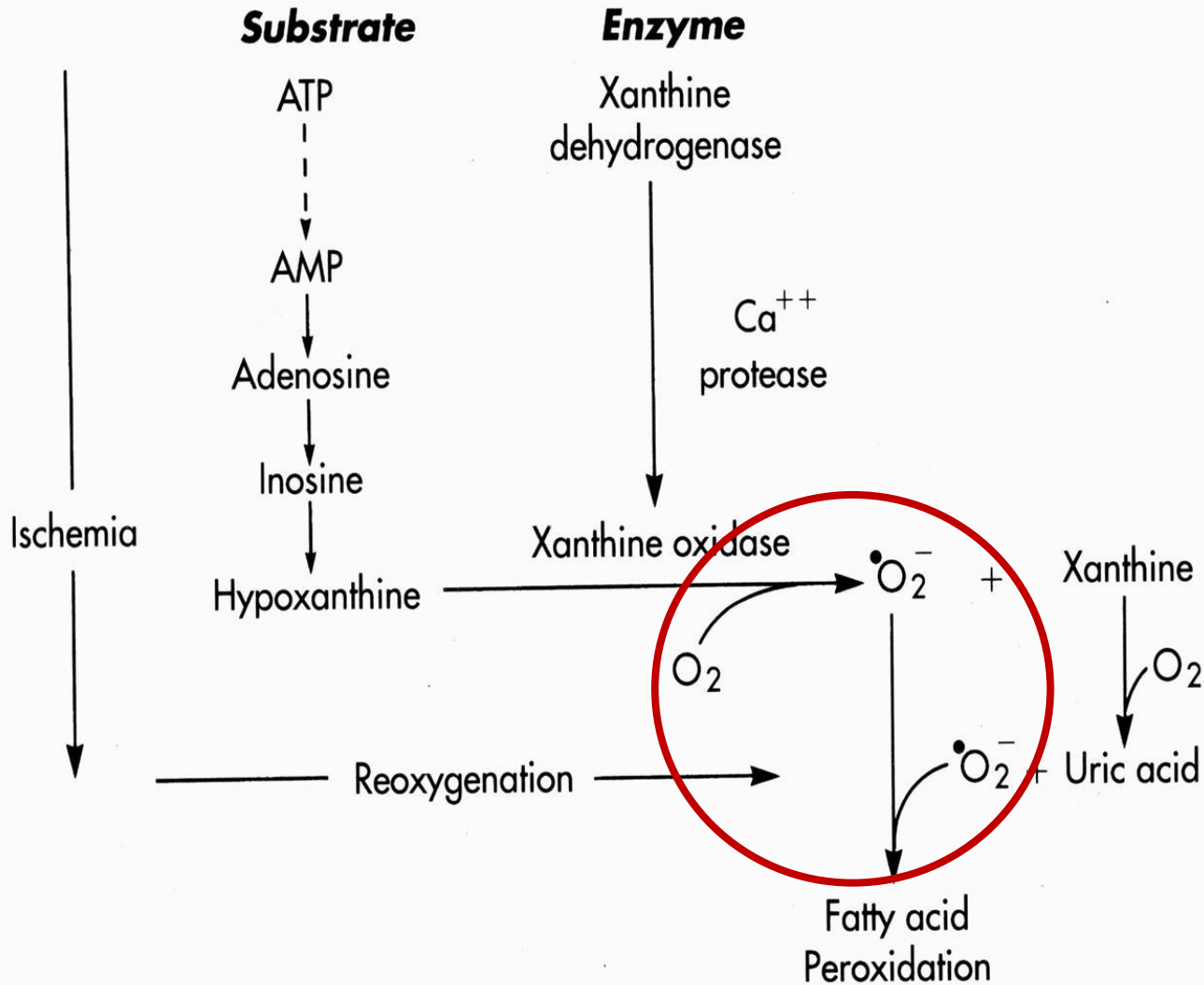
- YD döneminde ölüm (% 20-30)
- Yaşayanlarda kalıcı nörogelişimsel anomali (% 33-50)





**DOĞUM ODASI  
YAKLAĐIMI**

# Hiperoksi

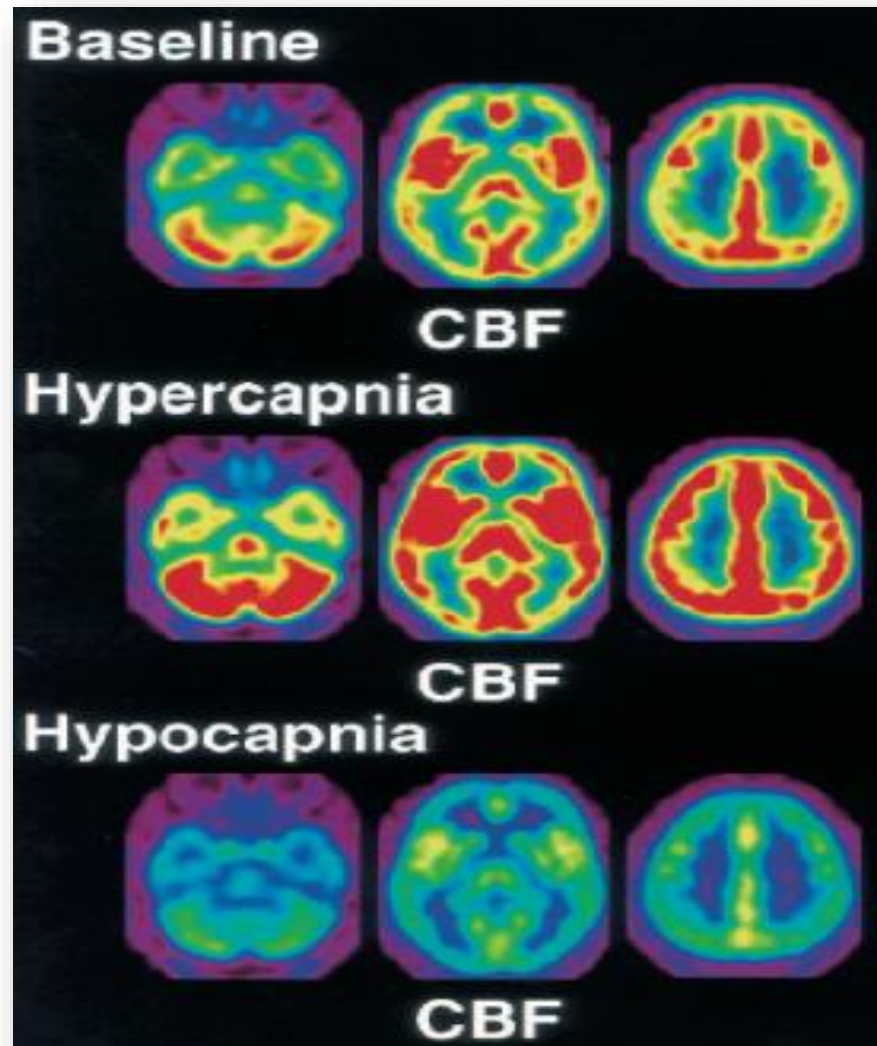


- Hiperoksi
- **Hipokarbi**
- Sıvı yükü
- Hipertermi



**DİKKAT !**

# Serebral kan akımı



- Hiperoksi
- Hipokarbi
- **Sıvı yükü**
- Hipertermi



**DİKKAT !**

# Sıvı yükü

Çoklu organ hasarı



ATN ABY / Uygunsuz ADH salınımı



Akciğer kompliyansı ↓

Pulmoner ödem

**Hacim genişleticiler dikkatli kullanılmalı!**

- Hiperoksi
- Hipokarbi
- Sıvı yükü
- **Hipertermi**



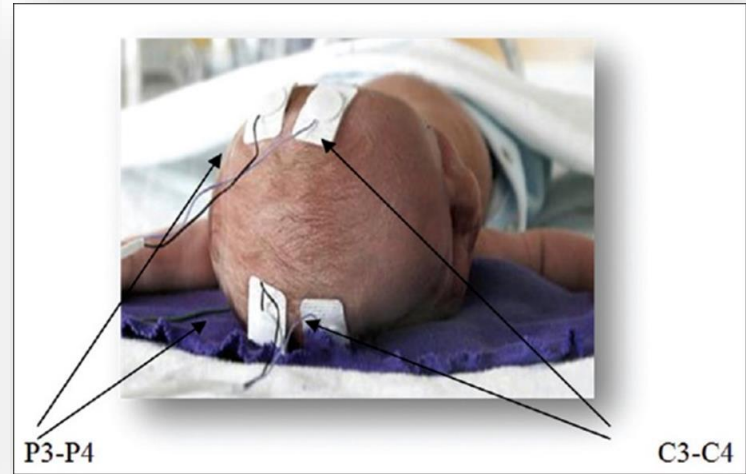
**DİKKAT !**

# Doğum salonu donanımı





# izlem için



- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
- aEEG ve terapötik hipotermi olanağı

# Nakil sırasında



- Uygun ventilasyon
- Damar yolu açıklığı
- Yeterli perfüzyon
- Vital bulguların izlemi
- İdrar çıkışı izlemi
- Pasif soğutma

# Nakil sırasında pasif soğutma

**HEDEF ISI 33-34 0C**

Başlangıç rektal ısını kaydet

Cilt / Rektal / Ortam / Kuvöz ısını her 15 dk kaydet

Rektal ısı  $< 33^{\circ}\text{C}$  ise battaniye /  
çarşaf ört veya kuvöz  
ısını  $0.5^{\circ}\text{C}$  artır.

Rektal ısı  $> 34^{\circ}\text{C}$  ise ve  
düşmüyorsa

Bebegin üzerinde bir ya da daha fazla  
battaniye / çarşaf var mı?

**EVET**

**HAYIR**

Bir battaniye / çarşaf kaldır

Kuvöz ısını  $0.5^{\circ}\text{C}$  azalt

15 DAKIKA BEKLE

**Vücut ısı  $33^{\circ}\text{C}$  altına düşürülmemeli**



**PATOGENEZ**

# Hipoksik-iskemik süreç



**“En iyi nöroprotektif strateji HİE’ye  
sebeplanan durumların öngörülmesi  
ve önlenmesi”**

# Otoregülasyonun bozulması



Serebral arteriollerde basınç değişikliği  
ve  
CO<sub>2</sub> konsantrasyonuna verilen yanıtta  
değişiklik



## Otoregülasyon

## Primer enerji yetmezliği

- Yüksek enerjili fosfat üretimi ↓
- Fosfokreatin ve beyin ATP konsantrasyonunda ↓
- Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pompasında bozulma
- Nöronal membran depolarizasyonu
- Anaerobik metabolizma ve laktat ↑



# Enzim aktivasyonu

Fosfolipaz  
aktivasyonu

Hidrolize  
membran  
fosfolipidleri  
araşidonik asit  
salınımı

Glutamat  
Oksidatif fosforilasyonda  
ayrılma  
Membran Na/K ATPaz  
inaktivasyonu

Proteaz

Hücre iskeleti  
proteinlerinin  
degradasyonu

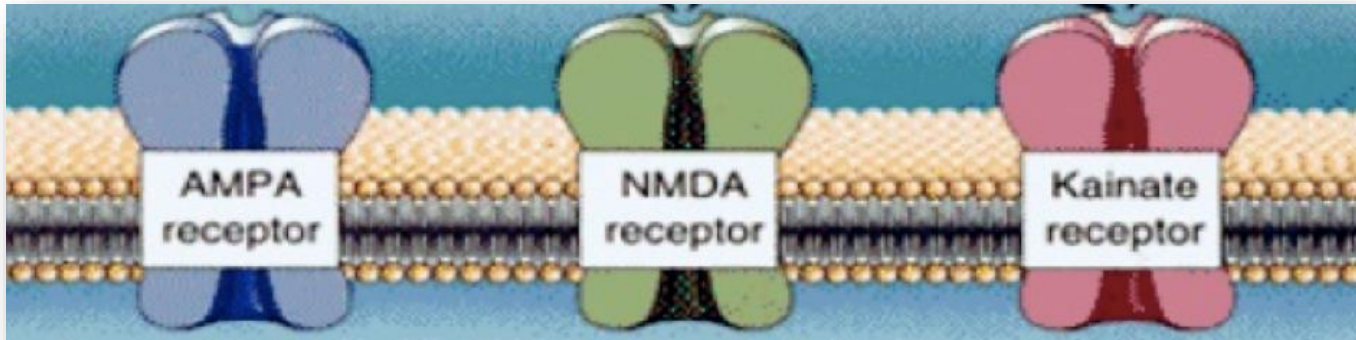
Siklooksijenaz  
Ksantin  
oksidaz  
Lipooksijenaz

Araşidonik asit ve  
prostoglandin  
yapımı

Serbest radikal  
oluşumu  
Lipid  
peroksidasyonu

**Primer  
enerji  
yetmezliği**

**Latent faz**



**Primer  
enerji  
yetmezliği**

**Latent faz**

**Sekonder  
enerji  
yetmezliği**

- **Kalsiyumun sitozolde birikimi, nitrik oksit ve serbest radikaller**
- **Mitokondriyal disfonksiyon**
- **İnflamatuvar sitokinler ve kaspaz aktivasyonu, apopitoz**
- **Nöronal ve glial hücre ölümleri**

Hipoksi-iskemi



Primer enerji yetmezliği



**Reperfüzyon**

Serebral metabolizmada  
geçici düzelme



Sekonder enerji yetmezliği  
(6-72 saat)



**ZEDELENME**

Erken  
hücre  
ölümü  
(Nekrotik)

Gecikmiş  
hücre  
ölümü  
(Apoptotik)

# Sarnat - Sarnat

- **Bilinç düzeyi**
- **Kas tonusu**
- **Postür**
- **Tendon refleksler/klonus**
- **Miyoklonus**
- **Moro refleksi**
- **Pupiller**
- **Konvülsiyon**

**Hafif**

**Orta**

**Ağır**

**Evre 1**

Hiperalert

Normal

Normal

Hiperaktif

Var

Canlı

Midriyatik

Yok

**Evre 2**

Letarjik

Hipotonik

Fleksiyon

Hiperaktif

Var

Zayıf

Miyotik

Sık

**Evre 3**

Stupor, koma

Flask

Deserebre

Alınamaz

Yok

Alınamaz

Anizokorik

Deserebrasyon

# Thomson Skoru

Belirti	0	1	2	3
<b>Tonus</b>	normal	hipertonik	hipotonik	flasit
<b>Bilinç n</b>	ormal	hiperalert	letharjik	komatöz
<b>Nöbet</b>	yok	< 3 günde	> 2 günde	
<b>Postür</b>	normal	fisting, çevirme	distal fleksiyon	deserebre
<b>Moro</b>	normal	parsiyel	yok	
<b>Yakalama</b>	normal	az	yok	
<b>Emme</b>	normal	az	yok	
<b>solunum</b>	normal	hiperventilasyon	apne	solunum desteği

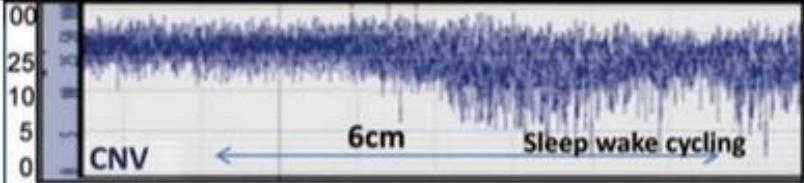

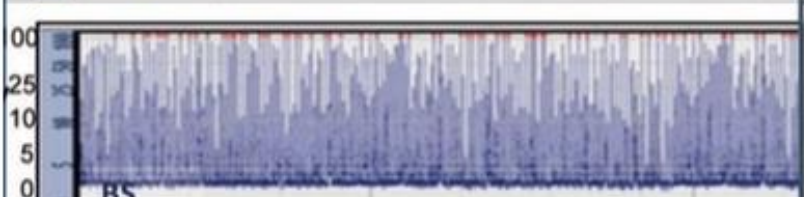
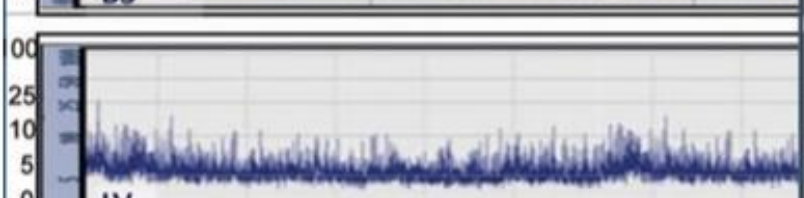
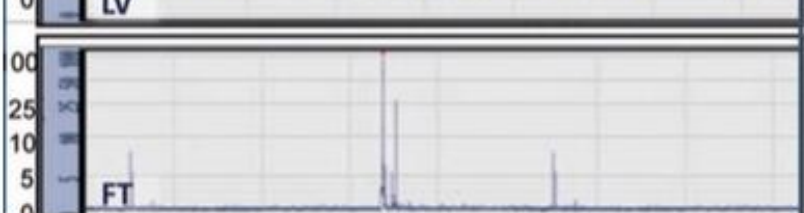
# aEEG




P3-P4

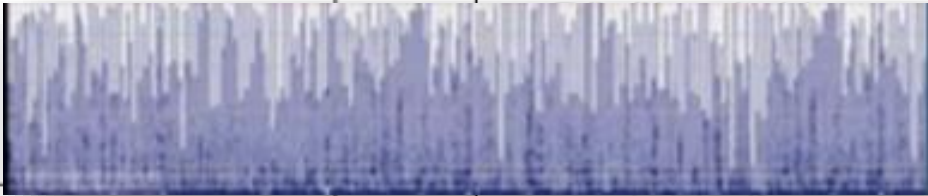
C3-C4





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 $\leq 5$ mV, üst çizgi $> 10$ mV		DNV: Sürekli olmayan normal voltaj
		BS: Burst süpresyonu
İleri derecede anormal alt sınır $< 5$ mV		LV: Düşük voltaj
Üst sınır $< 10$ mV		FT: Düz trase, izoelektrik

Bulgu	Evre 1
Bilinç düzeyi	Hiperalert
Kas tonusu	Normal
Postür	Normal
Tendon refleksler/klonus	Hiperaktif
Miyoklonus	Var
Moro refleksi	Canlı
Pupiller	Midriyatik
Nöbetler	Yok
EEG bulguları	
Süre	24 saatten az
Sonuç	İyi

**Sıklıkla  
normal  
sonuçlanır**

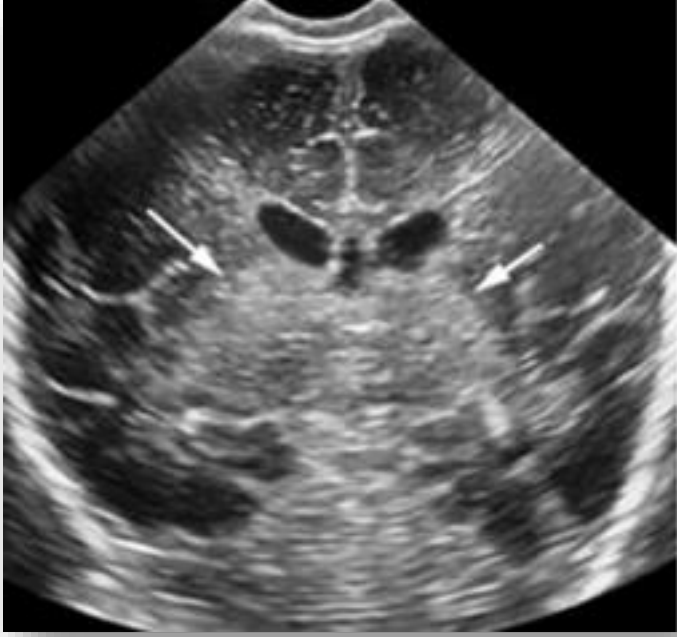
Bulgu	Evre 2
Bilinç düzeyi	Letarjik
Kas tonusu	Hipotonik
Postür	Fleksiyon
Tendon refleksler/klonus	Hiperaktif
Miyoklonus	Var
Moro refleksi	Zayıf
Pupiller	Miyotik
Nöbetler	Sık
EEG bulguları	
Süre	1-14 gün
Sonuç	Değişken

**Motor ve bilişsel anormallik riski artmıştır (%20-40)**

Bulgu		Evre 3
Bilinç düzeyi		Stupor,koma
Kas tonusu		Flask
Postür		Deserebre
Tendon refleksler/klonus		Alınamaz
Miyoklonus		Yok
Moro refleksi		Alınamaz
Pupiller		Anizokorik
Nöbetler		Deserebrasyon
EEG bulguları		
Süre		Birkaç gün-hafta
Sonuç		Ölüm veya ağır sekel

**Ölüm oranı  
%75  
Sağ  
kalanların  
%100'ünde  
nörolojik  
sekel  
görülür**

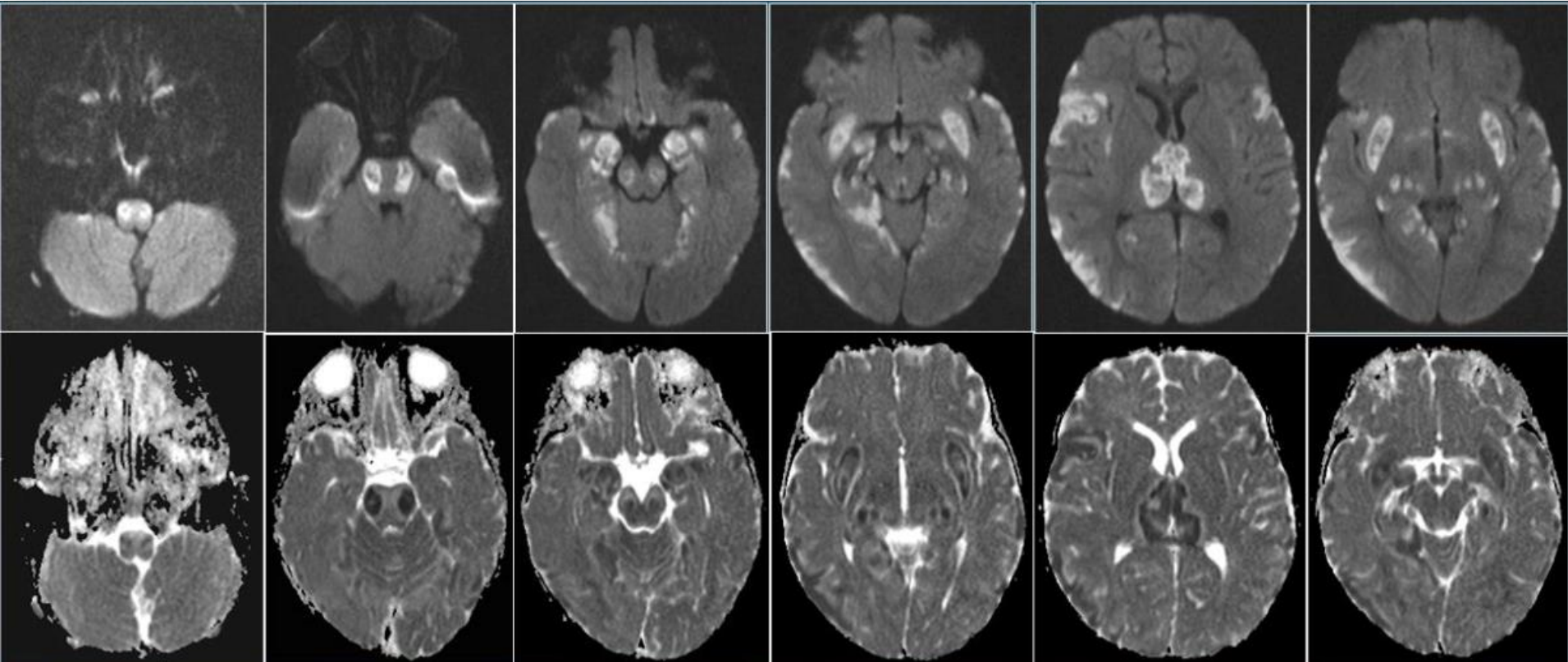
# Nörogörüntüleme yöntemleri



## Kranial USG

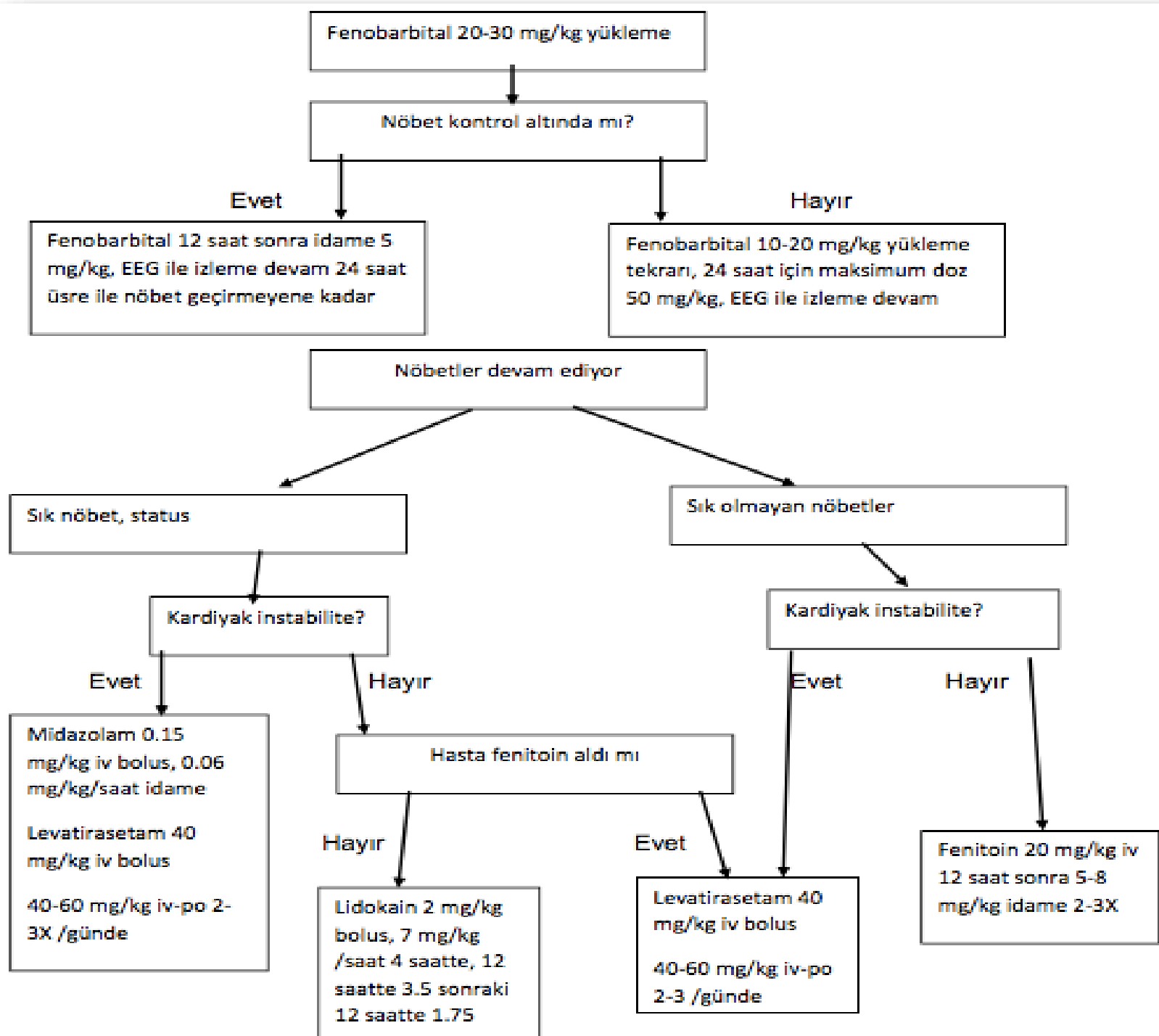
- Ekojenite anomalileri

# Difüzyon MR





**YAKLAŞIM**





# Hipoksik-iskemik süreç



# Terapötik hipotermi



# Selektif bař soğutma



# Total vücut soğutma



Hip



Terapötik  
pencere

- AKG p  $\leq$
- 10. dk A
- Orta veya ağır ensefalopati bulguları

Erken  
hücre  
ölümü  
(Nekrotik)

Sekonder enerji yetmezliği  
(6-72 saat)

**ZEDELENME**

Gecikmiş  
hücre  
ölümü  
(Apopitotik)

# Hipotermi endikasyonları

- GY  $\geq$  36 ve PN yaş  $\leq$  6 saat
  - AKG pH  $\leq$  7.00 / BE  $\leq$  -16 mmol/L
  - 10. dk. Apgar skoru  $<$  5 canlandırma devamı
  - Orta veya ağır ensefalopati bulguları
- pH veya BE değeri uygun (-)  $\rightarrow$  + 2 bulgu  
(Apgar skoru  $\downarrow$  ve ensefalopati bulgusu)



**NIH Public Access**

**Author Manuscript**

*Curr Treat Options Neurol.* Author manuscript; available in PMC 2013 December 01.

Published in final edited form as:

*Curr Treat Options Neurol.* 2012 December ; 14(6): 608–619. doi:10.1007/s11940-012-0200-y.

## **Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy**

**Seetha Shankaran, MD**

- **Ölüm ve IQ skoru < 70 kombine sonuç**
  - Kontrol: % 62, hipotermi: % 47
- **Ölüm**
  - Kontrol: % 48, hipotermi: % 28
- **Ciddi nörolojik sorun**
  - Kontrol: % 60, hipotermi: % 41



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## **Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy (Review)**

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG

- **Orta- ağır HIE'de etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir**



# Hipoterminin yan etkileri



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

eri  
zukluđu

## Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy (Review)

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG

- Bradkardi (Soğuk diürezisi)
- Trombositopeni



**YENİ  
TEDAVİLER**

## Ca Kanal blokörleri

- Flunarizine
- Nimodipine

## Melatonin

- Antioksidan etki

## Xenon

- N-metil-D-aspartat reseptörlerinin nöronal apoptozunu önler

## Eritropoetin

- Direkt nörotropik etki
- Glutamat toksisitesine yatkınlığın azaltılması
- Antiapoptotik faktörlerin salınımı
- İnflamasyonun azaltılması
- NO zedelenmesinin azaltılması
- Direkt antioksidan etki

## **Glutamat salınımının inhibisyonu**

- Baklofen
- Adenozin
- Adenozin agonistleri

## **Antiinflamatuvar**

- Allopurinol
- IL1 blokörü
- TNF alfa blokörü

## **Kaspaz inhibitörleri**

## **NMDA reseptör blokörleri**

- Magnezyum
- Phencyclidine
- Dekstrometorfan
- Ketamin
- MK-801

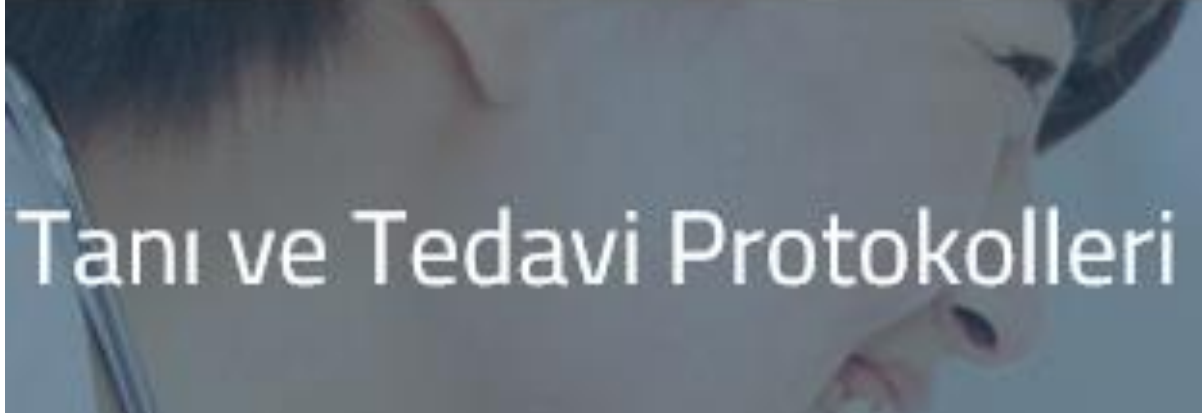
## **NOS inhibitör**

- Nitroarginin

## **Kök hücre transplantasyonu**



TÜRK NEONATOLOJİ  
DERNEĞİ



# NEONATAL ENSEFALOPATİ TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Hazırlayanlar

Prof Dr Mete AKISÜ

Prof Dr Abdullah KUMRAL

Doç Dr F. Emre CANPOLAT

Doğum odasında asfiksi şüphesi olan bebek

Resusitasyon kurallarını uygula

Kan gazı al değerlendir

Tanı kriterleri uygun: Apgar düşük  $pH < 7.0$ ,  
BE: -16

Tanı kriterleri uygun değil  
konsültan ile görüş

aEEG izlemine başla

Hipotermiye başla

Yakın vital bulgu

Kranial USG erken  
dönemde yapılabilir

Klinik skorlama Sarnat&Sarnat  
Thompson

Bradikardi,  
hipotansiyon,  
trombositopeni

Nöbeti varsa nöbet  
tedavisi

Hematolojik ve biyokimyasal değerlere bak

72 saat hipotermide izle

Vücut ısısını yakın takip et  
rektal ısı  $33-34^{\circ}\text{C}$  olmalı  
Isıtma sırasında  $0.5-1^{\circ}\text{C}/\text{saatten}$   
daha hızlı ısıtma

İleri solunum desteği,  
iNO, surfaktan, HFO  
ve gerekli ileri destek  
tedaviler ve  
yöntemler