

13.BÖLÜM

NEONATAL ENSEFALOPATİ

Şehribanu IŞIK⁷

GİRİŞ TANIM

‘Neonatal ensefalopati (NE)’ terimi, neoanatal dönemde santral sinir sistemi disfonksiyonunu tanımlamak için kullanılmaktadır ⁽¹⁾. Neonatal ensefalopati, 35. gebelik haftasında veya sonrasında doğan infantlarda yaşamın erken günlerinde ortaya çıkan; solunum depresyonu ve hipotoni ile karakterize, bilinç bozukluğu ve konvülsiyonlarla kendini gösteren heterojen klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır ⁽²⁾.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Neonatal ensefalopati’ye birçok farklı neden yol açabilmekle birlikte, vakaların çoğundan doğum asfiksisi ve neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) sorumlu tutulmaktadır. Hastalık nedenlerinin karmaşıklığı, yenidoğan beyninin doğal özelliği ve bu neden-sonuç ilişkisinin tam olarak aydınlatılamamış olması nedeniyle ‘neonatal ensefalopati’ terimi daha genel ve kapsayıcı olarak kullanılmaktadır. İnsidansı farklı serilerde 1000 canlı doğumda 2-9 arasında bildirilmektedir ⁽³⁾. NE hipoksik- iskemik beyin hasarına bağlı olduğunda, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) teriminin kullanılması uygundur.

Yaygın ama önemli bir problem, NE ile sonuçlanan beyin hasarına neden olan sorunların başlangıç, süre, büyüklük ve tek veya yineleyen nitelikte oluşuna karar verilememesidir ⁽⁴⁾. Bu, hipotermi gibi nöroprotektif tedaviler açısından göz önünde bulundurulması gereken önemli bir noktadır. Nihai beyin hasarının sadece doğumdaki olaylardan mı yoksa hamilelik süreci boyunca kümülatif hasardan mı kaynaklandığı genellikle bilinmemektedir. Neonatal ensefalopati’nin erken antenatal başlangıcına işaret eden klinik bulgular arasında intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), mikrosefali ve artrogripozis bulunur.

RİSK FAKTÖRLERİ

Hipoksi-iskemi dışındaki NE için risk faktörlerinin yeterince değerlendirildiği çalışma sayısı yetersizdir. Prenatal ve obstetrik faktörleri değerlendiren çalışmalar

⁷ Uzman Doktor, Ankara Şehir Hastanesi, sbanuozluer@hotmail.com

patern, yüksek laktat/kolin oranı ya da düşük N-asetil aspartat/kolin oranı kötü prognozu gösterir ⁽⁵⁴⁾.

aEEG'de burst supresyonu ya da sürekli olmayan patern ölüm ya da ağır disabilite habercisidir. Terapötik hipotermi uygulanan neonatal ensefalopatili bebeklerde, olumsuz uzun dönem sonuçları öngörme açısından 48. saatte persistan anormal aEEG, daha erken dönemdeki anormal bir aEEG'den daha iyi bir göstergedir. Amplitüd EEG'nin prognostik doğruluğunu doğumdan sonra çeşitli zamanlarda (6, 24, 48 veya 72 saat) değerlendiren dokuz çalışmanın verileri (n = 520) 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde derlenmiştir. Ana bulgu olarak, ≥ 48 saatte ciddi derecede anormal bir aEEG'in, bir yıl veya daha uzun bir sürede olumsuz bir nörogelişimsel sonucun (yani, ölüm veya orta ila ciddi sakatlık) belirtisi olduğu bildirilmiştir. Toplanan verilerde, 48. saatte anormal aEEG'nin iyi bir duyarlılığa (% 85) ve özgüllüğe (% 93), 6 saat içinde anormal aEEG'nin ise iyi bir duyarlılığa (%96), fakat zayıf bir özgüllüğe (% 39) sahip olduğu belirtilmiştir ⁽⁵⁵⁾.

Taburculuk öncesi:

Birinci haftada normal nörolojik muayene bulguları, normal nörogelişimsel sonuçlar ile yüksek derecede korele bulunmuştur. Oral beslenmenin sağlanması iyi prognostik göstergedir. Nörogörüntüleme anormallikler gerileyebilir ya da daha belirgin hale gelebilir. Serebral ödem gerileyen bulgular arasındadır.

Taburculuk sonrası izlem:

Üçüncü ayda mikrosefali ve 12. ayda anormal nörolojik muayene, 5 yaşta kötü nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur. Doğum ile 4. ay arasında baş çevresi (BÇ) oranlarında düşme (aktüel BÇ/ yaşa göre ortalama BÇ X %100 > 3.1) olması, 18 ay öncesinde mikrosefali gelişimi için önemli bir prediktördür. Manyetik rezonans görüntüleme serebral beyaz madde değişiklikleri ile birlikte suboptimal baş çevresi büyümesi kötü nörogelişimsel sonuçlar için önemli bir gösterge olabilir.

KAYNAKLAR

1. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. Continuum (Minneapolis). 2018; 24:57.
2. 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.
3. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. Pediatr Res. 2013 Dec;74 Suppl 1:50-72.
4. Tan S. Fault and blame, insults to the perinatal brain may be remote from time of birth. Clin Perinatol. 2014; 41:105.

5. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998; 317:1554.
6. American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:780.
7. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998; 317:1549.
8. Bukowski R, Burgett AD, Gei A, et al. Impairment of fetal growth potential and neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188:1011.
9. Becher JC, Bell JE, Keeling JW, et al. The Scottish perinatal neuropathology study: clinicopathological correlation in early neonatal deaths. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89:F399.
10. Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:1230.
11. Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr Res*. 2009; 66:222.
12. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, et al. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci*. 2001; 21:1302.
13. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001; 7:56.
14. Tan S, Zhou F, Nielsen VG, et al. Sustained hypoxia-ischemia results in reactive nitrogen and oxygen species production and injury in the premature fetal rabbit brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57:544.
15. Tan S, Parks DA. Preserving brain function during neonatal asphyxia. *Clin Perinatol*. 1999; 26:733.
16. Monaghan DT, Holets VR, Toy DW, et al. Anatomical distributions of four pharmacologically distinct 3H-L-glutamate binding sites. *Nature*. 1983; 306:176.
17. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984; 309:261.
18. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*. 1995; 15:961.
19. Jensen FE. Role of glutamate receptors in periventricular leukomalacia. *J Child Neurol*. 2005; 20:950.
20. Leuchtmann EA, Ratner AE, Vijitruth R, et al. AMPA receptors are the major mediators of excitotoxic death in mature oligodendrocytes. *Neurobiol Dis*. 2003; 14:336.
21. Rosenberg PA, Dai W, Gan XD, et al. Mature myelin basic protein-expressing oligodendrocytes are insensitive to kainate toxicity. *J Neurosci Res*. 2003; 71:237.
22. Beckman JS. The double-edged role of nitric oxide in brain function and superoxide-mediated injury. *J Dev Physiol*. 1991; 15:53.
23. Barnette AR, Horbar JD, Soll RF, et al. Neuroimaging in the evaluation of neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014; 133:e1508.
24. Myers RE. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol*. 1972; 112:246.
25. Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, et al. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: antecedent factors and 2-year outcome. *J Pediatr*. 2012; 161:799.
26. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 125:e382.

27. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005; 365:663.
28. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976; 33:696.
29. Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014; 133:1146.
30. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166:558.
31. Yager JY, Armstrong EA, Black AM. Treatment of the term newborn with brain injury: simplicity as the mother of invention. *Pediatr Neurol*. 2009; 40:237.
32. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr;20(2):87-96.
33. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; :CD003311.
34. Woods AG, Cederholm CK. Subcutaneous fat necrosis and whole-body cooling therapy for neonatal encephalopathy. *Adv Neonatal Care*. 2012; 12:345.
35. Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104: 228-33.
36. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005; 353:1574.
37. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361:1349.
38. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010; 126:e771.
39. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, 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.
40. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010; 157:367.
41. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 1998; 102:885.
42. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312:2629.
43. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318:57.
44. Rossouw G, Irlam J, Horn AR. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104:1217.
45. Oncel MY, Erdeve O, Calisici E, Oguz SS, Canpolat FE, Uras N, Dilmen U. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxiated newborns. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Apr;30(3):246-52.

46. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366:2085.
47. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371:140.
48. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, et al. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:22368.
49. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol.* 2014; 51:481.
50. Wu YW, Mathur AM, Chang T, et al. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics.* 2016; 137.
51. Malla RR, Asimi R, Teli MA, et al. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol.* 2017; 37:596.
52. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr.* 2007; 166:645.
53. Perlman M, Shah PS. Hypoxic-ischemic encephalopathy: challenges in outcome and prediction. *J Pediatr.* 2011;158(suppl 2): e51-e54.
54. Boichot C, Walker PM, Durand C, et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2006; 239:839.
55. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017; 37:684.