

Perinatal Asfiksİ

Betül Ayşe ACUNAŞ¹

ÖZET:

Heryıl dünyada büyük bölümü ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, yaklaşık 7 milyon bebek perinatal dönemde kaybedilmekte, 4 milyona yakın yenidogan orta ve ağır derecede Perinatal Asfiksİ'ye maruz kalmaktı, bunların en az 800.000'i ölmektedir. benzer oranda yenidogan, serebral palsi, mental retardasyon, epilepsi, öğrenme güçlüğü gibi sekellerle yaşamak zorunda kalmaktadır.

Bu derlemede, tıpta elde edilen büyük gelişmelere rağmen halen onde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmayı sürdürmektedir. Perinatal Asfiksİ'nin etyolojisi, fizyopatolojisi, tanı ve tedavi yöntemleri, potansiyel tedavi yaklaşımı ve prognostik göstergeleri yeni veriler, gelişmeler göz önüne alınarak irdelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Perinatal Asfiksİ, etyoloji, fizyopatoloji, tanı, tedavi, прогноз

SUMMARY:

PERINATAL ASPHYXIA

Each year, nearly 7 million perinatal deaths occur throughout the world, mostly in developing countries like ours and 4 million neonates suffer moderate to severe Perinatal Asphyxia, with at least 800.000 dying and a similar number developing sequelae such as cerebral palsy, mental retardation, epilepsy and learning disabilities.

This review examines the etiology, pathophysiology, diagnostic and therapeutic procedures, potential treatment approaches and prognostic indicators of Perinatal Asphyxia at term which remains a significant cause of infant mortality and morbidity in spite of recent advances in medicine, in the light of recent data.

Key words: Perinatal asphyxia, etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment, prognosis

GİRİŞ

Son 20 yılda, riskli fetüsü belirlemek üzere geliştirilen antepartum/intrapartum monitorizasyon tekniklerine, uygulanan canlandırma yöntemlerine rağmen, çeşitli çalışmalarda bildirilen "Perinatal Asfiksİ" insidansı halen % 2-10 arasında değişmekte, gestasyon yaşı 36 haftadan küçük yenidoganlarda bu oran % 9-15'e varmakta, 36 haftadan büyüklerde % 0,5'e düşmektedir. Asfiksİ perinatal mortalitenin %20-50'sinden sorumlu tutulmakta, yaşayanlarda ise % 4-57 arasında değişen sekellere yol açmaktadır, tüm serebral palsi olgularının yaklaşık % 20'sinde neden olduğu öne sürülmektedir (1-4).

Ülkemiz gibi yıllık doğum oranının son derece yüksek, antenatal izlem ve bakımın yetersiz, ev doğumlarının fazla olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise sağlıklı istatistik verilere ulaşmak çoğunlukla mümkün olmamaktadır.

ETİYOLOJİ

Asfiksİ, fetal veya neonatal gaz alışverişini bozan koşulların yol açtığı, hipoksi, hiperkapni ve asidozun eşlik ettiği patolojik bir durumdur. Asfiktik uyarı sonucunda dokulara oksijen iletimi bozulmakta, perfüzyonun da bozulması ile hipoksik-iskemik hasar oluşmaktadır.

Asfiksİye yol açan 5 temel mekanizma söz konusudur (4):

- 1- Umbilikal kan dolaşımının kesintiye uğraması (Kordon sarkması, kordon dolanması)
- 2- Plasental gaz alışverişinin bozulması (Ablasyo plasenta, plasenta previa)
- 3- Plasentanın maternal yüzünün yetersiz perfüzyonu (Maternal hipo-hipertansiyon, anormal uterus kontraksiyonları)
- 4- Maternal oksijenizasyonda bozulma (Kardiyopulmoner hastalık, derin anemi vs.)
- 5- Yenidogan akcigerinin yeterince havalandanaması ve fetal dolaşımından neonatal dolaşma geçişte başarısızlık.

Bu temel mekanizmaların rol oynadığı antepartum, intrapartum ve postpartum risk faktörleri söz konusudur. Risk faktörlerinin dağılımı açısından, gelişmekte olan ülkelerde, multiparite, annenin kötü beslenme koşulları, maternal anemi gibi önlenebilir antepartum risk faktörleri ön planda iken, kordon sarkması, maternal kanama gibi ön görülememeyen intrapartum risk faktörüne bağlı olarak gelişen asfiktik uyarının hafif-orta dereceden ağır dereceye dönüşmesini önleyecek iyi organize ve eğitimli doğum ve primer canlandırma ekibinin varlığı büyük önem taşımaktadır (3).

Hipoksik-iskemik olayların %51'inin antepartum, %40'un intrapartum ve %9'u postpartum dönemde gelişmektedir.

¹ Doç.Dr.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

FİZYOPATOLOJİ

Fizyolojik değişiklikler:

Asfiksinin hem fetüs hem de yenidogan üzerindeki etkilerini anlayabilmek için, akut asfaksi ve kronik parsiyel asfiksinin ayrı ayrı incelenmesi gereklidir. (5)

Kronik Parsiyel Asfaksi: Daha önce normal gelişen fetüsün, oksitosinle induklenmiş, hipertonik ve koordineli olmayan uterus kontrasyonları ile gelişen ya da umbilikal kordonun fetüsün bir kısmına dolanması nedeni ile tekrarlayan parsiyel asfaksi episodlarına maruz kalma durumudur. Böyle bir yenidogan hemen doğurtulacak olursa, solunumu deprese olabilir, ancak canlandırmaya kısa sürede yanıt verir ve çok az sekel kalma ihtimali vardır. Ancak episodlar ısrar eder ve uzun sürerse hipotansiyon ve derin asidoz gelişir ve zamanında yapılan canlandırma girişimlerine rağmen kalıcı, ağır nörolojik sekelle sonuçlanır.

Akut Asfaksi: Klinik yaşamda daha nadir görülen bu durum, total akut asfaksiye maruz bırakılan yenidogan maymunlarda yapılan bir çalışmaya ortaya konmuştur. Burada asfiktik uyarıyı takiben, birkaç yüzeysel solunum hareketinden sonra solunum durmaktadır, 10 dakikaya kadar uzayabilen bu döneme "Primer Apne" dönemi denmektedir. Bir-iki dakika sonra hızlı ve canlı gasping başlamaktadır, 5-10 dakika süren bu periyodu "Terminal Apne" dönemi izlemektedir. Kalp hızı ise doğumdan sonra hızla azalmaktadır, primer apnenin erken dönemlerinde hafif yükselmekte, daha sonra giderek azalmaktadır. Son gaspten sonra kalp aktivitesi 10 dakika daha sürmekte, son gasp ile kardiyak arrest arasındaki döneme Sekonder-Terminal Apne dönemi denmektedir. Kan pH'sı başlangıçtan itibaren giderek düşmekte, pH<7 olduğunda solunum merkezi uyarılarak primer apne dönemi sonunda gasping tekrar başlatılmaktadır. Tansiyon arteriel ise periferik direnç artışına bağlı olarak başlangıçta yükselmekte, daha sonra olay ilerledikçe hızla azalmaktadır(5). Bu dönemlerin ayrılmının iyi yapılması gereksiz, agresif canlandırma yöntemlerinden sakınılarak, uygun zamanda, uygun yaklaşımda bulunulmasını sağlaması açısından son derece önemlidir.

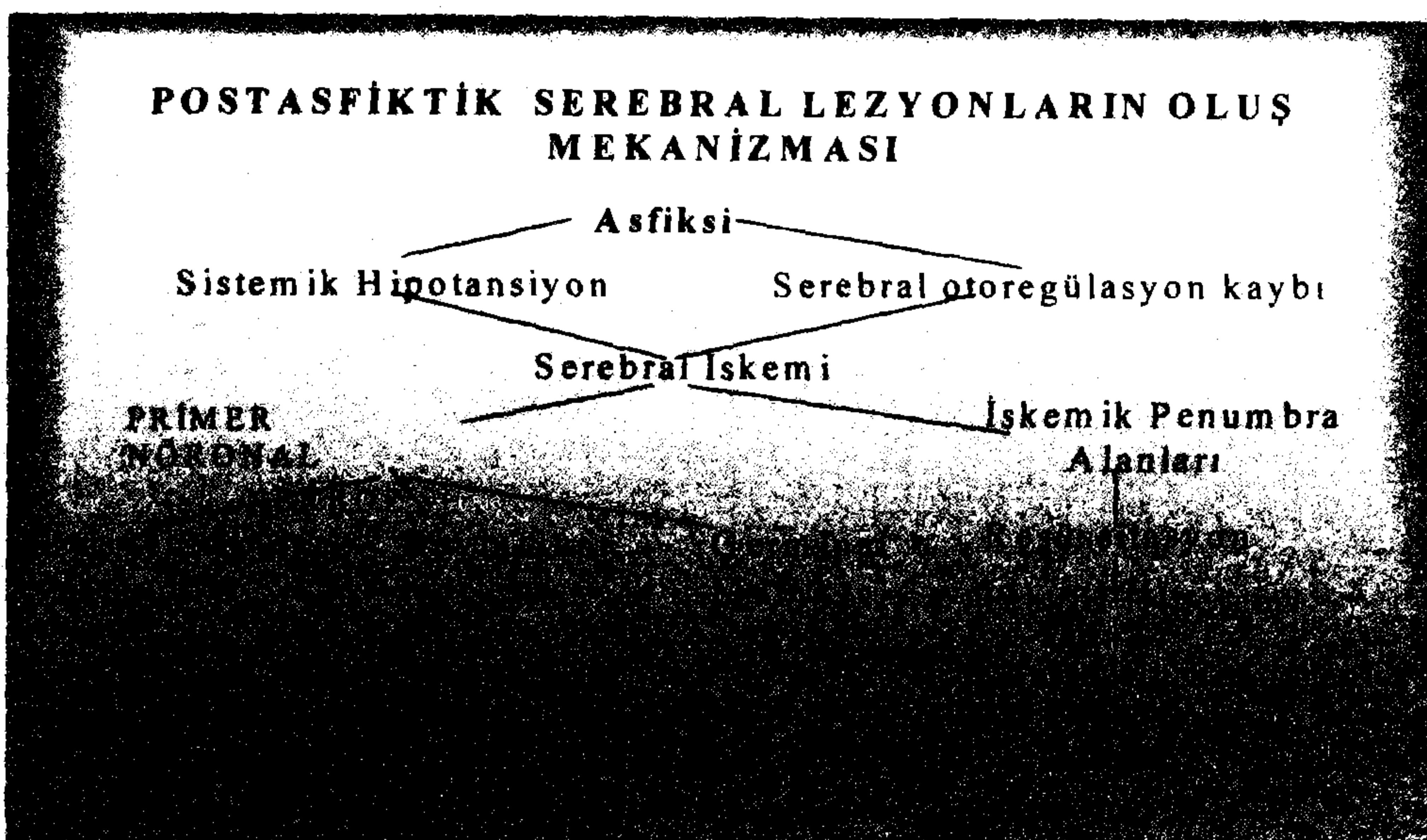
Hemodinamik Değişiklikler:

Merkez sinir sistemi, dolaşım sistemi tarafından kendisine ulaştırılan, glukoz ve oksijene gereksinimi çok fazla ve sürekli olan bir yapıdır. Normal koşullarda beyin, enerjisini aerobik metabolizma yoluyla sağlar. Tüketilen

her 1 molekül glükozdan 38 molekül ATP oluşur. Bu metabolik olayın gerçekleşmesi için 3,3 ml/100g/dak. oksijen destegine ihtiyaç vardır. Oksijen desteginin azaldığı durumlarda beyin, glükozu aerobik yolla metabolize edemez, hatta ketonlar ve diğer substratlardan da faydalananamaz. Anaerobik metabolizma yoluna gider, ancak bu yolla yalnızca 2 molekül ATP elde edilir ve yan ürün olarak laktik asit oluşur. Laktik asit birikimi neticesinde pH giderek azalır ve asidoz gelişir.

Otoregülasyon mekanizmaları her ne kadar beyin kan akımı arttırarak, ki bunu kardiak debinin önemli bir oranını beyine gidecek şekilde yeniden düzenleyerek yapar, daha fazla glükoz ve ATP temin etmeye çalışırsa da, hipoksi ve asidoz daha da sürecek olursa, kalp kası da hasarlanarak intrakardiak pH düşmeye başlar. Kardiak atımda artış ile hipoksiye cevap veremez hale gelir ve serbral kan akımı giderek azalır, pulmoner vazokonstriksiyon sonucu gelişen azalmış pulmoner kan akımında buna katkıda bulunur. Normalde, otoregülatuar mekanizmalar sistemik kan basincındaki oynamalara karşın serebral kan akımını 50-60 ml/100g/dakikada tutabilmektedir. Parsiyel oksijen basıncı 20-30 mmHg'nin altına düşünceye kadar oksijen temini, sistemik kan basıncı 30 mmHg'nin altına düşünceye kadar beyin kan akımı (BKA) normal düzeyde kalır. Öyle bir nokta gelirki "basınç-pasif" bir ilişki ortaya çıkar. Sistemik kan basıncındaki tüm oynamalar serebral sisteme yansır. Serebral iskemi ve ağır asidoz gelişir, sonuç "Primer Nöronal Nekroz"dur. Diğer bazı beyin alanlarında ise, sinaptik aktivitesinin sürdürülmesi için gerekli beyin kan akımı (BKA) yetersiz ve hücreler fonksiyonel olarak inaktif iseler de ATP sentez kapasitelerini sürdürdükleri için yapısal olark sağlamdır. Bu "İskemik penumbra alanları"nda resüssitasyonu izleyerek vazodilatasyona bağlı reaktif hiperemi gelişmekte, ancak daha sonra BKA normal değerlerinin %20-40'ına kadar azalmaktadır. Bu non-reflü fenomeni, yeterli beyin perfüzyon basıncına rağmen gelişmekte, intrasitozolik kalsiyum iyon artışı, vazokonstriktör-dilatator prostanoidlerin ve serbest oksijen radikallerinin etkisi ile oluşturduğu sanılan bu sekonder ve gecikmiş iskemi dönemi postasfiktik serebral lezyonun yayılmasını ve ağırlık derecesini belirlemektedir (Sekonder Nöronal Nekroz) (Şekil 1) (6,7).

Şekil I: Postasfiktik Serebral Lezyonların Oluş

**Hücresel Değişiklikler:**

Hipoksik-iskemik uyarının hemen akabinde ATP ve depo şekli olan fosfokreatinin konsantrasyonu hızla azalırken, inorganik fosfat, adenosine ve hipoksantin düzeyleri artar. ATP eksikliği, ATP'ye bağımlı iyon transportunu bozar ve iyon hemostazı kaybolur: potasyum nöron dışına çıkarken, sodyum, klor, su ve kalsiyum hücre içine girer. Ekstrasellüler potasyum birikimi postasfiktik vazodilatasyon, sitotoksik ödem ve nöronal metabolizma artışına yol açar. İntrasellüler kalsiyum artışı ise bir seri reaksiyonu başlatır:

Fosfolipaz A₂'yi aktive ederek membran fosfolipidlerini açığa çıkarır. Bu şekilde intrasellüler konsantrasyonu artan Araçdonik Asidin (AA) lipooksijenaz ve siklolsijenaz yolları ile aktive olmasıyla prostoglandinler, tromboksan ve lökotrienler oluşmakta, bunlar da vazokonstriksiyon yoluyla iskemiye yol açmaktadır. Araçdonik asitin bu yollar ile oksidatif parçalanması büyük miktarlarda serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumuna da neden olmaktadır. Araçdonik asit, ayrıca, fosfolipaz C'yi aktive ederek IP₃ (Inositol 1,4,5 Trifosfat) sentezine yol açmaktadır, bu moleküller de endoplasmik retikulumda kalsiyum salınımının tekrar stimülle etmektedirler.

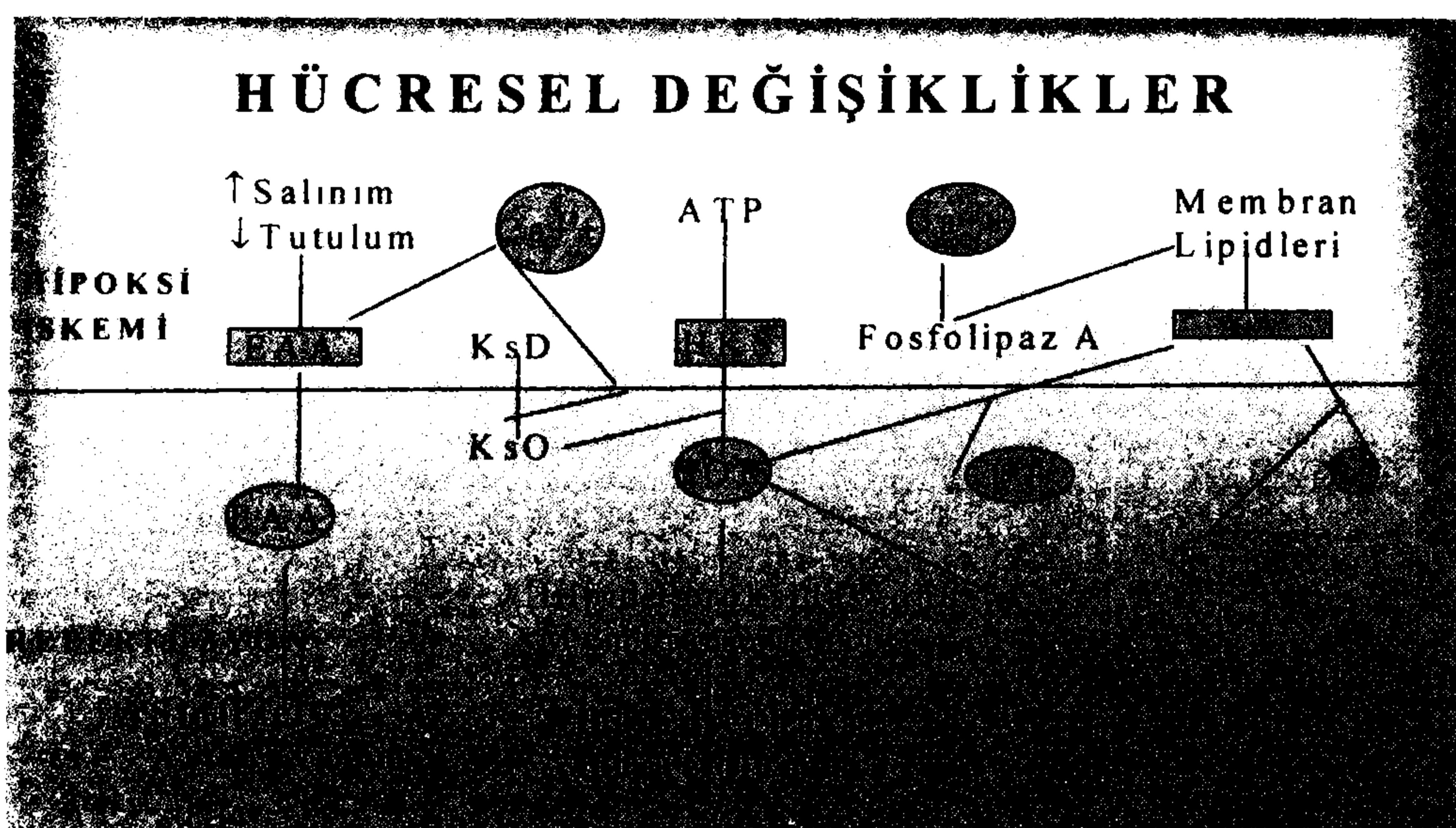
Kalsiyuma bağlı bir proteaz (Calpein) yardımı ile ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşümekte, bu enzim aracılığı ile hipoksantin okside olarak SOR meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri, dokularda lipit peroksidasyonu, membran hasarı gibi olayları başlatmaktadır.

Eksitatör Aminoasitlerin (EAA-Aspartat, Glutamat) salınımını uyararak nöronal membranın aşırı depolarizasyonuna yol açmaktadır.

Intrasellüler kalsiyum artışı cevaben, beyin endotel hücreleri ve nöronlardan nitrik oksit sentetaz enzimi yardımıyla hızla nitrik oksit oluşmakta bu da süperoksitin toksisitesini artırrarak özellikle reperfüzyon döneminde zararlı etkilere yol açmaktadır.

Hücresel düzeydeki bu değişiklıkların büyük bir bölümü reoksijenizasyon-resüssitasyon döneminde gerçekleşmektedir. (Şekil 2). Normalde hücre sağ kalımını sağlayan transforming growth factor beta (TGFB1) ve insulin-like growth factor (IGF-1) gibi trofik faktörlerin yok edilmesi veimmün mekanizmaların aktivasyonu sekonder hasarın artısına katkıda bulunmakta, nörolojik прогнозun bu sekonder hasarın ağırlık derecesine doğrudan bağlı olduğu düşünülmektedir (7,8).

Şekil II: Hücresel Değişiklikler



NÖROPATOLOJİ VE KLINİKO-PATOLOJİK İLİŞKİ

Hipoksik -iskemik uyarı, farklı gestasyon yaşlarında, farklı lezyonlara ve yerleşime yol açmaktadır. Uyarıya maruz kalım anındaki miyelinizasyon durumu ve metabolik aktivite gelişiminin bu farklılığı yol açtığı öne sürülmektedir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanılarak yapılan çalışmalar, term yenidöganlarda en yüksek metabolik aktiviteye, talamus, basal ganglionlar ve serebral korteksin primer sensorimotor alanlarında rastlandığını, preterm yenidöganlarda ise periventriküler ve subkortikal ak maddede yoğunlaştığını ortaya koymaktadır (9).

Perinatal hipoksik-iskemik uyarı neticesinde oluşan hasarın niteliğini primer olarak 2 faktör etkilemektedir: (1) Gestasyon yaşı-hasar anındaki beyin matürasyonunun durumu (2) hipoksik-iskemik uyarının süresi ve ağırlık derecesi (10). Buna göre yenidöganlarda 5 tip nöropatolojik lezyon gelişmektedir selektif nöronal nekroz, status marmoratus, parasagittal serebral hasar (termde), fokal ve multifokal serebral hasar, periventriküler lökomalazi (pretermde). Bu lezyonlar ile neonatal yada sonraki nörolojik muayene bulguları arasında yakın ilişki bulunmaktadır (11).

ASFİKSİNİN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Perinatal Asfiksî ve belirgin ve çarpıcı etkisini merkez sinir sistemi üzerinde gösterir. Asfiksî episoduna maruz kalan term bir yenidoganda ortaya çıkan encefalopatîn klinik ve nöropatolojik bulgular bütünü Hipoksik-İskemik Encefalopati (HIE) tablosu olarak tanımlanmaktadır. İlk kez 1976 yılında, Sarnat ve Sarnat tarafından geliştirilen ve bilinc düzeyi, tonus, otonom sistemi bulguları, konvülsiyon ve прогноз kriterlerini kapsayan HIE Evreleme sisteminin fizyopatolojinin kavranması, tedavi gruplarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde olduğu kadar прогнозun belirlenmesinde de önemli katkıları bulunmaktadır (12).

Nelson ve Leviton, beyinde hasara yol açacak kadar sistemik kan akımı bozulan bir yenidoganda diğer organların etkilenmemesinin imkansız olduğunu, dolayısıyla diğer sistem bulguları yok ise neonatal encefalopati tablosunun asfiksîye atfedilmemesi gerektiğini öne sürmüştür (13). Multisistem tutulumu, kan akımının vital organlara (beyin, kalp, adrenal) yönlendirilmesi, böbrek, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem, cilt ve kas -iskelet sisteminden uzaklaştırılması ile "yeniden düzenlenmesi" sonucunda ortaya çıkmaktadır (11).

Bir çalışmada, en sık böbrekler (%50), daha sonra sırasıyla kardiyovasküler sistem (%25) ve solunum sisteminin (%23) tutulduğu kaydedilmiştir(14).

TANI

Geçmişte yapılan yanlışlıklardan en önemlisi, asfiksi tanısının tek bir gözleme veya değişikene dayandırılmasıdır.

İlk kez 1953 yılında, Virginia Apgar tarafından tanımlanan Apgar Skorlama Sistemi (15), uzun yıllardır asfiksi tanısında "Altın Standart" olarak kullanılırken, son yıllarda yapılan çalışmalar bu sistemin efsanevi konumunu sorgulamaktadır (16-18). Pratikte, skorlama çoğu kez retrospektif olarak yapılmakta aynı anda kayıt yapan gözlemciler arasında sonuçlar açısından uyum, olguların sadece %68'inde sağlanabilmektedir.

Birinci dakika apgar skorunun <3; beşinci dakika skorunun <6 olmasını asfiksi tanısı için yeterli sayan birçok araştırma bulunmaktadır. Oysa düşük Apgar skoru: Prematürité ve düşük doğum ağırlığı, maternal anestezi ve analjezi, doğumsal metabolik ve infeksiyon hastalıkları, nöromusküler bozukluklar, serebral kardiyak ve pulmoner malformasyonlar, akut kan kaybı, derin anemi varlığında da saptanabilir. Bu nedenle, asfiksi tanısı koymadan önce bu tanıların ekarte edilmesi gerekmektedir. Gerçekte düşük apgar skoru etyolojiyi değil, "deprese, yardıma gereksinimi olan" bir bebeğin varlığına işaret etmektedir.

Kordon kanı pH değeri, asfiksi tanısında yaygın kullanılan kriterlerden biridir, ancak patolojik değer konusu tartışılmaktadır. Geçmişte pH'nın <7,2 olması asidoz olarak tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda, normal, term yenidogoğanlarda ortalama pH değeri 7,24 olarak bulunduğuundan, ve pH<7,10 istatistikî olarak anlamlı düşük değer olarak saptandığı için, asfiksi kriteri olarak pH değerinin <7,1 olmasını önerilmektedir (19,20).

Kordon kanı pH değeri ile Apgar skoru arasındaki ilişkiye bakıldığından, normal değerlerin, yani pH>7,1 ; Apgar Skoru>3 olmasının birbirleriyle iyi korele olduğu, ancak düşük pH değerinin çoğu kez düşük Apgar Skoru ile birlikte olmadığı, pH'sı düşük olduğu halde bir çok yenidogoğanın iyi Apgar Skoru ile doğduğu bildirilmektedir (19,20).

Fetal iyilik durumunun, stress, non-stress test, fetal biyofizik profil, fetal saçlı deri pH'sı elektronik intrapartum monitorizasyon

yöntemleri ile belirlenmesi her ne kadar düşük riskli hasta grubu içinde riskteki fetüslerin seçimi için yararlı görülmektede de, oldukça yüksek oranlarda yanlış-pozitif sonuç vermeleri nedeniyle, neonatal morbidite ve mortalite oranlarında belirgin bir azalma sağlamaksızın sezaryen hızında artışa yol açtıkları öne sürülmektedir (4,21).

Tüm bu yetersizlikler göz önüne alındığında, Perinatal Asfiksi tanısının birden fazla kriterde dayandırılması ihtiyacı doğmaktadır. Bazı araştırmacılar, fetal kalp hızı monitorizasyonu, umbilikal arter pH'sı ve Apgar skorunu kombine olarak kullanırlar, bir diğer grup bu kombinasyona HIE evrelemesini ve diğer klinik bulguları da eklemektedirler.

1992 yılında Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji Perinatal Asfiksi tanısı için, aşağıda belirtilen kriterlerin gerekliliğine karar vermiştir (2):

- 1-Kordon arteriel kan gazı örneklerinde derin metabolik veya mikst asidemi ($\text{pH} < 7,0$)
- 2-0-3 arasında değişen Apgar skorunun 5 dakikadan uzun süre devam etmesi
- 3-Erken neonatal dönemde HIE tablosunu kapsayan nörolojik tutulum kliniği
- 4-Erken neonatal dönemde multiorgan sistem disfonksiyonunun kanıtları

Her ne kadar, asfiksinin dokuya-spesifik diğer bazı biyokimyasal göstergeleri mevcut ise de bunların bir çogunun kullanımı deneyel modeller ve araştırmalarla sınırlı kalmaktadır. Bir çoğu da asfiksi için spesifik değildir. Asfiksiden прогноз tayini için oldukça duyarlı ve özgürl sayılan göstergeler Kreatin Fosfokinaz Beyin İzoenzimi (CPK-BB), Nöron Spesifik Enolase (NSE) ve Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) dir (22-24).

Elektrodiyagnostik tanı yöntemleri:
EEG: Israr eden düşük voltajın, bursı süpresyonu veya izoelektrik hattın saptanması ve anormal zemin aktivitesinin gösterilmesi önemlidir. Erken evrede прогнозun belirlenmesinde yararlı bir tanı aracıdır. Özellikle yaşamın ilk 6-8 saatinde tek-kanallı amplitüd-entegre EEG (aEEG) ile yapılan sürekli kayıtlarda anormal zemin aktivitesinin gösterilmesi, kötü прогнозu % 94,7 duyarlılık, % 89,3 özgürlük ve % 85,7 pozitif tahmin değerini ile öngörebilmektedir (25).

Görsel ve Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller: Doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde görsel uyarılmış potansiyellerin alınmaması veya gecikmesi, ölüm veya kötü

prognoz ihtimalini % 94,7 duyarlılık, % 73,3 özgüllük, ve %81,8 pozitif tahmin değeri ile öngörebilirken, somatosensoriyel uyarılmış potansiyel ölçümlerinde gecikmiş N1 latensi veya yanıtsızlık saptandığında sırasıyla % 89,5, % 66,7 ve % 77,3 tahmin değerlerine ulaşmaktadır (26,27).

Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:

Ultrasongrafi (US):Hasta başında uygulama kolaylığı olması nedeniyle en sık kullanılan modalitedir.Erken,ilk 48 saatteki, bulgular nonspesifik olup,serebral ödem ile karakterize, birinci haftanın sonunda enfarkt alanları,talamik kistik lezyonlar, intraventriküler hemoraji ventriküler dilatasyon gibi daha spesifik bulguları saptamak olası ise de term yenidoğanlarda sınırlı prognostik değere sahiptir. Bununla birlikte , son bir çalışmada 10 MHz prob kullanılarak yapılan US incelenmesinde kötü prognozun % 100 duyarlılık ve % 83 özgüllük değeri tahmin edilebildiği gösterilmiştir (28).

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT):Geç evrede (> 1. haftada) ak maddede yaygın hipodens alanların saptanması kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (29).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):Doğumu izleyen haftalarda gerçekleştirilen MRG de sadece yamavarı ak madde anomalilerinin saptanması normal seyir ile ilişkili iken, yaygın ak madde vede özellikle bazal ganglion anomalilerinin varlığı kötü prognoz göstergesidir (30).

TEDAVİ

Birinci Basamak (Doğumhanede)

Risk faktörleri göz önüne alınıp,asfiktik bir yenidoğanla karşılaşma ihtimalinin söz konusu olduğu önceden bilinerek, doğumhane veya ameliyathanede canlandırma için hazır durumda bulunulması tedavinin birinci ve en önemli aşamasını oluşturmaktadır.Bununla beraber doğumda canlandırma gereksinimi gösteren yenidoğanların %50'sinde hiçbir risk faktörünün saptanamamış olması, neonatolog ve pediatristler dışındaki, doğumda hazır bulunan diğer tıbbi personelin de temel canlandırma konusunda eğitimli olmalarını gerektirmektedir.Canlandırma prensipleri ve yöntemlerinin ayrıntısına burada değinilmeyecektir.Ancak farklı canlandırma yöntemlerinin etkinliğini belirleyen kontrollü çalışmaların yokluğu dikkat çekicidir.

Maske ve ambulans ile canlandırma, bazı istisnalar dışında, etkin ve başarılı bir yöntem olduğunu, buna yanıt vermeyen yenidoğanlarda entubasyonun etkili olduğunu gösteren kontrolsüz bir çalışma söz konusudur(31).

Canlandırmada amaç, yeterli açılıma basıncı ilaveten,fonksiyonel residüel kapasitenin temini olmalıdır.Primer ve terminal apne belirtileri göz önüne alınarak agresif yaklaşımlardan ve müdahalede geç kalınmasından kaçınılmalıdır..

İkinci Basamak (Yenidoğan Ünitesinde)

Amaç:

1-Yeterli ventilasyonun sağlanması ve idame ettirilmesi:

-Hipaksi,hiperkarbi ve asidozdan kaçınılmalı sürekli monitorizasyon sağlanmalıdır.

2-Yeterli perfüzyonun sağlanması:

-Sistemik kan basıncı monitorize edilmeli,term yenidoğanda 45-50 mmHg, 1-2kg arası yenidoğanlarda 35-40mmHg ,< 1kg yenidoğanlarda 30-35 mmHg arasında tutulmalıdır. Hızlı infüzyonlar, ani volüm değişikliklerden kaçınılmalıdır(Hacim genişleticiler, NaHCO₃ gibi).

3-Asit-Baz dengesinin düzeltilmesi (BE<-10 olmadıkça NaHCO₃ dan kaçınımlı)

4-Serebral ödemin azaltılması:Sıvı alımının kısıtlanması önerilmekte olup, hiperventilasyon ve osmotik diüretik (Mannitol), deksametazon kullanımı tartışılmalıdır.

5-Konvülsyonların kontrol altına alınması:

-Fenobarbital :20mg/kg IV (yükleme); 3-5mg/kg/g(idame);Maks.doz:40mg/kg/g

- Fenitoin: 10-20 mg/kg/doz yükleme, 3-5 mg/kg/gün idame

-Lidokain : 2mg/kg/doz " ; 3-4mg/kg/saat (infüzyon) uygulanabilir.

6-Diger organ sistemlerine yönelik tedavi

-Miyokard yetersizliğinde inotrop ajanlar (Dopamin,dobutamine 5-20ug/kg/dk), böbrek yetmezliği: Perfüzyon temini,sıvı kısıtlaması, nefrotoksiklerden sakınma

HİPOKSİK-İSKEMİK ENSEFALOPATİNİN AĞIRLIK DERECESİNİ AZALTAN PROFLAKTİK VE TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Barbitüratlar: Her ne kadar deneysel çalışmalar, barbitüratların,nöronal metabolik hız ve enerji kullanımını azalttığını,sinirsel impuls iletimini, depolarizasyon sonucu hücre içi kalsiyum artışını inhibe,nöron membran potansiyelini stabilize ettiğini,beyin kan

akımını, serebral ödemini azalttığını, toksik serbest oksijen radikallerini nötralize ettiğini göstermekteyse de, asfiktik yenidoganlar üzerindeki etkileri tartışılmamıştır. Svenningsen ve ark. gerçekleştirdikleri "Beyine Yönelik Yoğun Bakım" protokolünde kullanılan fenobabitalın etkinliği diğer kullanılan tedavi yöntemleri nedeniyle açığa çıkmamıştır (32). Yapılan tek kontrollü çalışmada, tiopentalin morbidite ve mortalite üzerine etkisi grubundan farklı bulunmamıştır (33).

Naloksan: Deprese yenidoganlarda artmış endojen endorfinlerin etken olduğu öne süren görüşlere dayanarak yapılan bir çalışmada hiçbir yararlı etkisi gösterilmemiştir (34).

Steroidler: Asfiktik yenidoganlarda yapılan tek kontrollü çalışmada, intrakranyal basıncı gözlenen azalmanın geçici olduğu (6 saat), daha sonra basıncın hızla arttığı saptanmış olup kullanılması önerilmemektedir (35).

Mannitol: Sitotoksik ödemi azaltma, mikrosirkülasyonu düzeltme ve toksik serbest radikalleri temizleme gibi yararlı etkileri var, ancak uygun düzenlenmiş, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Hipotermi: Canlandırmaya yanıt alınamayan asfiktik yenidoganlarda beden ısısının 30-32°C'ye indirilmesinin mortalite ve morbidite oranını azalttığını gösteren kontroldüs çalışmalar (36), son yıllarda nöropatolojik ve spektroskopik tetkik yöntemlerinin kullanıldığı deneysel çalışmalarla desteklenmektedir ve serebral hipoteminin bu yararlı etkisinin olasılıkla eksitator amino asitler ve nitrik oksit sentezini azaltması ile apoptozisi inhibe etmesine bağlı olduğu öne sürülmektedir (37,38).

POTANSİYEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hipoksik-iskemik beyin hasarı esasında ve sonrasında gelişen olayların fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ile birçok potansiyel tedavi yöntemleri denenmektedir (39).

Kalsiyum kanal blokerleri, serbest oksijen radikal antagonistleri, glutamat ve aspartat blokerleri, lipit peroksidasyon, siklo ve lipooksijenaz inhibitörleri ile yeni tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Bu potansiyel tedavi yöntemlerinin çoğu henüz deneysel nitelikte olup bir çogunun önemli yan etkileri bulunmakta, ayrıca ekli olabilmeleri için sekonder nöronal hasar oluşmadan uygulamaları gerekmektedir. Bu nedenle son yıllarda geliştirilen, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMRS) ve Near-Infrared

Spektroskopi (NIRS) gibi görüntüleme yöntemlerinin yardımcı ile serebral hemodinami ve oksidatif enerji metabolizmasının durumu, dolayısıyla прогноз hakkında erken, ivedi bilgi sahibi olunması, böyleselikle bu potansiyel tedavi yaklaşımının kullanılabilcegi hasta gruplarının belirlenmesi hedeflenmektedir (40-42).

PROGNOZ

Prognosun belirlenmesi, agresif edavi yaklaşımının uygunluğunun ortaya konması açısından son derece önemlidir. Kötü прогнозu olan asfiktik bir yenidogana yapılacak tedavinin kısıtlanması ve durumunun aileye anlatılması hem tıbbi hem de kanuni yönden önem taşımaktadır.

Prognos tayininde kullanılan göstergelerden biri Apgar skoru olagelmiştir. Nelson ve Ellenberg'in yaptığı ve yaklaşık 45000 asfiktik term yenidoganı kapsayan çalışmada 1. ve 5. dakika düşük Apgar skorlarının mortalite yönünden son derece düşük tahmin değerine sahip oldukları, 20 dakika skoru 0-3 olan, >2500g ağırlığındaki yenidoganlarda mortalite oranının %59 olduğu, ancak bu skorlara sahip olup yaşayanların %80'inde hiçbir major sekel bulunmadığı saptanmış olup, yenidoganların %60'ını ödeyecek şiddetteki bir uyarının sağkalanların %80'inde hiçbir major sekel bırakmaması şaşırtıcı bulunmuştur (16).

Prognosun en önemli ve pratik göstergelerinden biri Sarnat & Sarnat'ın geliştirdiği HIE evrelemeye sistemidir. Evre 1'deki olguların %100'e yakını tam iyileşme göstermekte, Evre 3 olgularının %50-100'ü ölüm veya ağır nörolojik sekelle sonuçlanmaktadır. Evre 2'dekilerin прогнозu değişken olup, normalde %25-27 olan mortalite ve ağır dekel oranı, bu evrede 7 günden fazla kalım olursa %44-50'ye yükselmektedir (12,43,44).

Görüntüleme yöntemlerinde EEG, Doppler US ve spektroskopik tetkikler erken devrede, kranyal ultrasonografi, bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonansas görüntüleme geç dönemde (> 1 haftada) hasarın niteliği, genişliği dolayısıyla прогноз ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Prognosu kötü olan olgularda, bu görüntüleme yöntemlerinin tümünün inceleme sonuçları anormal bulunmuştur, dolayısıyla koşulların elverdiği herhangi bir modalite seçilebilir.

Halihazırda kullanılan kötü прогноз göstergeleri şunlardır:

- Ağır, uzun süreli asfiksia (Apgar skoru <3; 10.15.20. dakika)
- HIE Evre 3,7 günden uzun süren Evre 2
- Kontrol altına alınması güç, erken konvülsiyonlar
- İntrakranyal Basınç > 10mmHg
- Anormal nörolojik bulguların 1-2 haftadan uzun sürmesi
- BBT'de yaygın hipodens alanların varlığı
- CPK-BB > 5 IU
- Persistan oligürü (<1 ml/kg/7 saat-ilk 36 saat)

Ancak son yıllarda MRS ve aEEG prognostik değerlendirmede ön sıralarda yer almaktır, özellikle aEEG'nin yaygın kullanım alanı bulabilecek uygunlukta olduğu öne sürülmektedir (45).

Sonuç olarak, Perinatal Asfiksia, halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olma kimliğini sürdürmektedir. Etyolojide, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önlenemelidir nedenler ön planda yer almaktır, spektroskopik yöntemlerin geliştirilmesi ve hücresel patofizyolojinin daha da iyi anlaşılması ile günümüzde, potansiyel tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır, bunların arasında serebral hipotermi ümit verici gözükmemektedir. Konvansiyonel tedavi yöntemlerinin ise kontrollü çalışmalara dayanmaması ve ayrıca tanı kriterleri açısından tam ulaşının bulunmaması dikkat çekicidir. Prognostik göstergeler açısından ise MRS ve aEEG yüksek tahmin değerleri ile ön plana çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brann AW: Hypoxic ischemic encephalopathy (asphyxia). *Pediatr.Clin.North.Am.* 1986;33:451-464.
2. Volpe JJ: Hypoxic-ischemic encephalopathy: intrauterine assessment. In Volpe JJ. (Ed) *Neurology of the Newborn*. 3rd edit. Philadelphia:WB Saunders Co., 1994:260-278.
3. Costello AM, Manandar DS: Perinatal Asphyxia in less developed countries. *Arch. Dis.Child.* 1994;71:F1-F3.
4. Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB: The definition of Acute Perinatal Asphyxia. *Clin.Perinatol.* 1993;20:287-302.
5. Roberton NRC: Resuscitation of the Newborn-Physiology of Asphyxia in Roberton NRC. (Ed) *A Manual of Neonatal Intensive Care*, 3rd edit. London: Edward Arnold Co., 1993: 49-67.
6. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B: Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J.Pediatr.* 1979;94:118-121.
7. Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD: Pathophysiology of Perinatal Asphyxia. *Clin.Perinatol.* 1993;20:305-325.
8. Kjellmer I: Mechanism of Perinatal Damage. *Annals.Med.* 1991;23:675-679.
9. Chugani HT: Positron Emission Tomography Scanning: Applications in Newborns. *Clin.Perinatol.* 1993;20:395-409.
10. Martin E, Barkovich AT: Magnetic Resonance Imaging in perinatal asphyxia. *Arch.Dis.Child.* 1995;72:F62-F70.
11. Hill A, Volpe JJ: Perinatal Asphyxia: Clinical aspects. *Clin.Perinatol.* 1989;2:435-455.
12. Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal Encephalopathy following fetal distress. *Arch. Neurol.* 1976; 33:695-706.
13. Leviton A, Nelson KB: Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* 1992;8:85.
14. Pearlman J, Tack E, Martin T, Shackelford G, Amon E: Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am.J.Dis.Child* 1989;143:617-620.
15. Apgar V: Proposal for a new method of evaluation of newborn infants. *Anesthiol. Analgesia*. 1953; 32:260-267.
16. Nelson KB, Ellenberg JH: Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981;68:36-44.
17. Marlow : Do we need an Apgar score? *Arch.Dis.Child.* 1992;67:765-769.
18. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Use and abuse of the apgar score. *Pediatrics* 1996, 98:141-142.
19. Gilstrap L, Leveno K, Burris J, Williams M, Little B: Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score and

- newborn cerebral dysfunction. Am.J. Obstet. 1989;161:825-830.
20. Ruth V, Raivio K: Perinatal brain damage: Predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. Br.Med.J 1988;297:27-32.
 21. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK: Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. N.Eng.J.Med. 1996; 334:613-618.
 22. Fernandez F, Verdu A, Quero J, Perez-Higueras A: Serum CPK-BB isoenzyme in the assessment of brain damage in asphytic term infants. Acta.Pediatr.Scand. 1987;76:914-918.
 23. Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I: Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. Arch.Dis.Child. 1995;72:F39-F42.
 24. Blennow M, Hagberg H, Rosengren L: Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? Pediatr.Res. 1995;37:260-264.
 25. Hellstöm-Westas I, Rosen I, Sweningsen NW: Predictive value of early continuous amplitude-integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. Arch.Dis.Child. 1995;72:F34-F38.
 26. -de Vries LS, Pierrat V, Eken P, Minami T, Daniels H, Casaer P: Prognostic value of early somatosensory evoked potentials for adverse outcome in full term infants with birth asphyxia. Brain.Dev. 1991;13:320-325.
 27. Eken P, Toet MC, Groenendal F, de Vries LS: Predictive value of early neuroimaging, pulsed doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Arch.Dis.Child. 1995;73:F75-F80.
 28. Eken P, Jansen GH, Groenendal F, Rademaker KJ, de Vries LS: Intracranial lesions in the full term infant with hypoxic-ischemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation. Neuropediatrics 1994;25:301-307.
 29. Volpe JJ: Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects: In Volpe JJ.(Ed) Neurology of the Newborn. 3rd edit. Philadelphia:WB Saunders Co.,1994:314-369.
 30. Rutherford MA, Pennock JM, Schweiso J, Cowan F, Dubowitz L: Hypoxic-ischemic encephalopathy: early and late magnetic resonans imaging findings in relation to outcome. Arch.Dis.Child. 1996;75:F145-F151.
 31. Milner AD, Vyas H, Hopkin IE: Efficacy of face mask resuscitation at birth. Br.J. Med.1984;289:1563-1565.
 32. Sweningsen NW, Blennow G, Lindroth M, Gaddlin P, Ahlstrom H: Brain-oriented intensive care treatment in severe neonatal asphyxia. Arch.Dis.Child. 1982;57:176-183.
 33. Goldberg R, Moscoso P, Bauer C, Bloom F, Curless R, Burke B, Bancalari E: Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomised controlled trial. J. Pediatr. 1986;109:851-856.
 34. Chernick V, Manfreda J, De Booy V, Davi M, Rigatto H, Seshia M: Clinical trial of naloxone in birth asphyxia. J.Pediatr. 1988;113:519-525.
 35. Levene M, Evans D: Medical management of raised intracranial pressure after severe birth asphyxia. Arch.Dis.Child. 1985;60:12-16.
 36. Cordey R, Chiolero R, Miller J: Resuscitation of neonates by hypothermia: Report on 20 cases with acid-base determination on 10 cases and the long-term development of 33 cases. Resuscitation 1973;2:169-181.
 37. Haaland K, Loberg EM, Steen PA, Thoresen M: Posthypoxic Hypothermia in Newborn Piglets. Pediatr.Res. 1997;41:505-512.
 38. Thoresen M, Wyatt J: Keeping a cool head, post-hypoxic hypothermia-an old idea revisited. Acta.Paediatr. 1997;86:1029-1033.
 39. Palmer C, Vanucci RC: Potential new therapies for perinatal cerebral hypoxia-ischemia. Clin. Perinatol. 1993;20:411-428.
 40. Wyatt JS: Near Infrared Spectroscopy in asphyxiated brain injury. Clin.Perinatol. 1993;20:369-378.
 41. Goplerud JM, Delivoria-Papadopoulos M: Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy following asphyxia. Clin.Perinatol. 1993;20:345-365.
 42. Shankaran S, Kottamasu SR, Kuhns L: Brain Sonography Computed Tomography and Single-Photon Emission Computed

- Tomography in term infants with Perinatal Asphyxia. *Brain Dev.* 1991;13:320-325.
43. Robertson CMT, Finer NN: Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol.* 1993;20:483-498.
44. Levene M, Sands C, Grindulis H, Moore J: Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1:67-69.
45. Patel J, Edwards AD: Prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr.* 1997;9:128-132