

# Perinatal Asfiksini Önlenmesi ve Yönetimi

Prof. Dr. Neslihan Tekin

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

## Perinatal Asfiksini İnsidansı

Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre gelişmekte olan ülkelerde tüm bebeklerin %3 kadarı (3.6 milyon) asfiksiden zarar görmektedir. %23 yenidoğan (840,000) asfiksi nedeni ile ölürken yaklaşık aynı sayıda bebekte de ciddi sekel gelişmektedir. Gelişmiş ülkelerde hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) sıklığı 1-2/1000 term yenidoğan olarak bildirilmektedir. Bu sıklığın çok daha yüksek olması beklenen gelişmekte olan ülkelere ait yeterli veri mevcut değildir. HİE, %20 antepartum, %35 intrapartum, %35 ante+intrapartum ve %10 postpartum nedenlere bağlı gelişir. Yenidoğanda hipoksi-iskemiye bağlı ensefalopatide diğer ensefalopati nedenlerinden ayırd etmek önemlidir. Çünkü hipoksi-iskemiye bağlı neonatal ensefalopatinin erken tanınması tedavinin zamanında uygulanabilmesi için önemlidir. Tedavi zamanında uygulanabilirse olası sekeller azaltılabilir.

## Perinatal Asfiksi Tanımı

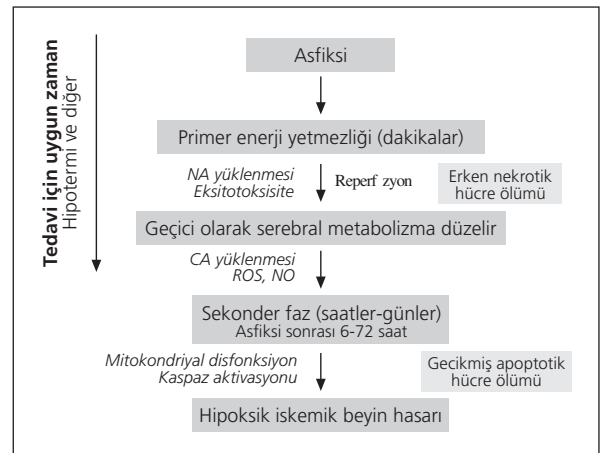
Perinatal asfiksini klinik tanısı kardiyorespiratuar ve nörolojik depresyonun temel olarak alındığı birçok kritere dayanır. İntrauterin mekonyum pasajı, fetal kalp (tokografik) monitorizasyonunda anormallik, biyofizik profil skorunda düşüklük, skalp yada umbilikal kan gazı pH düşüklüğü, 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının düşüklüğü, doğumda resüsitasyon gereksinimi gibi birçok kriter kullanılmaktadır. Bu kriterlerin tanımlanması netlik kazanamamıştır. 1985 yılından beri yapılan asfiksi konusundaki çalışmalar incelendiğinde bir kriterle değil, birden fazla parametrenin varlığında asfiksi tanımlandığı görülmektedir. Bu çalışmalarda asfiksi tanısı umbilikal kan pH değeri; <7.2, <7.18, <7.15, <7.1 ve <7.0, 5. dakika Apgar skoru; <7, <6, <5, <4, <3, pozitif basınçlı ventilasyon süresi; >1 dak, >2 dak, baz defisiti; >10, >12, >15 olması gibi birbirinden farklı rakamlarla konmuştur. Fetal distress kriterleri olarak kalp hızı anormallikleri (geç ya da variable deselerasyonlar, 60 saniyeden uzun fetal

kalp hızı<80 atım gibi) alınmış, postnatal ilk 2 saatte metabolik asidoz, anormal kas tonusu ve ilk 24 saatte konvülsiyon geçirme de kriterler içinde yer almıştır.

Doğuma yakın dönemde HİE ile sonuçlanacak kadar hipoksiye maruz kalmış bebekte aşağıdaki 4 kriterin varlığı beklenir;

- Umbilikal arter pH<7.0
- Apgar skorunun 5 dakikadan daha uzun 0-3 arasında kalması
- Nöbet, koma, hipotoni gibi neonatal nörolojik sekel
- Multiorgan yetmezliği; kardiyovasküler, gastro-intestinal, hematolojik, pulmoner veya renal

Hipoksik iskemik ensefalopatide nöron hasarı hücresel düzeyde gelişen bir süreçtir. Sonuçtaki nöron hasarının boyutu başlangıçtaki olayın şiddet ve süresiyle birlikte reperfüzyon hasarının ve apoptozisin kombine etkisine bağlıdır. Hipoksik iskemik hasarda biyokimyasal düzeyde birbirine tetikleyen olaylar zinciri gelişir (Şekil 1). Eksitator amino asit reseptörlerinin aşırı aktivasyonu önemli rol oynar.



Şekil 1. Asfiksiye bağlı hipoksik iskemik beyin hasarının süreci.

## Perinatal Asfiksiden Korunma

Asfiksini daha çok gelişmekte olan ülkelerde sorun olduğundan yola çıkarak asfiksiden korunmayı genel olarak aşağıdaki başlıklar altında değerlendirebiliriz; (1) Riskli vakaların tanınması ve risk faktörlerinin elimine edilmesi (maternal aneminin, enfeksiyonun, malnutrisyonun, vb) tedavisi, (2) Riskli hastaların perinatal merkezlere refere edilmesi (3) Gebelikte yeterli antenatal bakımın sağlanması (4) Sağlık personelinin yenidoğan bebekleri değerlendirebilme ve resüsitasyon yapabilme konusunda eğitilmeleri (5) Riskli gebelerin ve hasta yenidoğanların güvenli transportu için sistem oluşturulması.

Perinatal asfiksi'nin %90'lık kesimi intrauterin ve intrapartum olaylara bağlı geliştiği için fetusun durumunun değerlendirilmesi önemlidir. İntrapartum fetal sürveyansın amacı fetusta dekompanasyon potansiyelini saptayarak perinatal morbidite ve mortalite ile sonuçlanacak perinatal asfiksi, hipoksik iskemik ensefalopati, ölü doğum ve yenidoğan ölümlerini zamanında ve etkin bir biçimde önlemektir.

Antenatal-intrapartum dönemde hipoksemiye fetusun cevabı kalp hızı variabilitesinin kaybı ve kalp hızında düşme, vücut hareketliliğinde azalma ve nefes alma tarzında olur. Biyofizik skorlama (fetal hareketler, tonus, solunum ve tahmini amniyotik sıvı miktarı), modifiye biyofizik skorlama (antenatal kardiyotokogram kaydı ile amniyotik sıvının ultrasonografik ölçümü), hızlı biyofizik skorlama (amniyotik sıvı indeksi ile sesle provake edilen fetal hareketlerin ultrason ile saptanması), umbilikal arter doppleri, elektronik fetal monitorizasyon (devamlı kardiyotokografi), skalp pH, skalp laktat, fetal pulse oksimetre, NIRS (near infrared spektroskopisi) gibi bir dizi antenatal hipoksini saptanması, doğum metodunu ve zamanını planlama açısından kullanılmaktadır. Herbirinin perinatal asfiksiyi predikte etme gücü farklıdır.

## Doğum Odasında Resüsitasyon ve Stabilizasyon

Asfiktik yenidoğanın tedavisinde öncelikli olan hipoksi/hiperkarbinin ortadan kaldırılması, uygun oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanması, optimal doku perfüzyonu ile doku iskemisinden korunmadır. Doğum odasında resüsitasyon standard Neonatal Resüsitasyon Programı'na uygun olarak yapılır. Oksijen kullanımına gereken dikkat gösterilir. Perfüzyonun sağlanması, hipoglisemi ve hipertermiden kaçınmak önemlidir. Oda havasını kullanarak yapılan resüsitasyonun %100 O<sub>2</sub> kadar etkili olduğuna dair bir-

çok çalışma mevcuttur. Ancak spontan dolaşımın oda havasıyla da, %100 O<sub>2</sub> ile aynı sürede sağlanabileceği konusunda yeterli veri yoktur. Diğer ek tedaviler ortaya çıkabilecek komplikasyonlara ve morbiditelere göre düzenlenir.

Hipoksik İskemik Ensefalopatili yenidoğanlarda destekleyici bakım HIE ile sonuçlanacak kadar intrapartum hipoksi de olan bebekte multiorgan sistem disfonksiyonuna ait diğer bulgularla saptanır (Tablo 1). Çoklu organ disfonksiyonu kardiyak output'un cilt, kaslar, böbrek, akciğer, karaciğer ve gastrointestinal sistemde azaltılarak kalp, beyin ve adrenal bezlere yönlendirilmesinden kaynaklanır. Eğer belli bir organ tutulumu varsa mekonyum aspirasyonu yada akut tubular nekroz gibi, bu durumda tedavide spesifik problemlere yönelik tedavi öncelik kazanır.

**Tablo 1.** Perinatal asfiksidede multiorgan yetmezliği.

| Sistem/organlar  | Komplikasyonlar                                                                      |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Kardiyovasküler  | Myokard hasarı, Kardiyojenik şok, kalp yetmezliği, disritmiler                       |
| Pulmoner         | Pulmoner hipertansiyon, Respiratuar distres, 'şok akciğeri', pulmoner ödem, hemoraji |
| Renal            | Renal yetmezlik, asfiktik mesane sendromu, uygunsuz ADH                              |
| Gastrointestinal | Hepatik hasara bağlı kolestaz, hypoalbuminemi, pıhtılaşma disfonksiyonu, NEC         |
| Hematolojik      | Trombositopeni, DIC, Polisitemi                                                      |
| Metabolik        | Hipoglisemi, Hipokalsemi, Termoregülasyon bozukluğu, Laktik asidoz                   |
| SSS              | Konvülsiyonlar, Serebral ödem, hemoraji                                              |

1976 yılında Sarnat ve Sarnat, nörolojik bulguları skorlayarak ensefalopatiji derecelendirmişlerdir. Günümüzde de kullanılmakta olan bu skorlama ile ensefalopati hafif (evre I), orta (evre II), şiddetli (evre III) olarak derecelendirilmekte ve prognoz konusunda fikir verici olmaktadır. Evre I ensefalopati tamamen düzelir, evre II de iyileşen grupta bulguların normale dönmesi 7-10 günde olur, sekel oranı %25 dir, evre III'ün neredeyse tümünde (%100) sekel yada mortalite vardır. İyileşme gösterecekler kendini 3 günde belli eder.

Prospektif olarak yapılan bir çalışmada şiddetli asfiksidede kardiyovasküler, santral sinir, gastrointestinal renal ve solunum sistemi disfonksiyonu bebeklerin %50 den fazlasında gelişmiştir. Orta dereceki asfiktik bebeklerin %40'ında kardiyovasküler ve solunum sistemi disfonksiyonu gelişmiştir.

## Hipoksik İskemik Ensefalopatinin Tedavisi

Orta yada şiddetli asfiksidede öncelik ilk 1 hafta boyunca gelişebilecek HİE'nin şiddetini en aza indirmeye verilir. Ensefalopatinin şiddetini azaltabilecek ve uzun dönem prognozu iyileştirebilme potansiyeline sahip bir dizi strateji mevcuttur. Resüsitasyon ve stabilizasyon sağlandıktan sonra orta ve şiddetli asfiksi tanımlanan bebeklerin tümü için sıvı kısıtlaması önerilmektedir. Oliguri ile gidebilecek böbrek zedelenmesi ile uygunsuz ADH salınımı olasılığına karşı sıvı alımı tahmin edilen insensibl sıvı kayıplarını karşılayacak kadar kısıtlanır. Sıvı kısıtlamasına giderken Yeterli kan hacmi, kan basıncı ve doku perfüzyonunun sağlanmasına dikkat edilmelidir. Hematokritin normal sınırlarda olması önemlidir.

Yenidoğan konvülziyonlarının en fazla nedeni perinatal asfiksidedir ve orta-şiddetli asfiksi vakalarının %50-70'inde oluşur. Çoğu vakada 12-24 saat arasında gözlenir. Status durumunda beyin gelişiminde uzun sürecek değişimlere yol açarak SSS inde uzun süreli hasara yol açar. Konvülziyonlarda ilk tercih barbitüratlardır. Barbitüratlar beynin nöral ve glial dokunun metabolik hızını ve enerji kullanımı azaltarak beynin glukoz ve oksijen ihtiyacını azaltır. Fenobarbitalin diğer etkileri serebral kan akımını azaltması ve muhtemelen toksik serbest radikallerini ortamdaki temizlemesidir. Bu etkileri akut zedelenmiş beyin dokusunun teorik olarak lehinedir ve santral sinir sistemini ödem, hipotansiyon ve otoregülasyonun kaybı sonucu serebral perfüzyon ve substrat akışının bozulduğu dönemde daha ileri zedelenmeden koruyucudur.

Ödeme sekonder gelişecek beyin hasarını azaltıcı stratejiler olarak hiperventilasyon, steroidler, osmotik ajanlar ve diüretikler öne sürülmüştür. Etkileri sınırlıdır ve asfiksi tedavisinde rutin kullanımları yoktur. Küçük sayıdaki bebekte intrakranyal basıncın mannitol ile azaldığı görülmüştür.

### Ümit vadeden yaklaşımlar (Tablo 2):

- **Profilaktik barbitürat kullanımı:** Küçük çaplı randomize bir çalışmada şiddetli hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde 40mg/kg gibi yüksek doz fenobarbitalin 1 saat içinde verilmesinin konvülziyon sıklığını ve 3 yaşındaki nörolojik değerlendirmede nörolojik defisitleri azalttığı ortaya konmuştur
- **Eritropoietin:** Yakın zamandaki bir çalışmada orta-şiddetli hipoksik iskemik ensefalopatide düşük doz eritropoietine (300-500 U/kg) ilk 48 saatte başlanarak 2 hafta süreyle verilmesinin

mortaliteyi düşürdüğü ve 18. ayda orta-ağır nörolojik defisit insidensini azalttığı gösterilmiştir (43.8% vs 24.6%; p<0.05).

- **Allopurinol:** Küçük bir grupta yapılan çalışmada sağkalımda artış ve serebral kan akımında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.
- **Eksitator amino asid (EAA) antagonistleri:** MK-801 ile deneysel hayvan çalışmaları ve sınırlı sayıdaki erişkin çalışmalarında ümit verici sonuçlar alınmıştır. Ancak bu ilacın ciddi kardiyovasküler yan etkileri bulunmaktadır.

**Tablo 2.** HİE'de beyin hasarını önlemeye yönelik kullanılan ve deneysel aşamada olan tedavi yaklaşımları.

| Strateji                                          | Girişim                                                                                  |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Serebral metabolik hızın yavaşlatılması           | Hipotermi                                                                                |
| NMDA reseptör kanallarının bloke edilmesi         | Magnezyum                                                                                |
| Glutamat salınımının azaltılması                  | Adenozin<br>Adenozin agonistleri<br>Adenozin uptake inhibitörleri                        |
| Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu | Kalsiyum kanal blokleri                                                                  |
| Serbest radikal reaksiyonlarını azaltmak          | Serbest radikal yokediciler<br>Allopurinol<br>Vitamin C, E<br>Super oksit dismutaz (SOD) |
| Apoptozis yolağının hızını azaltmak               | Kaspaz inhibitörü                                                                        |
| Serbest radikal oluşumunun engellenmesi           | Indometasin<br>Demir kelatörleri<br>Allopurinol<br>NOS inhibitörleri                     |
| İnflamatuvar yanıtın azaltılması                  | Allopurinol<br>İnflamatuvar antagonistler<br>(IL-1 ve TNF-alfa blokleri, steroidler)     |

## Hipotermi Tedavisi

Asfiktik olay sonrası 6 saati geçirmeden vücut ısısının 3-4 °C düşürülmesinin beyin dokusunu koruyucu etki gösterdiği deneysel olarak kanıtlandıktan sonra, 1998 den başlayarak asfiktik yenidoğanlarda post-hipoksik hipotermi tedavisi uygulanmaya başlamıştır. Hipotermi (1) beyindeki metabolik hızı düşürür ve enerji tüketimini azaltır; (2) eksitator transmitter salınımı azaltır; (3) iyon akışında azalma sağlanır (4) hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı gelişen apoptozisi (5) vasküler permeabilite, ödem ve kan beyin engeli fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltır. İki metod kullanılmaktadır; baş soğutma ve tüm vücut so-

ğutma. Selektif baş soğutmada (CoolCap) kanallar içinde soğuk su dolaşan bir başlık bebeğin başına yerleştirilir ve pompalayan bir alet ile soğuk suyun devamlı dolaşımı sağlanır. Nazofarengeal yada rektal ısı 72 saat süreyle 34-35 °C arasında tutulur. Tüm vücut soğutmada, bebek soğuk su dolaştırılarak soğutmaya elverişli üretilmiş battaniye üzerine yatırılır, böylelikle istenilen hipotermi düzeyine çabuk ulaşılır ve 72 saat süreyle devam ettirilir.

HİE'li 767 bebeğin 18 aydaki ölüm ve ağır nöro-gelişimsel durumunu gösteren 3 çalışma ile sadece mortalite sayısını veren 7 çalışma sonuçları; 3 çalışmada hipotermi, 18 ayda ölüm ve ağır nörogelişimsel geriliği belirgin olarak azaltmış, normal nörolojik bulgularla yaşam süresini arttırmıştır. Ağır gerilik, serebral palsy ve BAYLEY II mental ve psikomotor gelişimsel indeksi <70 olan bebeklerin sayısını azaltmıştır. Sonuç olarak orta derecede hipotermi HİE'li bebeklerde 18. ayda ölüm ve nörolojik hasar gelişimini belirgin olarak azaltmıştır.

### Uzun süreli izlem

İzlemin amacı ortaya çıkabilecek sorunları erken saptayarak gereksinimi olan bebeklere girişimleri erken olarak başlatabilmektir. Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerin tümünde baş çevresi dahil olmak üzere büyüme parametreleri yakın izlenmelidir. Orta-şiddetli düzeyde HİE'de anormal nörolojik bulgular ya da beslenme güçlüğü varsa yakın takip gerekir. Bu takibin gelişim uzmanı ya da pediatrik nörolog tarafından yapılması gerekir. Bu bebeklerde korteksin görme alanında hasar oluşabileceğinden pediatrik oftalmolog tarafından da değerlendirilmeleri önerilir. İşitme testinin taburcu olmadan yapılması ve geç başlangıçlı işitme kayıpları açısından da periyodik değerlendirilmeleri gerekir.

Orta derecede HİE'li bebeklerde beslenme güçlüğü yoksa ve nörolojik bulgular normalse rutin bakım yeterlidir. Eğer hipotermi tedavisi uygulanmışsa yeni uygulamaya giren bu tedavinin etkinliği ve güvenilir-

liği açısından verilerin bir kayıt sisteminde toplanması uygundur.

Hafif derecede HİE'li bebeklerin seyri genelde iyidir ve özel izlem gerektirmezler.

Sonuç olarak; Perinatal asfiksi, intrauterin, eylem sırasında, doğum esnasında ya da erken postnatal dönemde gelişebilir. Riskli vakaların tanınması ve risk faktörlerinin elimine edilmesi, riskli hastaların perinatal merkezlere refere edilmesi, gebelikte yeterli antenatal bakımın sağlanması, sağlık personelinin yenidoğan bebekleri değerlendirebilme ve resüsitasyon yapabilme konusunda eğitilmeleri, riskli gebelerin ve hasta yenidoğanların güvenli transportu için sistem oluşturulması perinatal asfiksini önlenmesinde temel yaklaşımlardır. Fetusun durumunun değerlendirerek uygun doğum zamanını saptamada fetal kalp hızı, fetal kan akım hızı ve benzeri testlerin belirleyici özellikleri vardır. Asfiktik doğan bir bebekte zamanın iyi kullanılması önemlidir. Erken hücre ölümünün olduğu asfiksini ilk fazı, hücrelerin enerji depolarının tükettiği ilk birkaç dakikadır. Deneyimli ellerde derhal başlatılan resüsitasyonla oksijen sağlanır ve dolaşım düzenlenerek hasarın daha ileri boyuta taşınması engellenir. Nöron hasarının ikinci evresi ilk olaydan saatler sonra oluşur. Bu süreçte önemli olduğu düşünülen mekanizmalar serbest oksijen radikalleri, kalsiyumun hücre içine girişi ve apoptozistir. Resüsitasyon sonrası yapılan tedavilerin amacı bu süreci durdurarak sekonder hücre hasarının sınırlandırılması ve beyindeki hasarın daha fazla ilerlemesini engellemektir. Asfiktik doğan bebeklerde yaşamın ilk 6 saatinde baş bölgesine yada tüm vücudu soğutarak vücut ısısında 3-4°C lik düşüşle uygulanan hipotermi tedavisi sekonder nöron ölümüne götürecek bir dizi metabolik olayın hızını düşürerek, mortaliteyi azaltması ve nörolojik prognozu iyi yönde etkilemesiyle en güncel tedavi yöntemi olarak yerini almıştır. Perinatal asfiksini yönetimde temel prensip, gelişmiş tekniklerin deneyimli kişilerce zamanlı uygulanması ve sağduyulu yaklaşımdır.