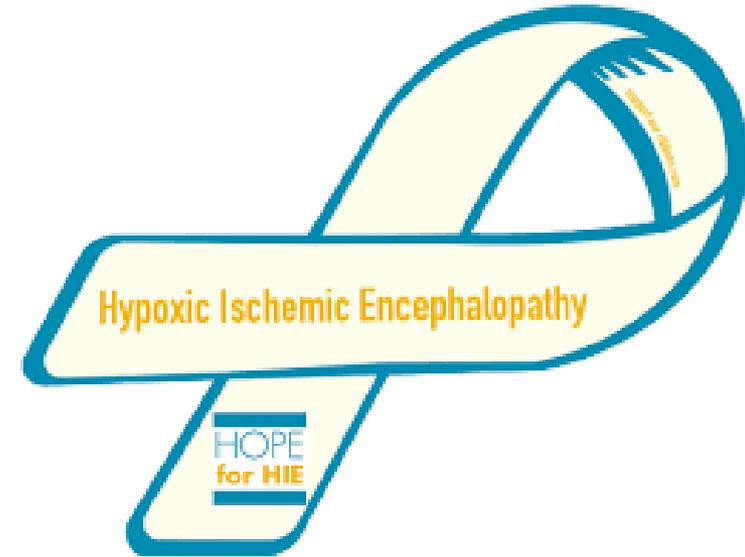


# NEONATAL ENSEFALOPATİ (HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ-HİE) ETİYOLOJİ VE TEDAVİ KILAVUZLARI

Dr F.Emre CANPOLAT  
SBÜ Zekai Tahir Burak SUAM  
Neonatoloji Kliniği  
Ankara





TÜRK  
PEDIATRİ ARSİM  
TURKISH ARCHIVES of PEDIATRICS



# Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan ensefalopati rehberi

Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy

Mete Akisu<sup>1</sup>, Abdullah Kumral<sup>2</sup>, Fuat Emre Canpolat<sup>3</sup>

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

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

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

# Sunum Planı

- Tanım
- Epidemiyoloji
- Etiyoloji,
- Görüntüleme/belirteçler
- Tanı
- Tedaviler, hipotermi, adjuvan tedaviler
- Sonuç ve öneriler

# 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.

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.



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

# Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition

*Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists'  
Task Force on Neonatal Encephalopathy*

Neonatal encephalopathy is a clinically defined syndrome of disturbed neurologic function in the earliest days of life in an infant born at or beyond 35 weeks of gestation, manifested by a subnormal level of consciousness or seizures, and often accompanied by difficulty with initiating and maintaining respiration and depression of tone and reflexes.

This expanded clinical definition must be put into use based on measures that can be reliably and accurately implemented by trained staff. The first mandatory step in an assessment of neonatal encephalopathy is to confirm whether a specific infant meets the case definition.

# Epidemiyoloji

İnsidansı tanımlanan duruma göre değişiklik göstermekle birlikte farklı serilerde 1000 canlı doğumda 2-9 arasında görölmektedir (2). Tanımların yerleşmesinden sonra bakılan neonatal ensefalopati sıklığı bir çalışmada 1000 canlı doğumda 3 görülürken, hipoksik iskemik ensefalopati 1.5 oranında görölmektedir

# Patofizyoloji

Perinatal asfiksinin patofizyolojisinde primer olay, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasıdır. Bunun sonucunda oksijen ve karbondioksit değişimi bozulmakta ve arteryel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir

# Etiyoloji

Neonatal ensefalopati (NE) çok çeşitli sebeplerle oluşabilir; doğum asfiksisi ve neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) bunların çoğundan (yarısından) 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

# Etiyoloji

## Review



OPEN ACCESS

## Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update

Kathryn Martinello,<sup>1</sup> Anthony R Hart,<sup>2</sup> Sufin Yap,<sup>3</sup> Subhabrata Mitra,<sup>1</sup> Nicola J Robertson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neonatology, Institute for Women's Health, University College London, UK

<sup>2</sup>Department of Neonatal and Paediatric Neurology, Sheffield Children's Hospital NHS Foundation Trust, Sheffield, UK

<sup>3</sup>Department of Inherited Metabolic Diseases, Sheffield Children's Hospital NHS Foundation Trust, Sheffield, UK

**Correspondence to**  
Professor Nicola J Robertson,  
Institute for Women's Health,  
University College London, 74  
Huntley Street, London WC1E  
6AU, UK; n.robertson@ucl.ac.uk

Received 9 December 2016  
Accepted 15 February 2017  
Published Online First  
6 April 2017

### ABSTRACT

This review discusses an approach to determining the cause of neonatal encephalopathy, as well as current evidence on resuscitation and subsequent management of hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE).

Encephalopathy in neonates can be due to varied aetiologies in addition to hypoxic-ischaemia. A combination of careful history, examination and the judicious use of investigations can help determine the cause. Over the last 7 years, infants with moderate to severe HIE have benefited from the introduction of routine therapeutic hypothermia; the number needed to treat for an additional beneficial outcome is 7 (95% CI 5 to 10). More recent research has focused on optimal resuscitation practices for babies with cardiorespiratory depression, such as delayed cord clamping after establishment of ventilation and resuscitation in air. Around a quarter of infants with asystole at 10 min after birth who are subsequently cooled have normal

definite aetiological diagnosis is known, and hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE) where clear diagnosis of hypoxia-ischaemia is known to have led to the neonate's clinical state.

### DETERMINING THE AETIOLOGY OF NE

The initial stages of managing NE will be the same for most babies, with good resuscitation and supportive management. However, as the picture evolves and investigations return, clinicians should consider the aetiology of NE as this could lead to specific treatments, aid with prognosis and recurrence risk counselling, and assist with the evaluation of medicolegal implications.

The other aetiologies to consider include:

- ▶ Acquired conditions, such as congenital infection, meningitis, haemorrhage, ischaemic or haemorrhagic stroke
- ▶ Genetic syndromes or isolated gene conditions

# Etiyoloji

- Gebelik /doğum öyküsü
- NST bozukluğu
- Antepartum kanama
- Plasenta previa
- Kord prolapsı

# Etiyoloji

- Fetal büyüme
- Fetal anomaliler
- Çoğul gebelik
- Enfeksiyonlar
- Maternal hipertansiyon
- Pre-eklampsi
- HELLP- LCHAD Eksikliği

# Etiyoloji

- Maternal hipotansiyon
- Maternal ilaç kullanımı
- Kokain, bağımlılık yapan maddeler
- Viral enfeksiyonlar
- Diabet
- Travma
- Maternal kanama

# Etiyoloji

- Geçmiř ykw
- Tekrarlayan dřwk, gebelik kaybı neonatal lwm
- Diabet, fetal trombotik vaskwlopati
- DVT, trombofili
- Arteriyel iskemik stroke
- ğrenme gwçlwğw ,myopati
- CP ykwsw COL4A1
- Sertlik, ywz ifadesi vs. Myotonik hastalıklar
- Otoimmün hastalıklar deri bulgular, gwz bwbrek tutulumu, kalp bloėu vs
- Distal gwçswwzlwkw nwropati

# Etiyoloji

- **Neonatal ensefalopati birçok nedene bağlı olabilir**
  - IUGR
  - Maternal tiroid hastalıkları
  - Trombofili
  - Fetal inflamasyon, infeksiyon
  - **“HIE”**
- Ayırıcı tanı:
  - Detaylı perinatal öykü
  - Plasenta patolojisi (Mikrovilit)
  - Kapsamlı laboratuvar
  - Genetik and genomik araştırmalar

# Etiyoloji

Maternal	Plasental kord	<i>Neonatal</i>
DM	Ablasyo	<i>Havayolu</i>
HT	Fet-Mat kanama	<i>Nörolojik boz.</i>
Preeklampsi	Kord basısı	<i>Ağır kalp hast</i>
Hipotan, şok	Enfeks, enflamas	<i>Akciğer hastalığı</i>
Uterin rüptür	Kord insers. Pat.	<i>Kan kaybı</i>
Ağır anemi	Tromboz	<i>Enfeksiyon</i>
Enfeksiyon	Plasenta diğer p.	<i>İlaç etkileri</i>

Clin Perinatol 43 (2016) 409–422

# Etiyoloji-Fizik Muayene

## Box 2 Features on examination suggestive of metabolic aetiology<sup>2</sup>

### *Dysmorphia*

- ▶ Large fontanelle
- ▶ Large, prominent forehead
- ▶ Hypertelorism
- ▶ Mid-face hypoplasia
- ▶ Epicanthic folds
- ▶ Flat nasal bridge
- ▶ Long philtrum
- ▶ Unusual nose, upturned/flared alae nasi
- ▶ Ear abnormalities, including low set and external abnormalities to pinna
- ▶ Genital abnormalities
- ▶ Limb shortening
- ▶ Clinodactyly/syndactyly
- ▶ Abnormal feet, such as rocker-bottom
- ▶ Abnormal, inverted nipples
- ▶ Abnormal fat pads

### *Head size*

- ▶ Microcephaly
- ▶ Macrocephaly

### *Liver involvement*

- ▶ Hepatomegaly
- ▶ Jaundice

### *Cardiac*

- ▶ Failure/cardiomyopathy
- ▶ Abnormal ECG

### *Eye abnormalities*

- ▶ Cataracts
- ▶ Retinitis pigmentosa (noted on ophthalmology review)
- ▶ Cherry red spots
- ▶ Optic atrophy
- ▶ Lens dislocation

### *Fetal hydrops*

## Dismorfi

Geniş fontanel

Geniş belirgin frontal bölge

Hipertelorizm

Orta yüz hipoplazisi

Epikantal fold

Düz nazal köprü

Uzun filtrum

Burun deliklerinde anormallik

Kulak anormallikleri

Genital Anormallikler

Kısa ekstremiteler

Klinodaktili-sindaktili

Rocker bottom feet

Inverted nipple

Anormal yağ pedleri

Mikrosefali

Makrosefali

# Etiyoloji-Fizik Muayene

## Box 2 Features on examination suggestive of metabolic aetiology<sup>2</sup>

### *Dysmorphia*

- ▶ Large fontanelle
- ▶ Large, prominent forehead
- ▶ Hypertelorism
- ▶ Mid-face hypoplasia
- ▶ Epicanthic folds
- ▶ Flat nasal bridge
- ▶ Long philtrum
- ▶ Unusual nose, upturned/flared alae nasi
- ▶ Ear abnormalities, including low set and external abnormalities to pinna
- ▶ Genital abnormalities
- ▶ Limb shortening
- ▶ Clinodactyly/syndactyly
- ▶ Abnormal feet, such as rocker-bottom
- ▶ Abnormal, inverted nipples
- ▶ Abnormal fat pads

### *Head size*

- ▶ Microcephaly
- ▶ Macrocephaly

### *Liver involvement*

- ▶ Hepatomegaly
- ▶ Jaundice

### *Cardiac*

- ▶ Failure/cardiomyopathy
- ▶ Abnormal ECG

### *Eye abnormalities*

- ▶ Cataracts
- ▶ Retinitis pigmentosa (noted on ophthalmology review)
- ▶ Cherry red spots
- ▶ Optic atrophy
- ▶ Lens dislocation

### *Fetal hydrops*

Hepatomegali

Sarılık

Kardiyak yetmezlik,

kardiyomyopati

Anormal EKG

Katarakt

Retinit (pigmentoza)

Cherry red spots

Optik atrofi

Lens dislokasyonu

Hidrops

# Doğum odasında yaklaşım

Etkin resusitasyon

Hiperoksiden kaçınmak

Oksijen hava karıştıracı ve nabız oksimetre

Hipoglisemi ve hipertermiden kaçınmak

Hacim genişleticilere dikkat

Korddan örnek alma

# Erken dönemde yapılacak tetkikler

**Table 1** Early investigations to assess neonatal encephalopathy

First line investigations	Comment
Full blood count	May suggest infection, haemorrhage, thrombocytopenia.
Clotting	Clotting disorders may be seen in HIE and sepsis, but should also lead the clinician to think about anaemia secondary to inherited coagulation disorders and intracranial haemorrhage.
Direct Coombs test	Evidence of haemolysis.
Liver function test	May be abnormal in HIE but is usually transient unless a severe insult to the liver has occurred. Abnormal liver function tests can be a feature of bilirubin encephalopathy, metabolic conditions, congenital infections, and acute sepsis with bacteria and viruses, including herpes simplex virus.
Urea and electrolytes	May be impaired if the kidneys have had an ischaemic insult but usually improves, unless severe ischaemic injury has occurred. May also be impaired in congenital abnormalities of the kidneys, metabolic conditions.
Whole blood glucose (rather than serum glucose as the latter is around 15% higher than whole blood)	Hypoglycaemia may be seen following HIE, but is usually correctable with appropriate treatment. Persistently low glucose requires further evaluation.
Blood lactate	Lactate is often measured on the blood gas, and may increase rapidly to high levels following HIE, but usually falls within days and returns to normal. A persistently high lactate should trigger further investigations.
Neurophysiology	Amplitude integrated EEG (aEEG) using a cerebral function monitor and/or serial standard EEGs to identify seizures and monitor recovery of encephalopathy. Will also help diagnose neonatal epilepsy syndromes.
<i>Second line investigations to consider ordering which are available quickly (if concerned this is not typical HIE)</i>	
Urinary ketones	Urinary ketones, when present, in a neonate indicate the use of intermediary pathways of metabolism and are almost pathognomonic of the presence of a metabolic disorder.
Ammonia	In very sick neonates, ammonia, up to about 110 $\mu\text{mol/L}$ may be present. Very high levels (>200 $\mu\text{mol/L}$ ) usually indicate a metabolic cause, for example, urea cycle defect and warrants further investigations.

HIE, hypoxic-ischaemic encephalopathy.

# Patofizyolojik tanımlama: Uzamış hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olan bozulmuş gaz değişimi

- **ASFİKSİ**
  - Asidoz
  - Düşük APGAR skoru (5. dk)
  - Erken nörolojik bulgular
  - Çoklu organ yetmezliği

# Klinik Prezantasyon

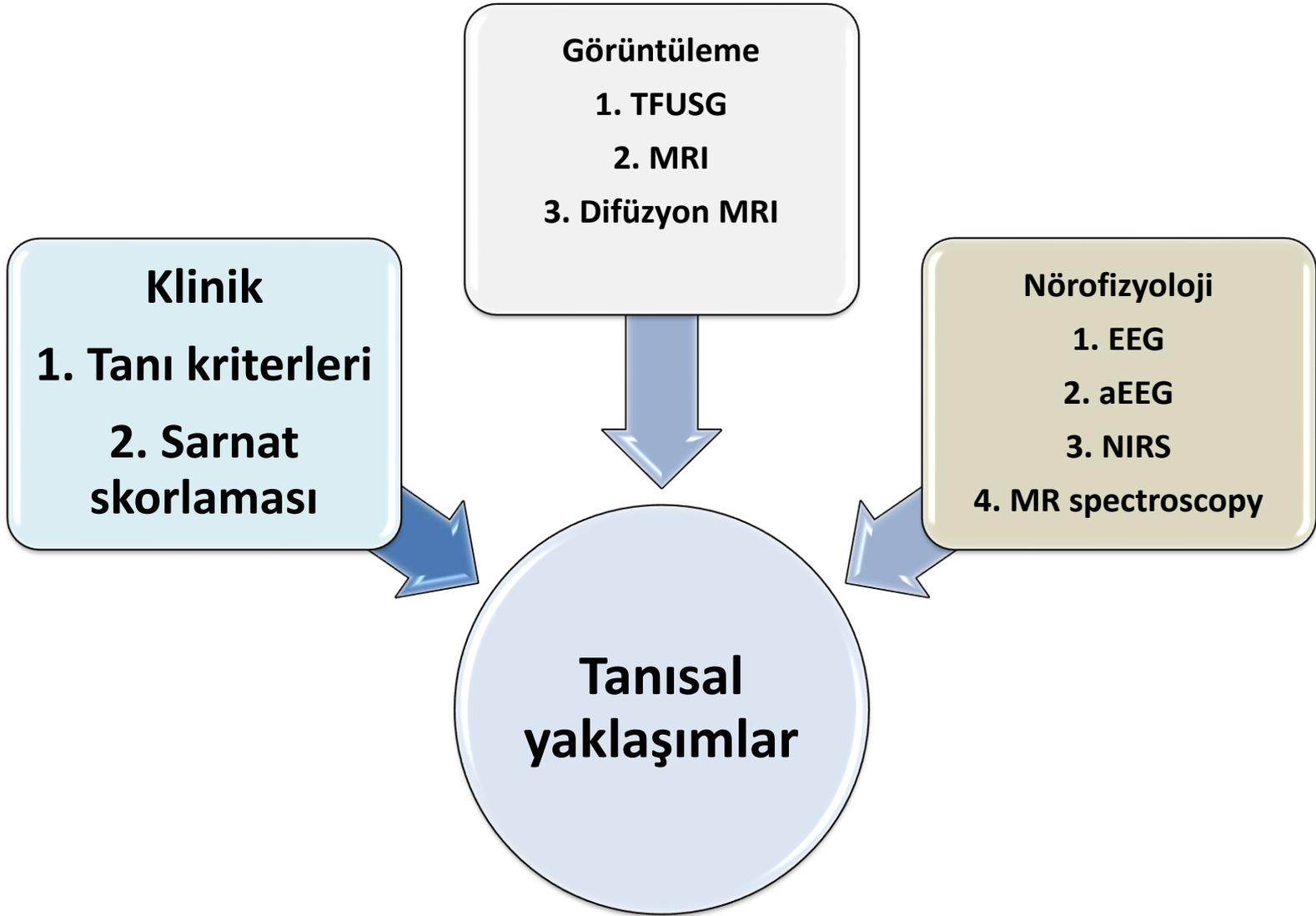
- Ensefalopatik olan yenidoğanda:
- Anormal bilinç durumu; hiperalert, huzursuzluk, letarji spontan hareketleri azalmıştır
- Solunum ve beslenme sorunları
- Bebeğin tonusu ve postürü bozuktur,
- Primitif refleksleri kaybolmuş olabilir.
- Doğum salonunda sıklıkla Apgar skoru düşüktür
- Güçsüz bir ağlaması olabilir veya hiç ağlamamış olabilir.

# Klinik Prezantasyon

- Hekim tarafından resüsite edilmemiş
- Apgar değerlendirmesi yanlış veya yapılmamış veya dakikalar sonra yapılmış
- Genelde normal doğum ve uzun sürmüş
- Doğum salonunda etkin olmayan ve kaydı olmayan resusitasyon
- Saatler sonra farklı semptomlar hipoglisemi emmeme,
- Ani kötüleşme

# Sarnat & Sarnat sınıflaması

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



# Tanı

- Aşağıdaki bulguların/akut olayların eşlik etmesi.
- Apgar skoru 5. ve 10. Dakikada  $<5$  olması,
- Fetal umbilikal kan gazında  $\text{pH} < 7.00$  veya  $\text{BE} < -12$  mmol/L,
- MRI veya MRS'da HIE ile uyumlu beyin hasarının görülmesi,
- Çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması.

# Tanısal nöro-görüntüleme

Difüzyon MRI, MR spektroskopisi

Yatak başı, tekrarlanabilir, ucuz, doppler şansı

MRI

USG

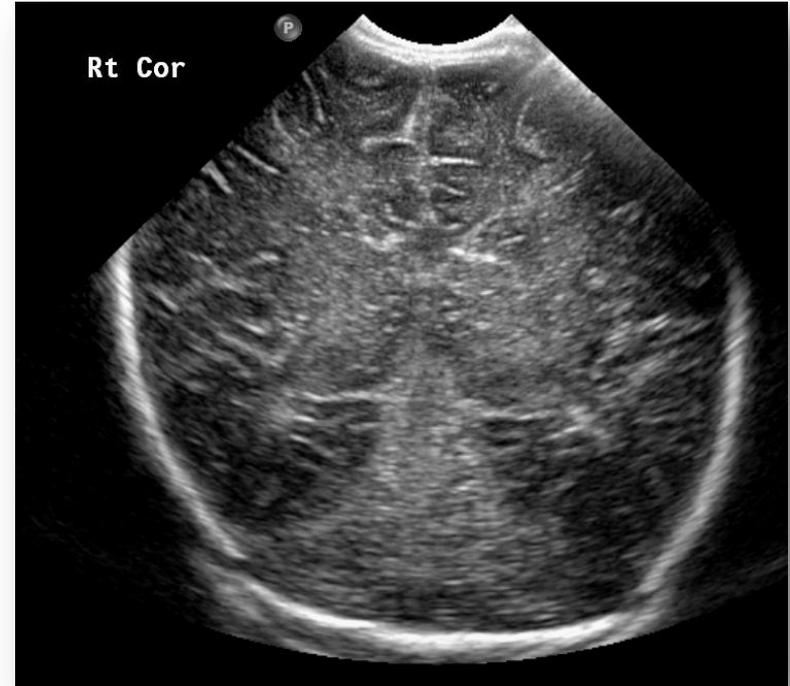
aEEG

Near infra-red  
spectroscopy

aEEG and NIRS,  
beyin fonksiyon monitörizasyonu açısından YYBÜ'lerde hızla  
kullanımı artmıştır

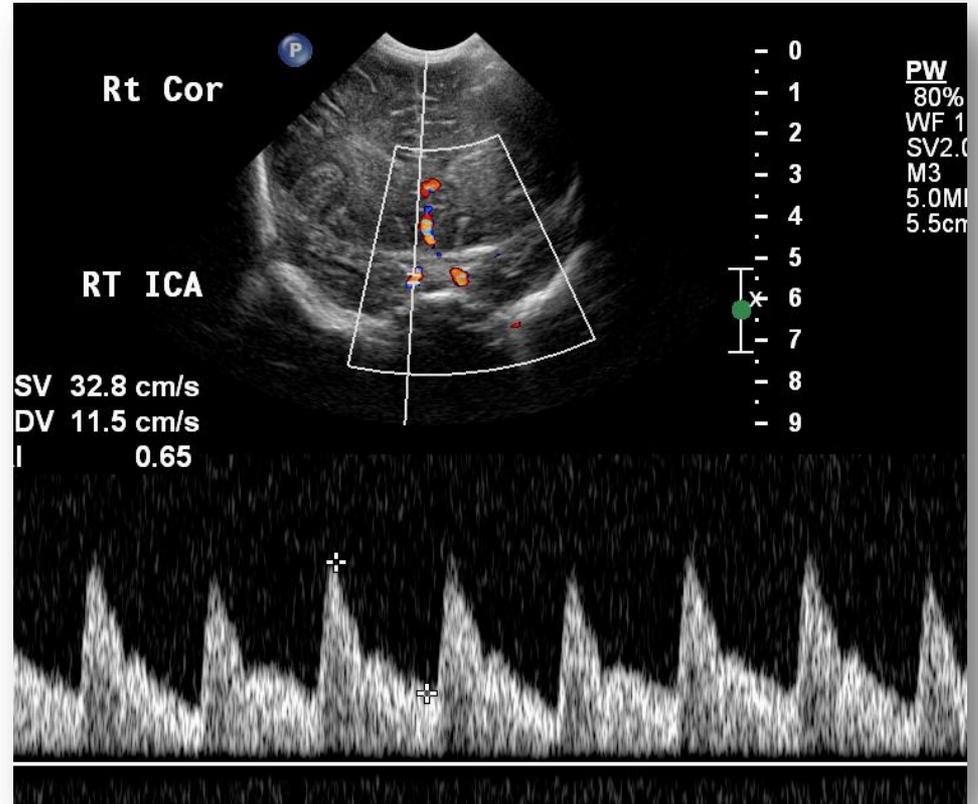
# Transfontanel USG

- Gri-beyaz cevher sınırında belirsizlik
- İnce yarık şekilli ventriküller
- Bazal gangliyon seviyesinde ekojenite artışı
- Serebral ödem/hipoksik hasar

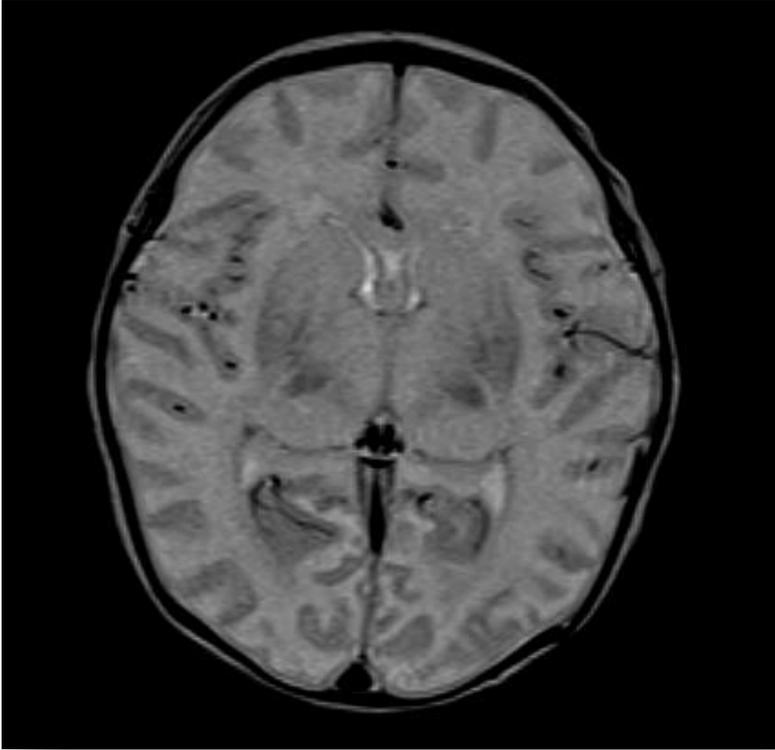


# Doppler USG

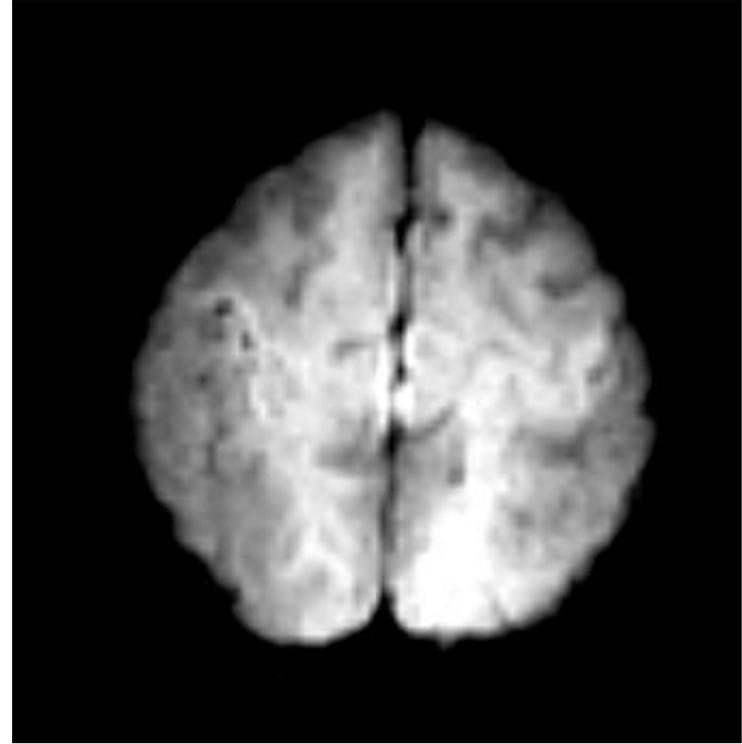
- Rezistivite indeksi
- $>0.65$ : serebral ödem olasılığı



MR



DWMR



Tutulum alanı, ayırıcı tanı ve ailelerin en merak ettikleri konu olan prognoz açısından önemli

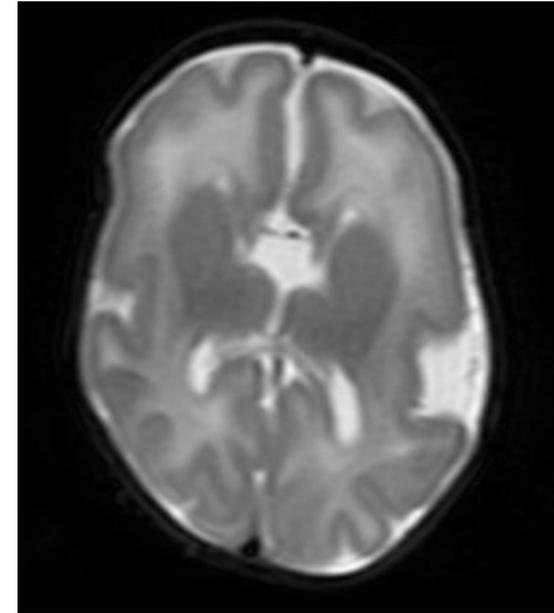
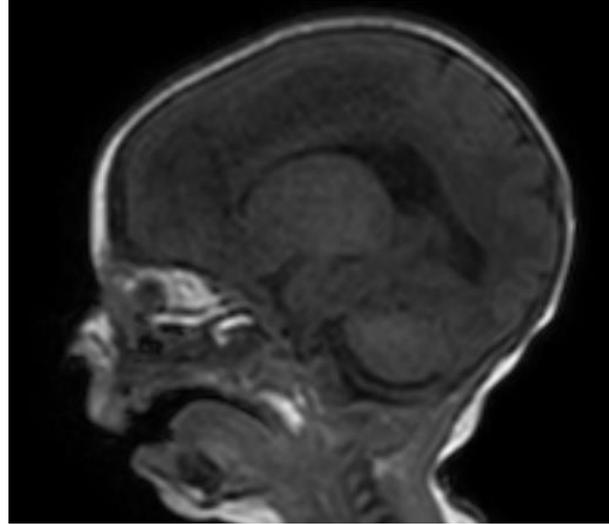
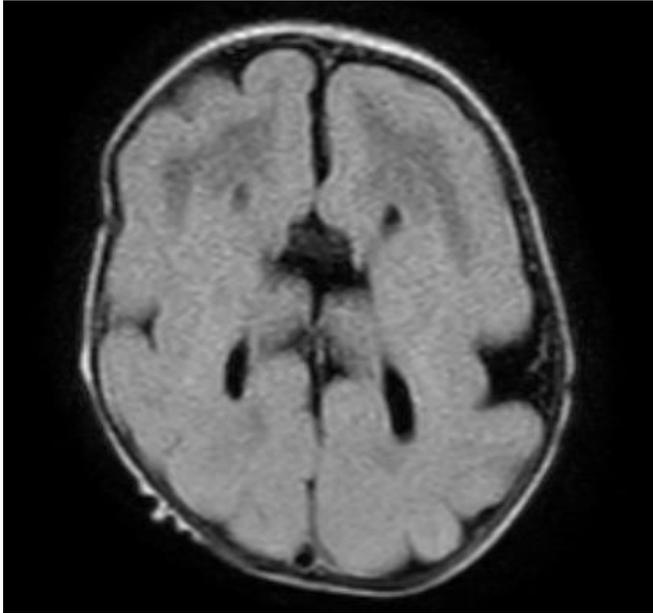
T1/T2 sekanslarda belirginleşme 3. günde, DWMR'de 3-5. günlerde;  
DWMR da 7. günden sonra etki kaybolur

**İdeali 3-5. günde çekmek**

# Örnek Vaka

- 37 hafta doğumda resusitasyon Apgar 5' <5
- Kord pH<6.9
- BE: -17
- Hipotonik
  - Hipotermi tedavisi başlandı
- Görüntüleme USG'de non-spesifik bazı bulgular
- İlk gelişte yapılan aEEG orta ağır anormal
- MRG 5. gün yapıldı

37.3 hafta, NE, hipotermi, MRG

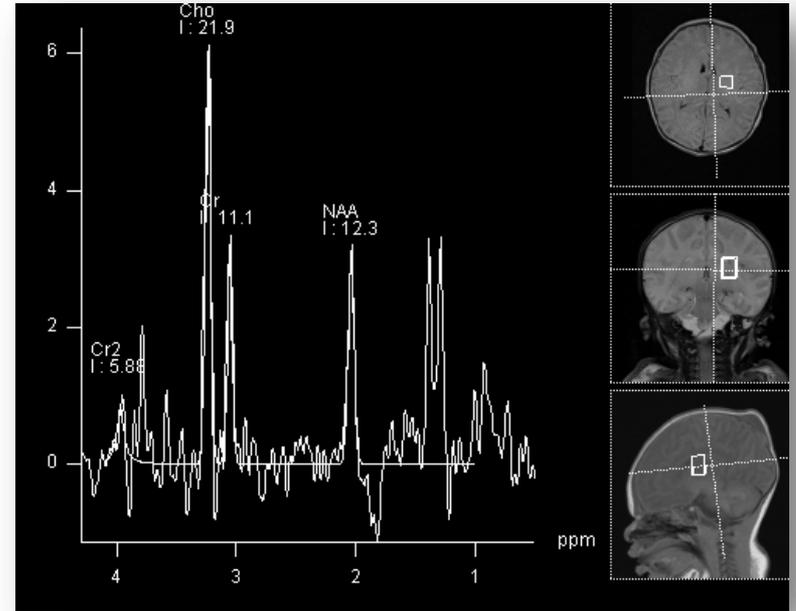


Agiri, pakigri, SSS migrasyon ve  
matürasyon anomalisi

# Nörofizyolojik metodlar

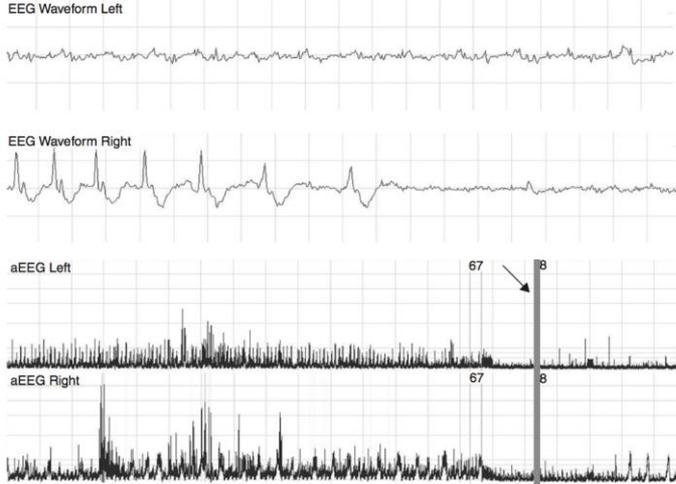
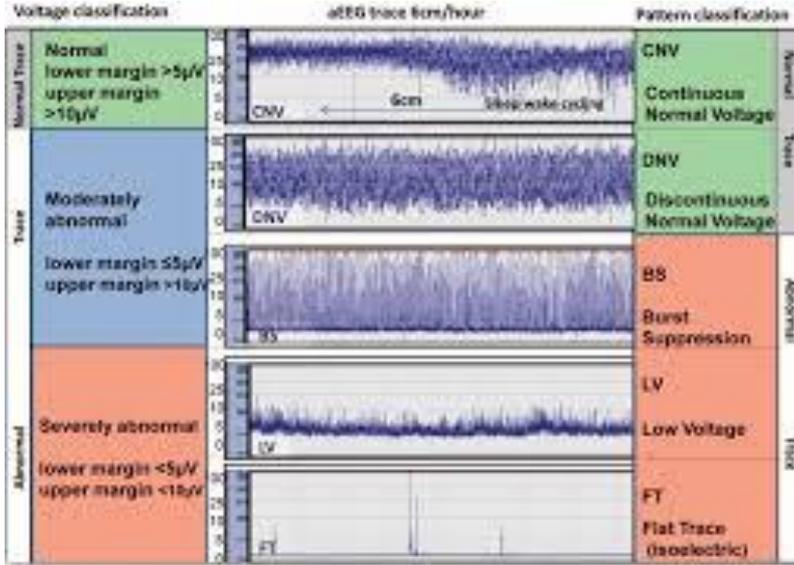
## MR spektroskopisi

- İskemi sonrası biriken metabolitler: laktik asit, normalde en sık kolin ve N-asetil aspartat
- Bazal gangliyon seviyesinde 'çift pik' laktat birikimi
- Laktat/N-asetil aspartat oranının prediktif değeri yüksek
- Hipotermi tedavisi ile laktat düzeyinde düşme gözlenir



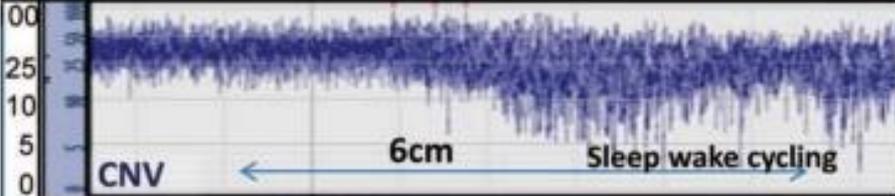
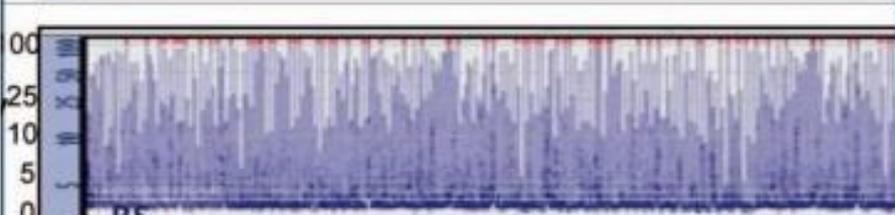
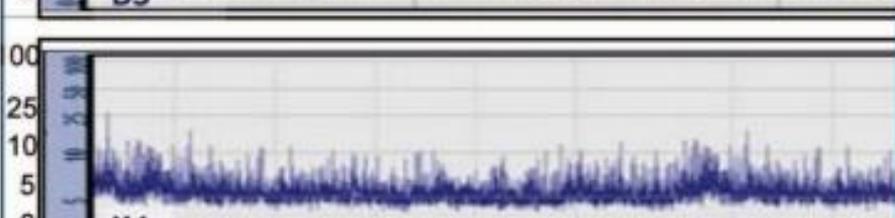
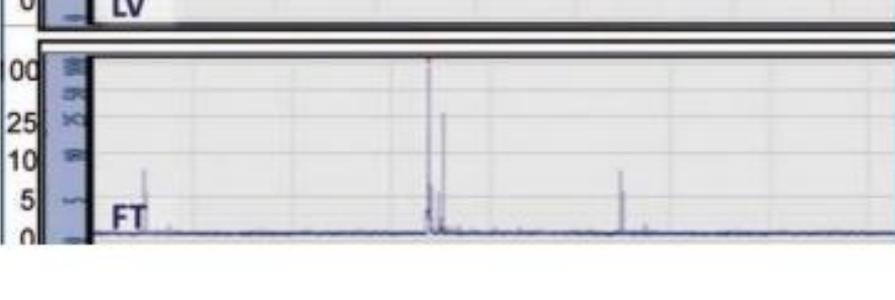
# Nörofizyolojik metodlar

## EEG aEEG



From Thomas M, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics. 2013 Jul; 132(1):11-6. PMID 236367 Reprinted with permission of The American Academy of Pediatrics.

Tek kanal (3 prob) veya çift kanal (5 prob)  
Hipotermi normal traseyi etkilemiyor, ilaçlar etkiler  
**aEEG ne kadar erken normalleşirse prognoz o kadar iyi**  
**TH sonrası 24 saatte düzelme yoksa prognoz kötü**  
**Uyku-uyanıklık siklusu ilk 72 saatte dönerse prognoz daha iyi**

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

## En önemli çalışmaların tanı kriterleri ve hipotermi endikasyonlarına göre

- Gebelik yaşı  $\geq 36$  ve  $\leq 6$  saatten küçük bebekler
- Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan  $\text{pH} \leq 7.00$  veya  $\text{BE} \leq -16$  mmol/L olması,
- 10. dakika Apgar skoru  $< 5$  veya devam eden resusitasyon ihtiyacı,
- Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması.

# En önemli çalışmaların tanı kriterleri ve hipotermi endikasyonlarına göre

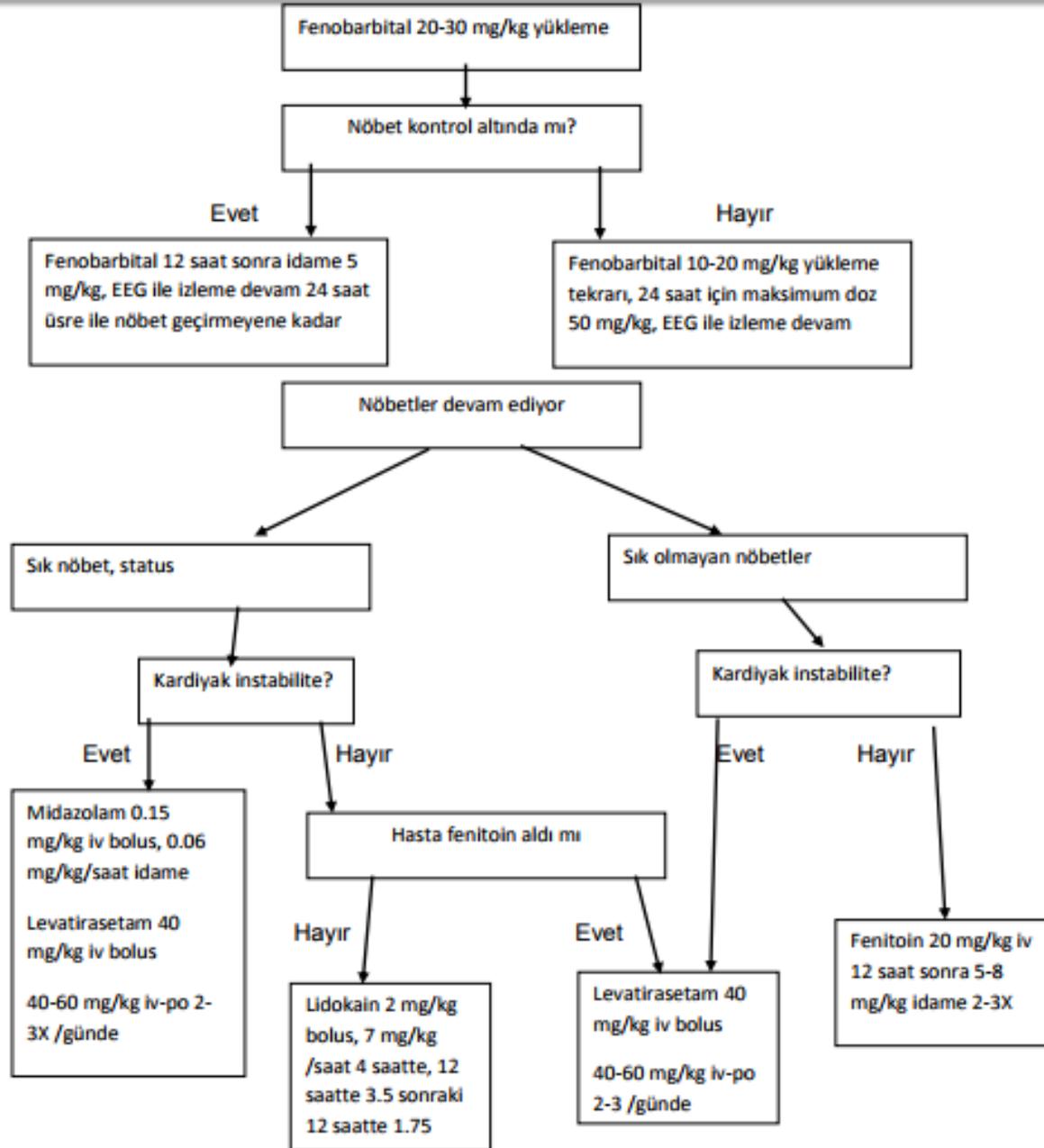
- Bazı çalışmalar aEEG bulgularını da eklemektedir. Hipotermi tedavisi uygulayan bir merkez aEEG kullanmalıdır çünkü hem tanısal anlamda hem de takipte gereklidir.
- pH veya BE değeri uygun olmayan bebeklere ek iki bulgusu (**Apgar skorunun düşük olması ve ensefalopati bulgusunun olması**) pozitif olduğunda tedavi başlanması uygundur (7).
- 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.

[Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. Pediatrics 2014; 133:1146.](#)

# Tedavi

- Destek tedavileri
- Yakın takip ve sistemlere göre/soruna yönelik yaklaşımlar
- Hipotermi
- Adjuvan tedaviler
- Tedavilerin hipotermi tarafından etkilenmesi

# Nöbetlerin yönetimi



# Nörolojik m. Amiel-Tison

- 1. Mild: abnormalities of tone and excitability but no central nervous system depression and no seizure.
- 2. Moderate: abnormalities of tone with signs of central nervous system depression (poor interaction, hypoactivity, hyporeflexia) and up to two isolated seizures.
- 3. Severe: repeated seizures (lasting more than 30 minutes) associated with overt central nervous system depression from lethargy to coma.

# HiE'de tek kanıtlanmış tedavi seçeneği hipotermidir

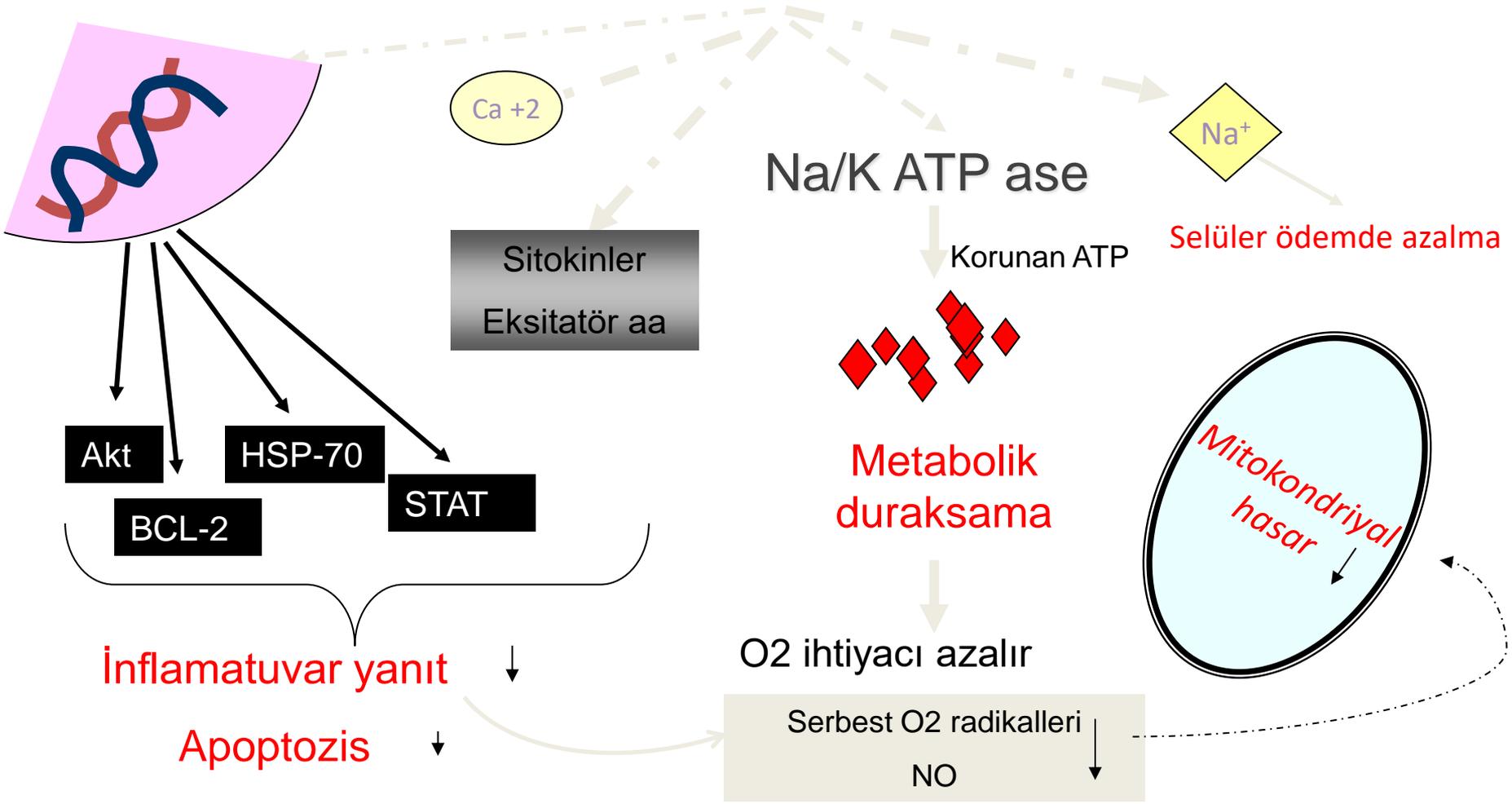
N.J. Robertson et al. / Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 15 (2010) 276–286

N.J. Robertson et al. / Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 15 (2010) 276–286



# HiE'de tek kanıtlanmış tedavi seçeneği hipotermidir

# Hipotermi



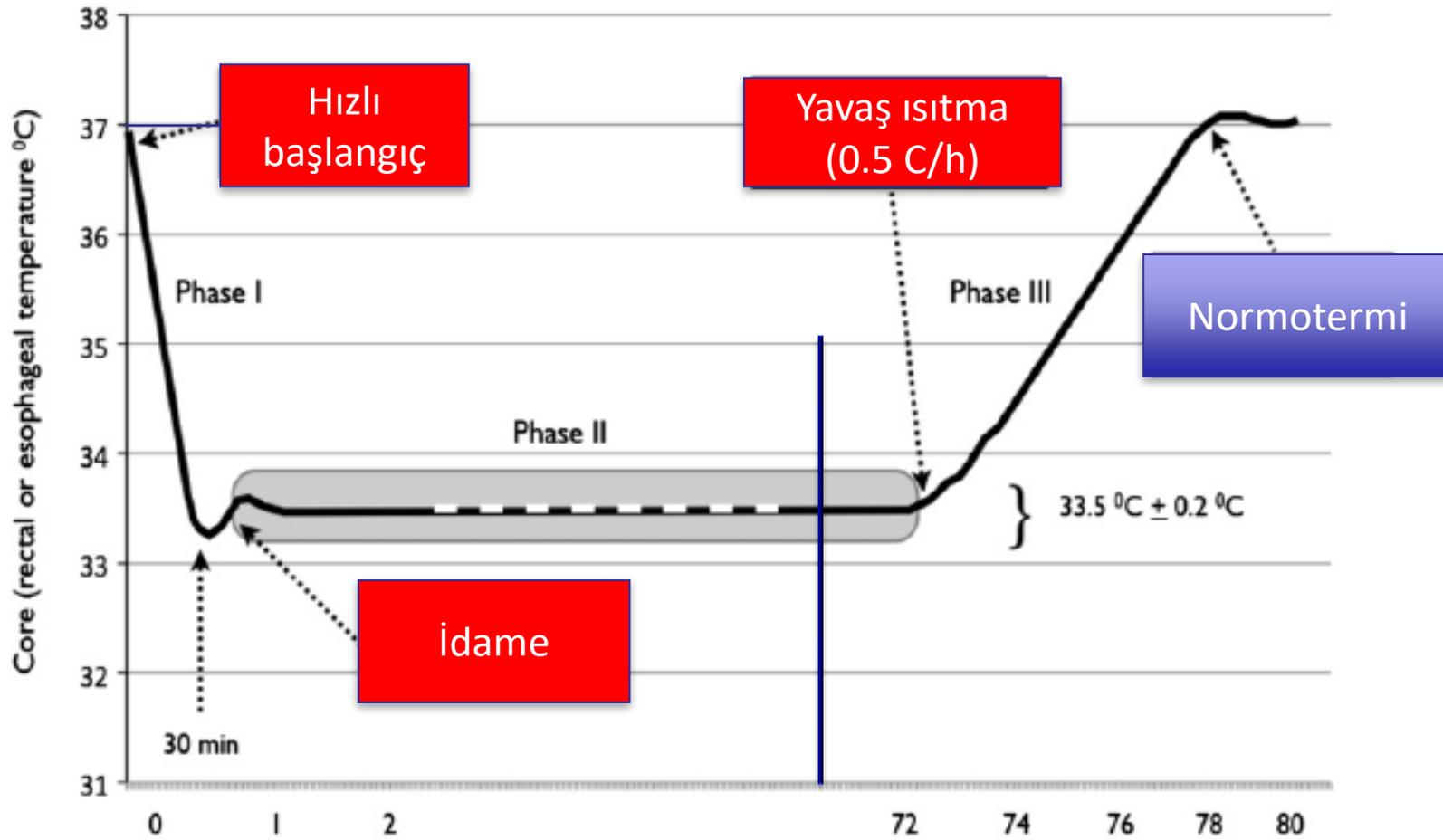
# Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy.

## Cochrane 2013

- 11 RCT, 1505 orta/ağır ensefalopati
- Tedavi ile 18. ay majör nörögelişimsel sekel ve mortalitede belirgin azalma (**RR 0.75** (95% CI 0.68 to 0.83); (NNTB) 7 (95% CI 5 to 10)
- Tedavi ile mortalitede belirgin azalma (**RR 0.75** (95% CI 0.64 to 0.88), ; NNTB 11 (95% CI 8 to 25) ve yaşıyanlarda nörögelişimsel sekelde azalma (**RR 0.77** (95% CI 0.63 to 0.94); NNTB 8 (95% CI 5 to 14).
- Ciddi yan etki olarak sinüs bradikardisi ve trombositopeni

### **GÖRÜŞ:**

- Hipotermi geç preterm ve term bebeklerde orta/ciddi HİE varlığında 6 saatten önce başlanmalıdır.
- Uygun soğutma tekniği, hasta seğim kriterlerinin geliştirilmesi, soğutma süresi konusundaki çalışmalar müdahaleyi daha da netleştirmemize yardımcı olacaktır.



**Güncel hipotermi protokolümüz tedavinin ilk 6 saate başlanmasını,  $34.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  de tutmayı ve tedaviyi 72 saat sürdürmeyi öneriyor.**

# Ne zaman soğutmalı?

- ❖ Preklinik çalışmalar hipoterminin latent fazda başlanması gerektiğini ortaya koyuyor, ideali muhtemel en iyi nöroprotektif etkiyi sağlamak adına iskemi sonrası ilk 3 saatte başlanması
- ❖ Latent fazın geç döneminde; iskemi sonrası 5.5 saatte başladığında nöron hücreleri yaşamı ve EEG'de düzelme kısmen gözlenebiliyor ve oligodentrositlerin yaşamında bir düzelme olmuyor.
- ❖ **Klinik çalışmalarda da ilk 3 saatte hipotermi başlanan olguların motor sonuçlarının 3-6 saat arasında başlanarlardan daha iyi olduğunu gösteriyor.**
- ❖ Ancak, RCT çalışmalarda hastaların sadece %12'sinde ilk 4 saatte hipotermi başlanmış gözüküyor.

*Neonatology* (2013) **104**:228–33.

# Tedavi süresi ve derinliđi ne olmalı?

- ❖ **Optimal rektal veya ösefagial ısı  $34 \pm 0.5$  °C'dir. Kılavuzda merkezi vücut ısı rektal ısı olarak kabul edilmiştir.**
- ❖ Deneysel çalışmada ilk 3 saatte başlanan serebral soğutma süresinin 3 günden 5 güne uzatılması EEG gücünde ek bir düzelme sağlamamış.
- ❖ Preklinik çalışmalara paralel; 72 saatlik 33.5°C hipotermi ile 120 saatlik daha derin 32°C hipotermiyi karşılaştıran RCT erken sonlandırıldı:
  - ❖ Uzun süre, daha düşük derece veya her ikisinin kombinasyonu hipotermi tedavisi neonatal dönemde ölüm riskini artırıyor
  - ❖ Isıtma sırasında nöbet olması durumunda 24 saat daha soğutmaya devam edilmelidir

# Tüm vücut mu soğutalım yoksa sadece baş soğutma mı?



# Hedef vücut ısısına ulaşmada, etkinlikte ve yan etkilerde fark yok

PEDIATRICS  
INTERNATIONAL



Pediatrics International (2016) 58, 27–33

doi: 10.1111/ped.12747

## Original Article

### Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling

Yalcın Celik,<sup>1</sup> Ayтуg Atıcı,<sup>1</sup> Selvi Gulası,<sup>1</sup> Cetin Okuyaz,<sup>2</sup> Khatuna Makharobidze<sup>2</sup> and Mehmet Ali Sungur<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Neonatology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mersin University, <sup>2</sup>Department of Pediatric Neurology, and <sup>3</sup>Department of Biostatistics, School of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey

**Abstract** **Background:** This study compared selective head cooling (SHC) and whole-body cooling (WBC) in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

**Methods:** We conducted a prospective randomized small-scale pilot study in newborns with HIE, born after >35 weeks of gestation. The patients were randomly assigned to receive SHC or WBC.

**Results:** The SHC group consisted of 17 patients, and the WBC group, 12 patients. There was no significant difference in adverse effects related to cooling therapy between the two groups. During the 12-month study period, seven patients in the SHC group and four in the WBC group died, but the difference was not significant ( $P = 0.667$ ). Among the patients alive at 12 months after treatment, six in the SHC group and four in the WBC group had severe disabilities; the difference was not significant ( $P = 0.671$ ). When the composite outcome of death or severe disability was evaluated, the difference between the SHC group (77%,  $n = 13$ ) and the WBC group (67%,  $n = 8$ ) was not significant ( $P = 0.562$ ). Moreover, the number of survivors without disability at 12 months after treatment did not differ significantly between the SHC group ( $n = 3$ ) and the WBC group ( $n = 4$ ;  $P = 0.614$ ).

**Conclusions:** There were no significant differences in adverse effects, 12-month neuro-motor development, or mortality rate between SHC and WBC in newborns with HIE, born after >35 weeks of gestation.

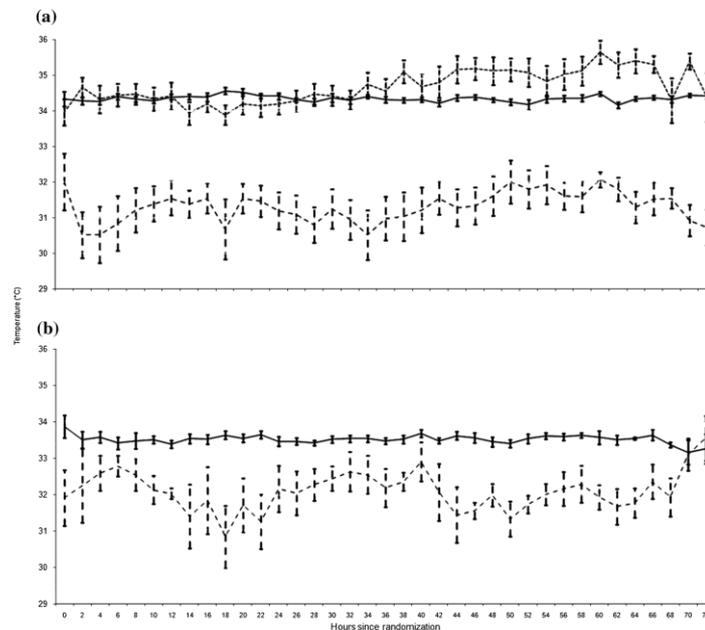
**Key words** hypoxic-ischemic encephalopathy, newborn, selective head cooling, whole-body cooling.

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a major cause of newborn mortality and disability worldwide.<sup>1–3</sup> The reported mortality rate among neonates with HIE is 10–60%, and 25% of those who survive have serious long-term neurodevelopmental problems.<sup>1</sup> Recently, lower mortality rates and more positive neurodevelopmental outcomes were reported in patients with moderate and severe HIE in response to therapeutic hypothermia (TH).<sup>6–11</sup> TH was administered either as selective head cooling (SHC) or as whole-body cooling (WBC).<sup>12</sup> In WBC, moderate hypothermia is the goal, and this is achieved by maintaining the rectal temperature at 33–34°C.<sup>13–15</sup> In SHC, cooling primarily of the head (especially the brain), is the goal, with a maintained rectal temperature 1°C higher than in WBC (34–35°C).<sup>16,17</sup> Although there are important differences between the techniques, it remains unknown if one is better than the other.<sup>18–20</sup> Multicenter, randomized, controlled studies containing a large number of patients are required in order to clearly determine whether there is a difference between the SHC and WBC methods. The present small-scale pilot study investigated potential differences between the two cooling methods.

#### Methods

This prospective randomized study was conducted at the newborn intensive care unit at the Mersin University School of Medicine, Mersin, Turkey between January 2010 and July 2011. The Mersin University School of Medicine Ethics Committee approved the study protocol, and the patients were allocated to one of two treatment groups following receipt of written informed consent from their parents. Sealed envelopes were used for randomization. Neonatologists and pediatricians working in the regional health-care centers that refer patients to this hospital attended a meeting in which they were briefed regarding the study protocol. During the transport of patients with the pre-diagnosis of HIE from other centers, the incubator was turned off and the axillary temperature was maintained at 34–35°C. The diagnosis of HIE was based on American College of Obstetricians and Gynecologists criteria,<sup>21</sup> and the severity of HIE was determined according to modified Sarnat staging.<sup>22</sup>

Patients that arrived at the center >6 h after birth, those with gestational age <36 weeks, and those with severe congenital anomalies or severe intrauterine growth retardation were excluded. Patients who did not meet the exclusion criteria and who were diagnosed with HIE and had a 10 min Apgar score ≤5, those who received positive pressure ventilation until 10 min after delivery, or those with pH <7.0 or base excess ≤–16 based on blood gas analysis within 1 h after birth, were evaluated further. Amplitude integrated electroencephalography (aEEG) records (Brainz; Natus Medical, San Carlos, CA, USA) were kept for at least 30 min if there were any finding(s) indicative of moderate



**Fig. 2** (a) selective head cooling group [Mean (—) rectal, (---) surface and (· · ·) scalp temperature] and (b) whole-body cooling group [Mean (—) rectal, and (---) surface temperature].

Correspondence: Yalcın Celik, MD, Neonatal Intensive Care Unit, Mersin University School of Medicine, Mersin 33343, Turkey. Email: dryalcincelik@gmail.com

Received 8 October 2014; revised 11 May 2015; accepted 9 June 2015.

© 2015 Japan Pediatric Society

# Hipotermi yan etkiler

Outcome	Number of studies / number of participants	Relative risk
Arrythmia	5 / 806	4.08 (1.55, 10.74)
Hypotension	8 / 1108	1.03 (0.93, 1.13)
Coagulopathy	7 / 1114	0.96 (0.80, 1.15)
Thrombocytopenia	4 / 638	1.28 (1.07, 1.52)
Seizure after enrolment	8 / 1102	0.96 (0.86, 1.06)
Renal failure	5 / 310	0.95 (0.53, 1.70)
Hepatic side effects	5 / 678	0.85 (0.69, 1.04)
Infection	7 / 544	0.86 (0.40, 1.88)
Pulmonary hypertension	5 / 636	1.36 (0.95, 1.96)

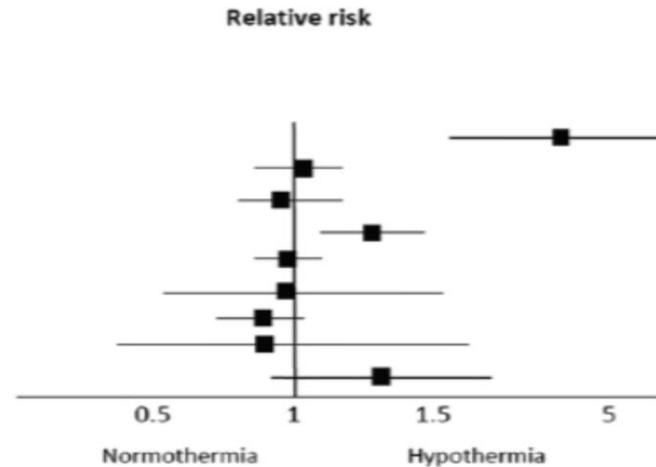
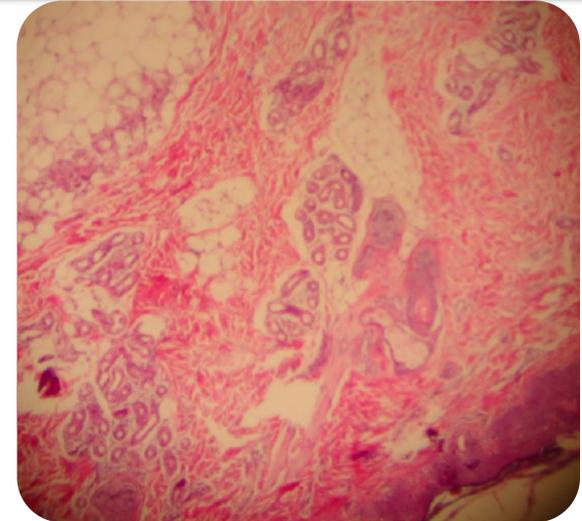


Fig. 4. Safety outcomes.



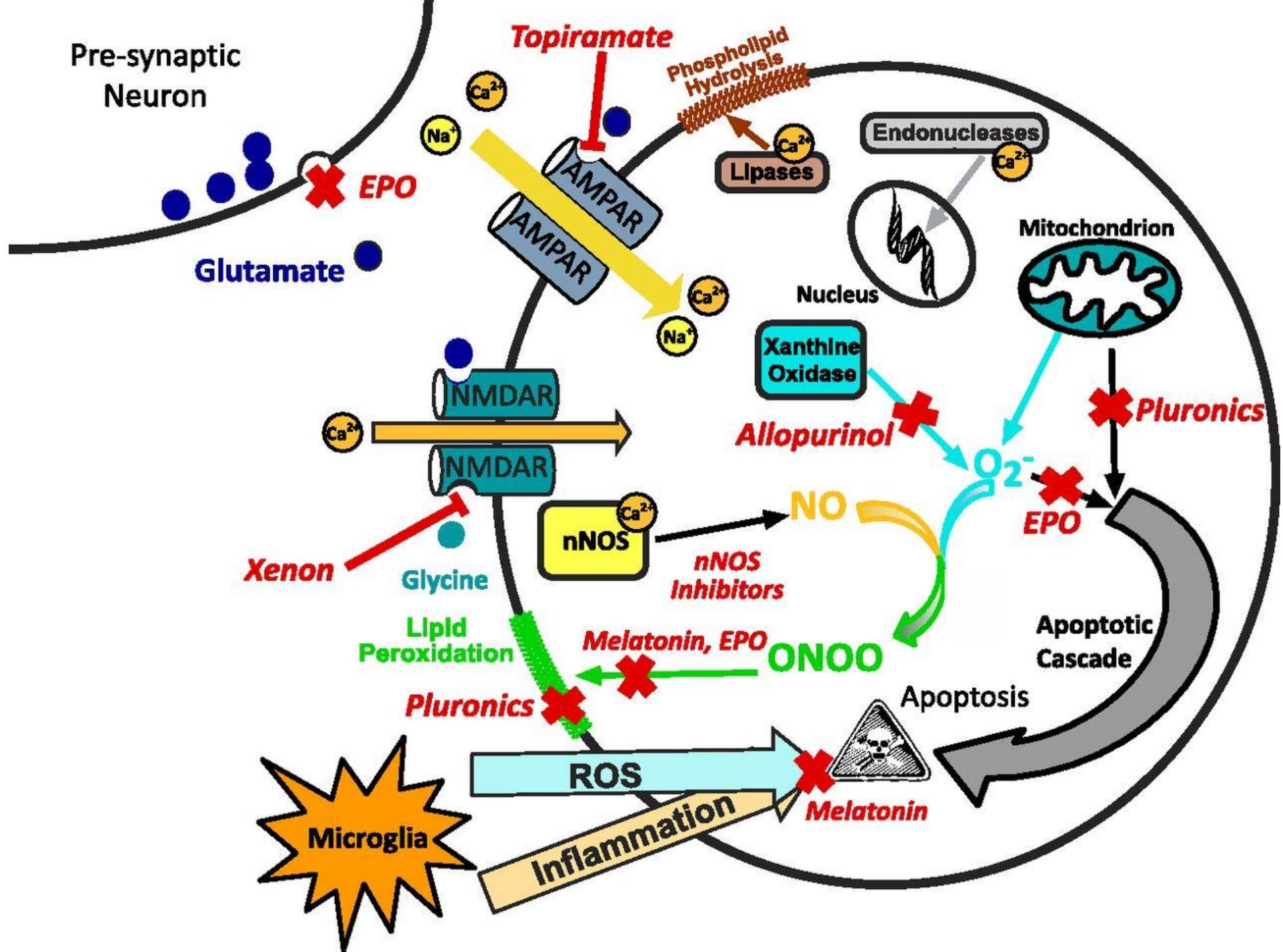
# Farklı bölgelerde eritemli büllöz nekrotik lezyonlar



Demirel G, Celik IH, Canpolat FE et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F150-F151

# Kombinasyon tedavileri hipotermimin nöroproteksiyon etkisini arttırabilir mi?

- ✓ Güncel hipotermi protokolleri olabildiğince optimuma yakın ancak fayda oranı sınırlı!
- ✓ Hipotermi tedavisinin başka koruyucu tedavilerle kombinasyonları mantıklı görünüyor
- ✓ Hipotermi standart bakım olduğuna göre, potansiyel tedavi seçeneklerinin hipotermiye ek olarak denenmesi gerekiyor



# Hipotermi altın tedavi değil bu nedenle ek tedaviye ihtiyaç var!

## Erken fazlar



- İyon kanal blokajı: **Xenon (Toby-Xe, CoolXenon3)**, **Mg (Magcool)**
- Antioksidanlar: **Allopurinol**, 2-iminobiotin, indometazin
- Antiinflamatuvar ajanlar:**
- Eritropoetin**, melatonin, ibuprofen
- Antiapoptotikler: NF kappa B

## Geç fazlar



- Nöronal jenerasyon ve nörotropik ajanlar
- Eritropoetin**
- Büyüme faktörleri
- Kök hücre**

# Magnezyum ve hipotermi

[ORIGINAL ARTICLE](#) >>>

## 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

Sajjad Ur Rahman, Fuat Emre Canpolat<sup>1</sup>, Mehmet Yekta Oncel<sup>1</sup>, Abdurrahman Evli<sup>1</sup>, Ugur Dilmen<sup>1</sup>, Hussain Parappil, Jasim Anabrees<sup>2</sup>, Khalid Hassan<sup>2</sup>, Mohammed Khashaba<sup>3</sup>, Islam Ayman Noor<sup>3</sup>, Lucy Chai See Lum<sup>4</sup>, Anis Siham<sup>4</sup>, Melek Akar<sup>5</sup>, Heybet Tuzun<sup>5</sup>, Aiman Rahmani<sup>6</sup>, Moghis Rahman<sup>6</sup>, Lina Haboub, Mohammed Rijims, Rohana Jaafar<sup>7</sup>, Lai Yin Key<sup>7</sup>, Mohammad Tagin<sup>8</sup>,  
on behalf of the Mag Cool Study Group\*

*NICU Women's Hospital, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar, <sup>1</sup>Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, <sup>2</sup>Diyarbakir Children Hospital, Diyarbakir, Turkey, <sup>3</sup>Neonatal Care, Arrayan Hospital, Sulaiman Al Habib Medical Group, Riyadh, Saudi Arabia, <sup>4</sup>Mansoura University Children's Hospital, Mansoura, Egypt, <sup>5</sup>Universiti Malaya Medical Center, <sup>6</sup>Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia, <sup>7</sup>Tawam Hospital, Abu Dhabi, United Arab Emirates, <sup>8</sup>Women's Hospital, Winnipeg, MB, Canada*

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.

# Potansiyel en etkili nörotropik tedavi: Kök hücre

- Rejeneratif tıp etkilenen hastalarda hasarın düzeltilmesinde umut vadecici
- Pluripotent kök hücre, umbilikal kordon kanı gibi fetal dokulardan veya mezankimal kök hücrelerden elde edilen nöronal kök hücreler fonksiyonları olumlu etkileyebilir.
- Ancak,
  - Bu kök hücreler nasıl güvenli verilebilir
  - Beyindeki onarım mekanizmaları nedir

# Adjuvan tedaviler

Œu anda hiçbir tedavi rutin olarak hipotermi ile kombine edilmek üzere önerilemez.

Antikonvülzan kullanmak gerektiğinde bu özellikleri olan ilaçlar tercih edilebilir

# Sonuç ve Öneriler

- **Tanımlamayı yaparken daha geniş hasta profilini kabul etmek ve nedene yönelik işlemlerin yapılmasından sonra NE tanısı koymak daha doğru olacaktır.**
- **Ensefalopati daha geniş bir tanımı ifade etmektedir.**
- **Etiyoloji geniştir ve iyi araştırılması gerekir.**
- **Görüntüleme önemlidir, MRG özellikle kullanılmalıdır, BT'nin NE tanısında yeri yoktur.**
- **aEEG, bu hastaların tanı, tedavi ve takibinde kullanılmalıdır.**