

# Perinatal Asfiksi

Betül Ayşe ACUNAŞ<sup>1</sup>

## ÖZET:

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

*Bu derlemede, tıpta elde edilen büyük gelişmelere rağmen halen önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmayı sürdüren, Perinatal Asfiksi'nin etyolojisi, fizyopatolojisi, tanı ve tedavi yöntemleri, potansiyel tedavi yaklaşımları ve prognostik göstergeleri yeni veriler, gelişmeler göz önüne alınarak irdelenmiştir.*

*Anahtar Sözcükler: Perinatal Asfiksi, etyoloji, fizyopatoloji, tanı, tedavi, prognoz*

## 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 Asfiksi" insidansı halen % 2-10 arasında değişmekte, gestasyon yaşı 36 haftadan küçük yenidoğanlarda bu oran % 9-15'e varmakta, 36 haftadan büyüklerde % 0,5'e düşmektedir. Asfiksi perinatal mortalitenin %20-50'sinden sorumlu tutulmakta, yaşayanlarda ise % 4-57 arasında değişen sekellere yol açmakta, 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 istatistiki verilere ulaşmak çoğunlukla mümkün olmamaktadır.

## ETİYOLOJİ

Asfiksi, 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.

Asfiksiye 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- Yenidoğan akciğerinin yeterince havalanamaması ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma 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 önlenemez antepartum risk faktörleri ön planda iken, kordon sarkması, maternal kanama gibi ön görülemeyen intrapartum risk faktörüne bağlı olarak gelişen asfiktik uyarının hafif-orta dereceden ağır dereceye dönüşmesini önleyecek iyi organize ve eğitilmiş doğum ve primer canlandırma ekibinin varlığı büyük önem taşımaktadır (3).

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

<sup>1</sup> Doç.Dr.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

## **FIZYOPATOLOJİ**

### **Fizyolojik değişiklikler:**

Asfiksini hem fetüs hem de yenidoğan üzerindeki etkilerini anlayabilmek için, akut asfiksi ve kronik parsiyel asfiksini ayrı ayrı incelenmesi gerekir. (5)

**Kronik Parsiyel Asfiksi:** Daha önce normal gelişen fetüsün, oksitosinle indüklenmiş, hipertonic ve koordineli olmayan uterus kontraksiyonları ile gelişen ya da umbilikal kordonun fetüsün bir kısmına dolanması nedeni ile tekrarlayan parsiyel asfiksi episodlarına maruz kalma durumudur. Böyle bir yenidoğan 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 Asfiksi:** Klinik yaşamda daha nadir görülen bu durum, total akut asfiksiye maruz bırakılan yenidoğan maymunlarda yapılan bir çalışmayla ortaya konmuştur. Burada asfiktik uyarıyı takiben, birkaç yüzeysel solunum hareketinden sonra solunum durmakta, 10 dakikaya kadar uzayabilen bu döneme "Primer Apne" dönemi denmektedir. Bir-iki dakika sonra hızlı ve canlı gasping başlamakta, 5-10 dakika süren bu periyodu "Terminal Apne" dönemi izlemektedir. Kalp hızı ise doğumdan sonra hızla azalmakta, 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 arteryel ise periferik direnç artışına bağlı olarak başlangıçta yükselmekte, daha sonra olay ilerledikçe hızla azalmaktadır(5). Bu dönemlerin ayrımının iyi yapılması gereksiz, agresif canlandırma yöntemlerinden sakınılarak, uygun zamanda, uygun yaklaşımda bulunulmasını sağlaması açısından son derece önemlidir.

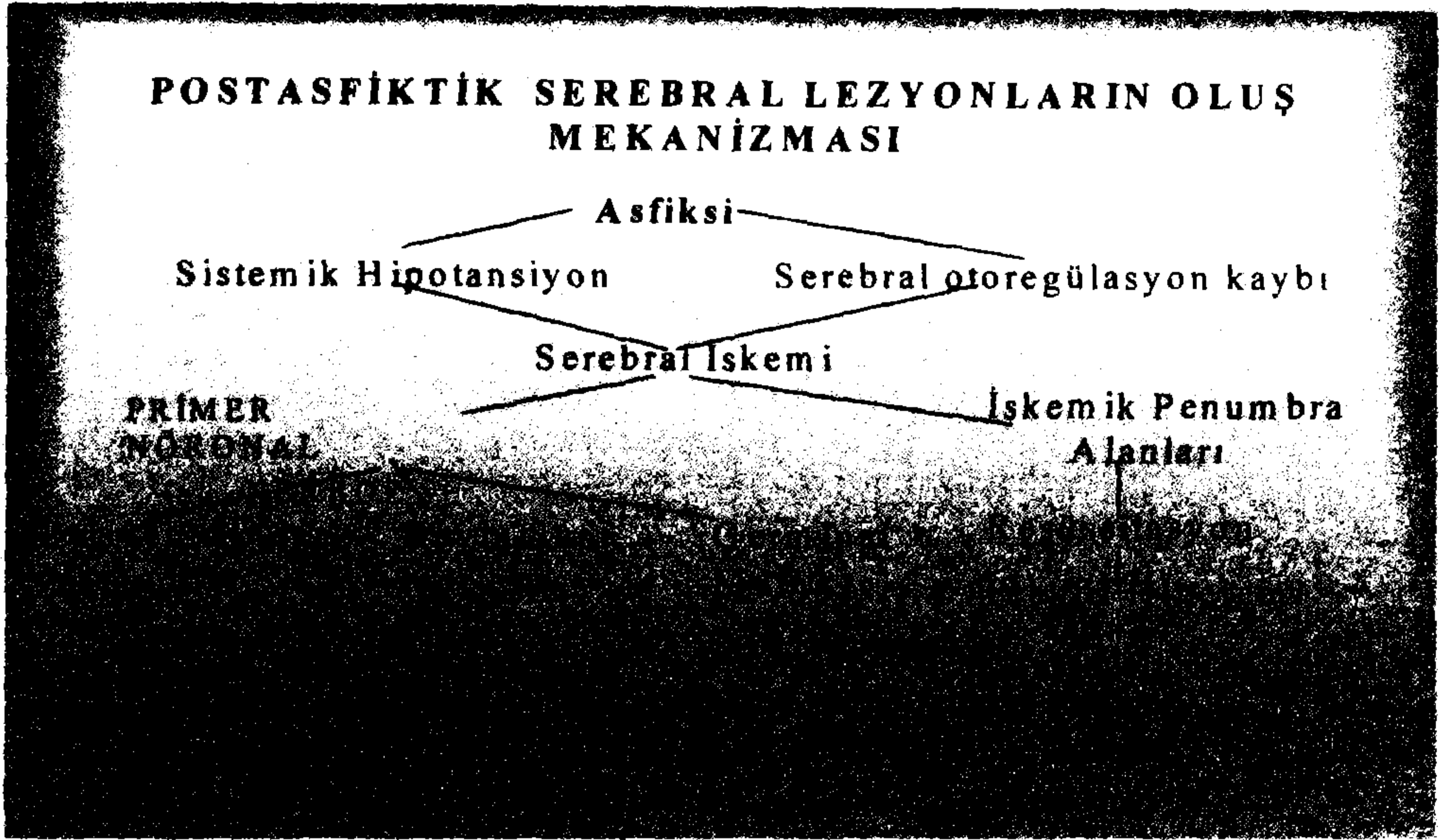
### **Hemodinamik Değişiklikler:**

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 glukozdan 38 molekül ATP oluşur. Bu metabolik olayın gerçekleşmesi için 3,3 ml/100g/dak. oksijen desteğine ihtiyaç vardır. Oksijen desteğinin azaldığı durumlarda beyin, glukozu aerobik yolla metabolize edemez, hatta ketonlar ve diğer substratlardan da faydalanamaz. 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 kardiyak debinin önemli bir oranını beyine gidecek şekilde yeniden düzenleyerek yapar, daha fazla glukoz ve ATP temin etmeye çalışırsa da, hipoksi ve asidoz daha da sürecektir, kalp kası da hasarlanarak intrakardiyak pH düşmeye başlar. Kardiyak atımda artış ile hipoksiye cevap veremez hale gelir ve serebral kan akımı giderek azalır, pulmoner vazokonstriksiyon sonucu gelişen azalmış pulmoner kan akımında buna katkıda bulunur. Normalde, otoregülatuar mekanizmalar sistemik kan basıncındaki 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 gelir ki "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 olarak sağlamdırlar. Bu "İskemik penumbra alanları"nda resüsitasyonu 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-dilatatör prostanooidlerin ve serbest oksijen radikallerinin etkisi ile oluştuğu sanılan bu sekonder ve gecikmiş iskemi dönemi postasfiktik serebral lezyonun yayılımını ve ağırlık derecesini belirlemektedir ( Sekonder Nöronal Nekroz) (Şekil 1) (6,7).

Şekil I: Postasfiktik Serebral Lezyonların Oluş

**Hücreyel 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 A<sub>2</sub>'yi aktive ederek membran fosfolipidlerini açığa çıkarır. Bu şekilde intrasellüler konsantrasyonu artan Araşidonik Asidin (AA) lipooksijenaz ve siklolsijenaz yolları ile aktive olmasıyla prostoglandinler, tromboksan ve lökotrienler oluşmakta, bunlar da vazokonstriksiyon yoluyla iskemiye yol açmaktadır. Araşidonik asitin bu yollar ile oksidatif parçalanması büyük miktarlarda serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumuna da neden olmaktadır. Araşidonik asit, ayrıca, fosfolipaz C'yi aktive ederek İP<sub>3</sub> (İnositol 1,4,5 Trifosfat) sentezine yol açmakta, bu moleküller de endoplasmik retikulumda kalsiyum salınımının tekrar stimüle etmektedirler.

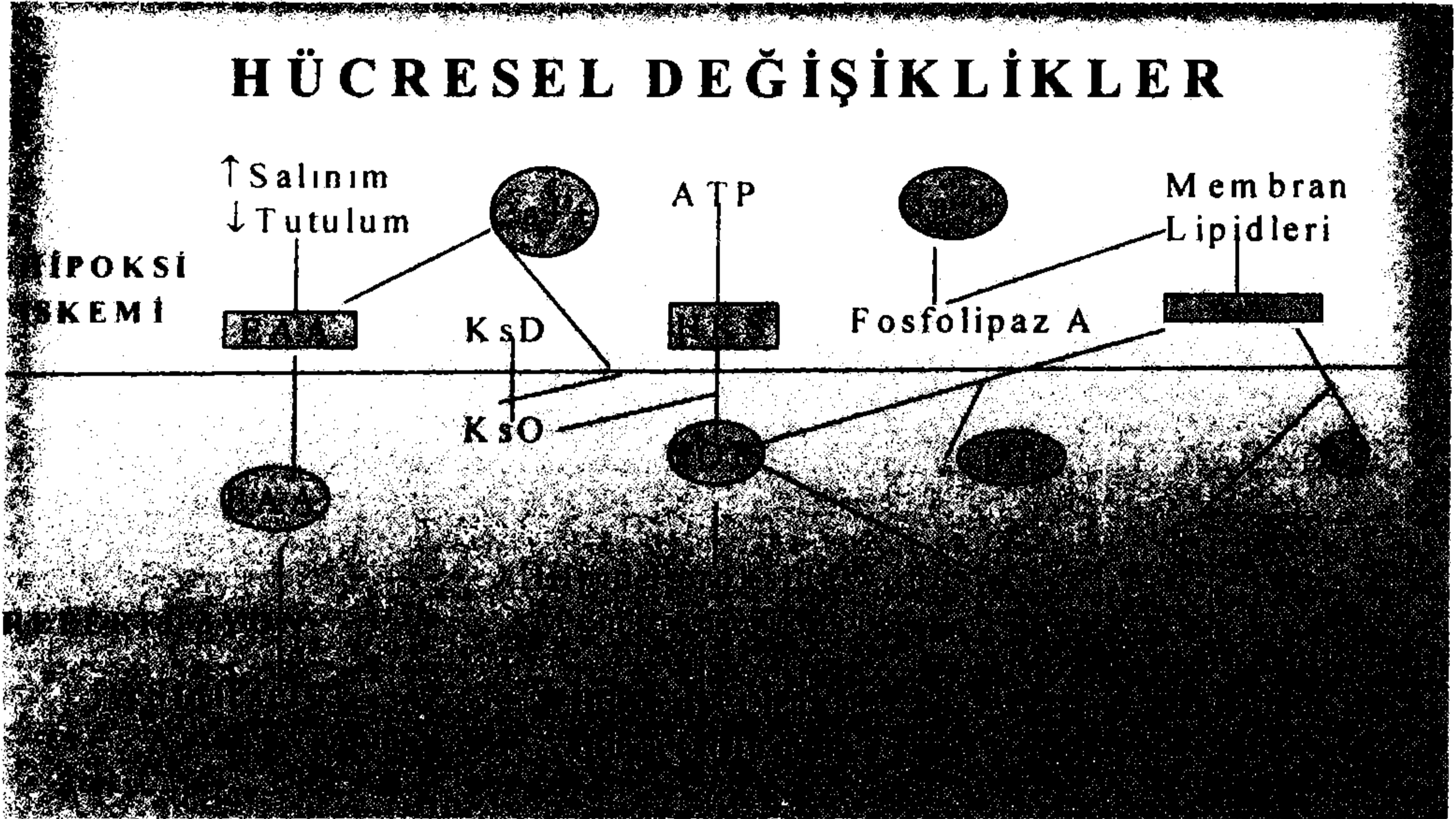
Kalsiyuma bağımlı bir proteaz (Calpain) yardımı ile ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşmekte, bu enzim aracılığı ile hipoksantin okside olarak SOR meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri, dokularda lipit peroksidasyonu, membran hasarı gibi olayları başlatmaktadır.

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

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

Hücreyel düzeydeki bu değişikliklerin büyük bir bölümü reoksijenizasyon-resüsitasyon 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 ve immün mekanizmaların aktivasyonu sekonder hasarın artışına katkıda bulunmakta, nörolojik prognoz bu sekonder hasarın ağırlık derecesine doğrudan bağlı olduğu düşünülmektedir (7,8).

Şekil II: Hücresel Değişiklikler



### NÖROPATOLOJİ VE KLİNİKOPATOLOJİK 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 yenidoğanlarda en yüksek metabolik aktiviteye, talamus, basal ganglionlar ve serebral korteksin primer sensorimotor alanlarında rastlandığını, preterm yenidoğanlarda 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 yenidoğanlarda 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 asfiksi ve belirgin ve çarpıcı etkisini merkez sinir sistemi üzerinde gösterir. Asfiksi episoduna maruz kalan term bir yenidoğanda ortaya çıkan ensefalopatinin klinik ve nöropatolojik bulgular bütünü Hipoksik-İskemik Ensefalopati (HİE) tablosu olarak tanımlanmaktadır. İlk kez 1976 yılında, Sarnat ve Sarnat tarafından geliştirilen ve bilinç düzeyi, tonus, otonom sistemi bulguları, konvülsiyon ve prognoz kriterlerini kapsayan HİE Evreleme sisteminin fizyopatolojinin kavranması, tedavi gruplarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde olduğu kadar prognozun belirlenmesinde de önemli katkıları bulunmaktadır (12).

Nelson ve Leviton, beyinde hasara yol açacak kadar sistemik kan akımı bozulan bir yenidoğanda diğer organların etkilenmemesinin imkansız olduğunu, dolayısıyla diğer sistem bulguları yok ise neonatal ensefalopati tablosunun asfiksiye atfedilmemesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (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 değişkene dayandırılmasıdır.

İlk kez1953 yılında, Virginia Apgar tarafından tanımlanan Apgar Skoriama Sistemi (15), uzun yıllardır asfiksi tanısında "Altın Standart" olarak kullanılırken, son yıllarda yapılan çalışmalar bu sistemin efsanevi konumunu sorgulamaktadır (16-18). Pratikte, skoriama 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 oluşunu asfiksi tanısı için yeterli sayan birçok araştırma bulunmaktadır.Oysa düşük Apgar skoru:Prematürite 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 tartışmalıdır.Geçmişte pH'nın <7,2 olması asidoz olarak tanımlanırdı.Çeşitli çalışmalarda,normal,term yenidoğanlarda ortalama pH değeri 7,24 olarak bulunduğu, ve pH<7,10 istatistiki 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 bakıldığında,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 yenidoğanın 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 görülmekteyse 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 kritere dayandırılması ihtiyacı doğmaktadır.Bazı araştırmacılar,fetal kalp hızı monitorizasyonu, umbilikal arter pH'sı veApgar skorunu kombine olarak kullanılırken, bir diğer grup bu kombinasyona HİE 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 gerekli olduğuna karar vermiştir(2):

- 1-Kordon arteryel kan gazı örneklerinde derin metabolik veya mikst asidemi (pH<7,0)
- 2-0-3 arasında değişen Apgar skorunun 5 dakikadan uzun süre devam etmesi
- 3-Erken neonatal dönemde HİE 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 çoğunun kullanımı deneysel modeller ve araştırmalarla sınırlı kalmaktadır.Bir çoğu da asfiksi için spesifik değildir. Asfiksidede prognoz tayini için oldukça duyarlı ve özgül sayılan göstergeler Kreatin Fosfokinaz Beyin İzoenzimi (CPK-BB), Nöron Spesifik Enolase (NSE) ve Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) dır (22-24).

#### Elektrodiagnostik tanı yöntemleri:

**EEG:** İsrar eden düşük voltajın, burst süpresyonu veya izoelektrik hattın saptanması ve anormal zemin aktivitesinin gösterilmesi önemlidir.Erken evrede prognozun 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 prognozu % 94,7 duyarlılık, % 89,3 özgüllük ve % 85,7 pozitif tahmin değeri ile öngörebilmektedir (25).

**Görsel ve Somatosensoryel 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, somatosensoryel uyarılmış potansiyel ölçümlerinde gecikmiş N1 latensi veya yanıtızlık saptandığında sırasıyla % 89,5, % 66,7 ve % 77,3 tahmin değerlerine ulaşılmaktadır (26,27).

#### **Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:**

**Ultrasonografi (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 yamavari 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 pediatrik dışındaki, doğumda hazır bulunan diğer tıbbi personelin de temel canlandırma konusunda eğitilmiş olmalarını gerektirmektedir.Canlandırma prensipleri ve yöntemlerinin ayrıntısına burada değinilmeyecektir.Ancak farklı canlandırma yöntemlerinin etkinliğini belirleyen kontrollü çalışmaların yokluğu dikkat çekicidir.

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

Canlandırmada amaç, yeterli açılma basıncına 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:

-Hipoksi,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 kaçınılmalı)

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

5-Konvülsiyonların 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-Diğer 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 ödemi azalttığını, toksik serbest oksijen radikallerini nötralize ettiğini göstermekteyse de, asfiktik yenidoğanlar üzerindeki etkileri tartışılmalıdır. Sveningsen ve ark. gerçekleştirdikleri "Beyine Yönelik Yoğun Bakım" protokolünde kullanılan fenobitalin etkinliği diğer kullanılan tedavi yöntemleri nedeniyle açığa çıkmamıştır (32). Yapılan tek kontrollü çalışmada, tiopentalin morbidite ve mortalite üzerine etkisi kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (33).

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

**Steroidler:** Asfiktik yenidoğanlarda yapılan tek kontrollü çalışmada, intrakranyal basınçta 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 yenidoğanlarda beden ısısının 30-32 C'ye indirilmesinin mortalite ve morbidite oranını azalttığını gösteren kontrolsüz çalışmalar (36), son yıllarda nöropatolojik ve spektroskopik tetkik yöntemlerinin kullanıldığı deneysel çalışmalarla desteklenmektedir ve serebral hipoterminin 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 yaklaşımları önerilmektedir. Bu potansiyel tedavi yöntemlerinin çoğu henüz deneysel nitelikte olup bir çoğunun 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

Spektroskopisi (NIRS) gibi görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile serebral hemodinami ve oksidatif enerji metabolizmasının durumu, dolayısıyla prognoz hakkında erken, ivedi bilgi sahibi olunması, böylelikle bu potansiyel tedavi yaklaşımlarının kullanılabilmesi hasta gruplarının belirlenmesi hedeflenmektedir (40-42).

#### PROGNOZ

Prognozun belirlenmesi, agresif tedavi yaklaşımlarının uygunluğunun ortaya konması açısından son derece önemlidir. Kötü prognozu olan asfiktik bir yenidoğana yapılacak tedavinin kısıtlanması ve durumunun aileye anlatılması hem tıbbi hem de kanuni yönden önem taşımaktadır.

Prognoz tayininde kullanılan göstergelerden biri Apgar skoru olagelmıştır. Nelson ve Ellenberg'in yaptığı ve yaklaşık 45000 asfiktik term yenidoğanı 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 yenidoğanlarda mortalite oranının %59 olduğu, ancak bu skorlara sahip olupta yaşayanların %80'inde hiçbir major sekel bulunmadığı saptanmış olup, yenidoğanların %60'ını öldürecek şiddetteki bir uyarının sağkalanların %80'inde hiçbir major sekel bırakmaması şaşırtıcı bulunmuştur (16).

Prognozun en önemli ve pratik göstergelerinden biri Sarnat & Sarnat'ın geliştirdiği HIE evreleme 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 prognozu 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 rezonans görüntüleme geç dönemde (> 1 haftada) hasarın niteliği, genişliği dolayısıyla prognoz ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Prognozu kötü olan olgularda, bu görüntüleme yöntemlerinin tümünün inceleme sonuçları anormal bulunmuştur, dolayısıyla koşulların elverdiği herhangi bir modalite seçilebilir.

Hali hazırda kullanılan kötü prognoz göstergeleri şunlardır:

- Ağır, uzun süreli asfiksi ( Apgar skoru <3; 10.15.20. dakika)
- HİE 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 oligüri (<1 ml/kg7saat-ilk 36 saat)

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

Sonuç olarak, Perinatal Asfiksi, halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olma kimliğini sürdürmektedir. Etiyolojide, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önlenabilir nedenler ön planda yer almakta, spektroskopik yöntemlerin geliştirilmesi ve hücrel patofizyolojinin daha da iyi anlaşılması ile günümüzde, potansiyel tedavi yaklaşımları önem kazanmakta, bunların arasında serebral hipotermi ümit verici gözükmektedir. Konvansiyonel tedavi yöntemlerinin ise kontrollü çalışmalara dayanmaması ve ayrıca tanı kriterleri açısından tam uzlaşının 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.* 3<sup>rd</sup> 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. Robertson NRC: Resuscitation of the Newborn-Physiology of Asphyxia in Robertson NRC. (Ed) *A Manual of Neonatal Intensive Care,* 3<sup>rd</sup> 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. *Anesthesiol. 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 asphyctic 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, Groenendaal 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, Groenendaal 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*. 3<sup>rd</sup> 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 resonance 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, Ahlstorm 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, Chioloro 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