



“Çığlık”
Edward Munch, 1893

Perinatal Asfiksi: Tanı ve Tedavide Yenilikler

Saadet Arsan

*Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği,
X. Ulusal Kongresi, 27-30 Ekim 2016, Harbiye-İstanbul*

Korku filmi/Kabus!

- Dünya'da büyük bir sorun:
 - Yenidoğan ölümleri, CP ve zeka geriliğinin ana nedenlerinden biri olan HİE, perinatal asfiksinin bir sonucu
 - 130 milyon doğum, 4 milyon asfiksi, 1 milyon neonatal ölüm, 1 milyon ağır nörolojik sekel
 - Perinatal asfiksi: %1-10, HİE: %0.1-0.6
 - Türkiye'de çok büyük bir sorun:
 - Türkiye'de yenidoğan ölümlerinde en sık 4. neden (%0.6)
 - Engelli Sağlık Kurulu Raporları
 - Medikolegal davalar
-

Sorunlar/Sorular:

- Terminoloji sorunları
 - Tüm neonatal ensefalopatiler akut perinatal asfiksiye bağlı HİE mi?
 - Kullanılmakta olan PNH/HİE tanı kriterlerleri yeterli mi? Biyolojik yeni özgün belirteçler var mı?
 - Hipotermi tedavisi neden hastaların sadece yarısına faydalı oluyor?
 - Başka tedaviler mümkün mü?
-

Terminoloji:

ACOG Committee Opinion. Number 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia.

*“The Committee on Obstetric Practice is concerned about the continued use of the term **“fetal distress”** as an antepartum or intrapartum diagnosis and the term **“birth asphyxia”** as a neonatal diagnosis. The Committee reaffirms that the term fetal distress is imprecise and nonspecific. The communication between clinicians caring for the woman and those caring for her neonate is best served by replacing the term fetal distress with **“nonreassuring fetal status,”** followed by a further description of findings (eg, repetitive variable decelerations, fetal tachycardia or bradycardia, late decelerations, or low biophysical profile). Also, the term birth asphyxia is a nonspecific diagnosis and should not be used.”*

- 
- Hipoksi-Anoksi
 - Asfiksi
 - İskemi
 - HİE

Hepsi aynı “şey” mi?

- **Hipoksi-Anoksi:** Kan dolaşımı ve beyinde kısmi veya tam O₂ eksikliği
 - **Asfiksi:** Plasental veya fetal gaz değişiminin bozulması
 - **İskemi:** Her hangi bir doku veya organın kan akımının bozulmasına bağlı olarak O₂ ve gerekli substratlardan yoksun kalması
 - **HİE:** Hipoksik-iskemik beyin hasarı
-



Dalma refleksi

- Serebral, koroner, adrenal ↑
- Renal, intestinal, iskelet ↓

**Dolaşımsal
yanıt**

**Sürecin
uzaması**

- Devam eden asfiksi
- $\text{pH} < 7$

- Kardiyak output ↓
- Serebral kan akımı ↓

HİE

Risk faktörleri:

- **Antepartum:**
 - İUBK
 - Pre-eklampsi, GDM
 - Plasental anormallikler
 - Post-term gebelik
 - **Intrapartum:**
 - Acil C/S
 - Müdahaleli VD
 - Dekolman, uterin rüptür, kordon sarkması
 - Maternal ateş
 - **Postpartum:**
 - Solunum yetmezliği, siyanotik KKH, septik şok
-

Does aetiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy influence the outcome of treatment?

SARAH MCINTYRE¹ | NADIA BADAWI^{1,2} | EVE BLAIR³ | KARIN B NELSON^{4,5}

¹ Cerebral Palsy Alliance, University of Notre Dame, Darlinghurst, NSW; ² Grace Centre for Neonatal Care, The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, NSW; ³ Telethon Institute for Child Health Research, University of Western Australia, Perth, WA, Australia; ⁴ Department of Neurology, Children's National Medical Centre, Washington, DC; ⁵ National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Correspondence to Karin B Nelson at 5524 Charles Street, Bethesda, MD 20814, USA. Department of Neurology, Children's National Medical Center 111 Michigan Avenue NW Washington, DC 20010 USA, and the National Institutes of Health 9000 Rockville Pike Bethesda, MD 20892 USA. E-mail: nelsonk@ninds.nih.gov

PUBLICATION DATA

Accepted for publication 12th September 2014.

Published online

ABBREVIATION

HIE Hypoxic-ischaemic encephalopathy

Neonatal encephalopathy, a clinical syndrome affecting term-born and late preterm newborn infants, increases the risk of perinatal death and long-term neurological morbidity, especially cerebral palsy. With the advent of therapeutic hypothermia, a treatment designed for hypoxic or ischaemic injury, associated mortality and morbidity rates have decreased. Unfortunately, only about one in eight neonates (95% confidence interval) who meet eligibility criteria for therapeutic cooling apparently benefit from the treatment. Studies of infants in representative populations indicate that neonatal encephalopathy is a potential result of a variety of antecedents and that asphyxial complications at birth account for only a small percentage of neonatal encephalopathy. In contrast, clinical case series suggest that a large proportion of neonatal encephalopathy is hypoxic or ischaemic, and trials of therapeutic hypothermia are specifically designed to include only infants exposed to hypoxia or ischaemia. This review addresses the differences, definitional and methodological, between infants studied and investigations undertaken, in population studies compared with cooling trials. It raises the question if there may be subgroups of infants with a clinical diagnosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE) in whom the pathobiology of neonatal neurological depression is not fundamentally hypoxic or ischaemic and, therefore, for whom cooling may not be beneficial. In addition, it suggests approaches to future trials of cooling plus adjuvant therapy that may contribute to further improvement of care for these vulnerable neonates.

Neonatal encephalopathy is a clinical syndrome of disordered neurological function occurring in the first days of life in term-born and late preterm neonates and is characterized by difficulty initiating and maintaining respiration, an abnormal level of consciousness, depression of tone and reflex responses, and often seizures. This symptom complex affects about 3 in every 1000 births, and is an important predictor of perinatal death and a major contributor to long-term adverse neurological outcomes, particularly cerebral palsy (CP).^{1,2} Evidence from clinical and experimental studies agrees that some instances of neonatal encephalopathy are related to hypoxic-ischaemic injury, but the proportions of neonatal encephalopathy attributed to recent asphyxial events vary with the definitions used and the methodology of the investigations. Studies of infants in representative populations indicate that asphyxial complications at birth account for only a minority of neonatal encephalopathy. These population-based studies also identify other factors that contribute to increased risk of neonatal encephalopathy, such as intrauterine exposure to inflammation or fetal growth restriction, and note that some non-asphyxial factors can produce a clinical picture that closely mimics hypoxia-ischaemia.^{3–5}

In contrast, studies of neonatal cooling have approached this topic from the point of view of identifying neonates who might benefit from a treatment designed and proven to ameliorate the effects of acute asphyxial injury; they wish to identify and treat infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE). The clinical literature pertaining to therapeutic cooling claims that acute asphyxial insult is the predominant cause of brain injury in neonates who are cooled (as anticipated if selection were appropriate), with little consideration given to the potential role of antenatal factors. However, throughout the cooling literature, the terms neonatal encephalopathy and HIE are used interchangeably, and inconsistencies in terminology are not limited to the cooling literature. In total population studies, HIE is considered a subtype of neonatal encephalopathy. These differences in terminology give rise to some of the differences in opinion with respect to the proportion of infants that develop neonatal encephalopathy as a result of events in the antepartum and intrapartum periods, and, specifically, as a result of intrapartum asphyxial events.

Definitional problems of encephalopathy aside, evidence from 11 randomized clinical trials indicates that therapeutic cooling decreases mortality and long-term neurological

• Neonatal ensefalopati pek çok nedenle ortaya çıkabilir:

- İUBK
- Maternal tiroid hst
- Trombofili
- Fetal inflamasyon, enfeksiyon
- “HİE”

• Ayırıcı tanı için:

- Ayrıntılı perinatal öykü
- Plasenta patolojisi (Mikrovillitis)
- Daha ayrıntılı laboratuvar
- Genetik ve genomik incelemeler gerekir.

Tanısal yaklaşım:

- **Klinik değerlendirme:**
 - HİE tanı kriterlerinin belirlenmesi
 - Sarnat evrelendirmesi
 - **Görüntüleme yöntemleri:**
 - TFUSG
 - BT
 - MRG
 - Difüzyon ağırlıklı MR
 - **Nörofizyolojik yöntemler:**
 - EEG
 - aEEG
 - MR Spektroskopi
 - NIRS
 - VER/BAER
-

Klinik tanı kriterleri (HİE):

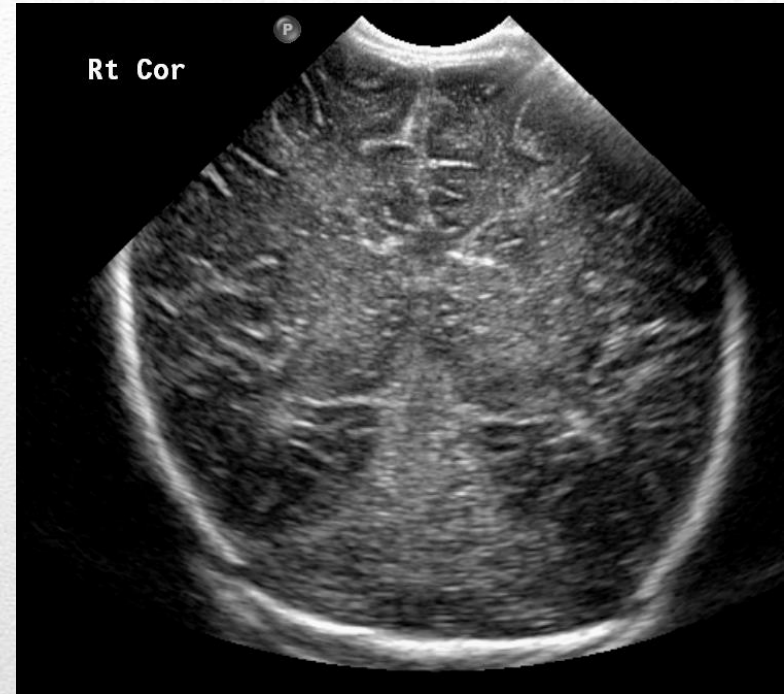
- +/- Anormal fetal kalp hızı
 - 5. dakika Apgar ≤ 3
 - ≥ 34 hafta yenidoğanda erken nörolojik bulgular: Tonus, bilinç değişikliği, nöbet (Sarnat)
 - Çoklu organ yetmezliği (MOD): Kalp, AC, böbrek, GİS, hematolojik)
 - ✓ **Kord KG'nda pH<7 veya BE>-12**
-

Sarnat evrelendirmesi:

	Evre I	Evre II	Evre III
Bilinç	Alert/Hiperalert	Letarjik	Koma
Tonus	N	Hipotonik	Flask
DTR	Artmış	Artmış	Azalmış/Yok
Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Değişken/Işık refleksi yok
Nöbet	Yok	Sık (Fokal/Multifokal)	Nadir (Desrebre)
EEG	N	Voltaj düşüklüğü/Periyodik-paroksizmal	İzoelektrik “Burst süpresyon”
Prognoz	N	%20-40 Anormal	Ölüm veya %100 Anormal

Sarnat & Sarnat 1976, Roland & Hill 1995

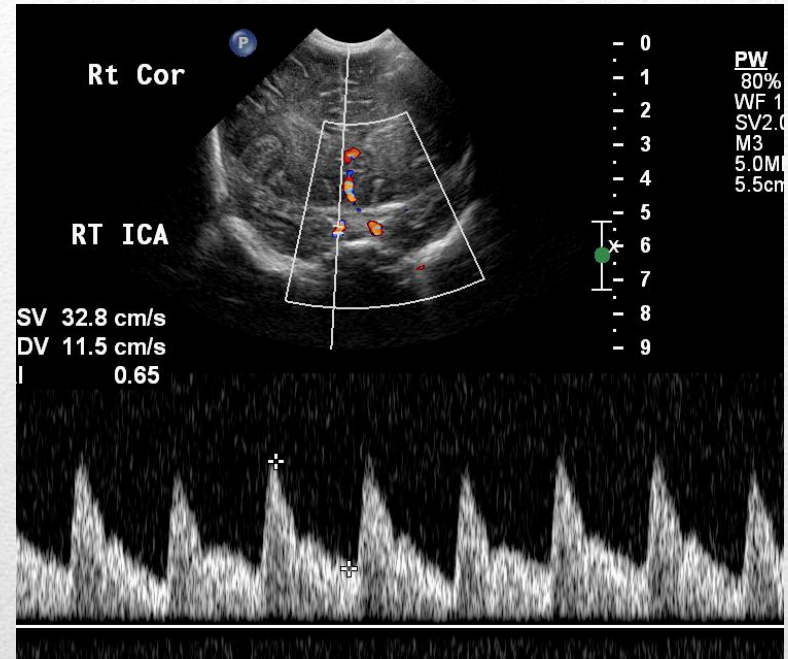
- GC-BC sınırlarının belirsizliği
- İnce yarık şeklinde ventriküller
- Bazal ganglionlar düzeyinde ekodansiteler
- Serebral ödem/hipoksik hasar



Görüntülemeler:

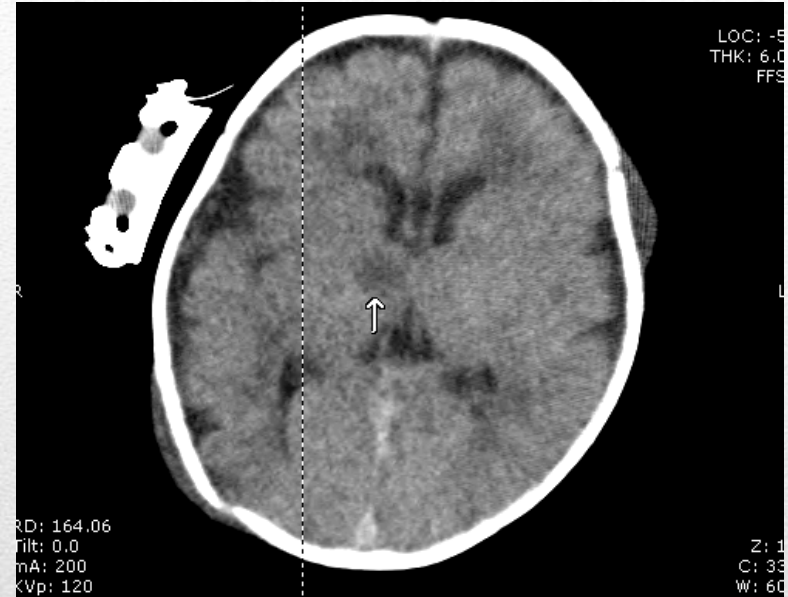
TFUSG

- Rezistivite indeksi
- >0.65 : Serebral ödem olasılığı

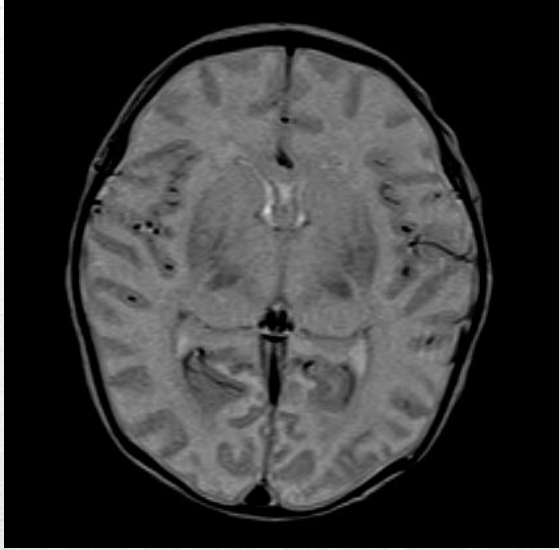


Görüntülemeler: Doppler TFUSG

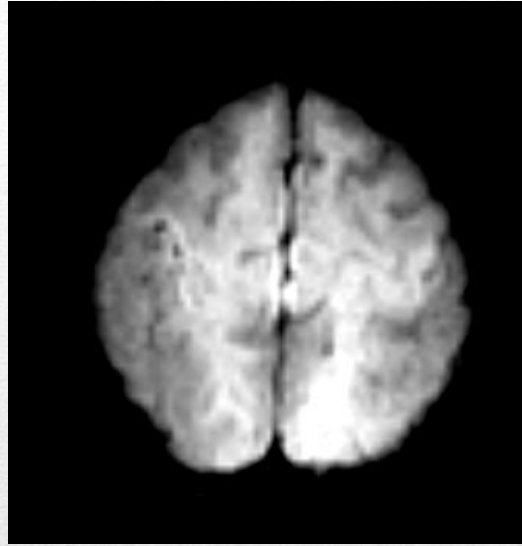
- GC-BC sınırlarının belirsizliği: Ödem
- Lokalize ekolusent alan: Enfarkt



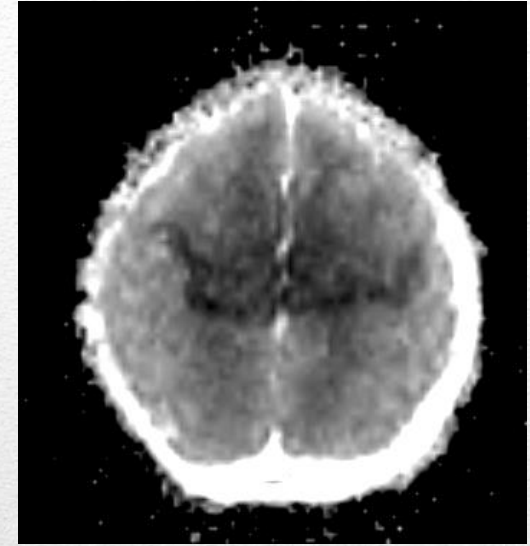
Görüntülemeler: BT



MR



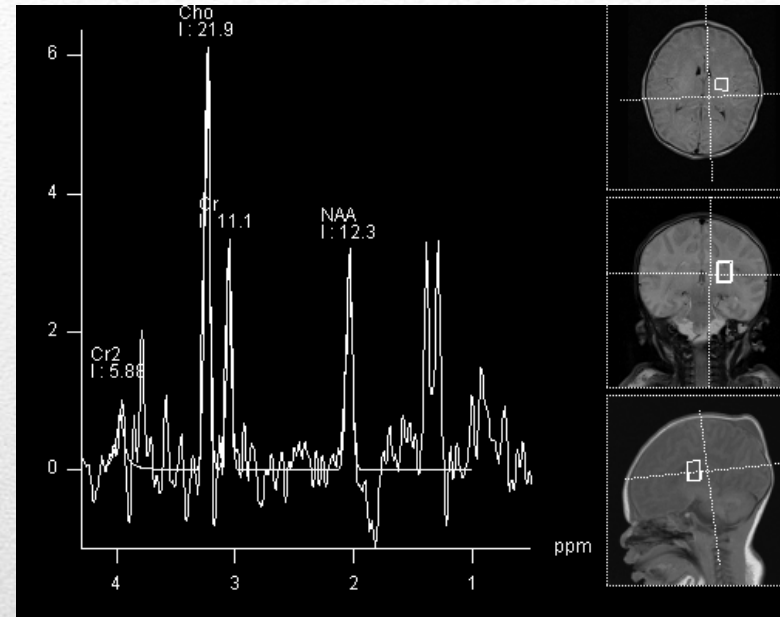
DWMR



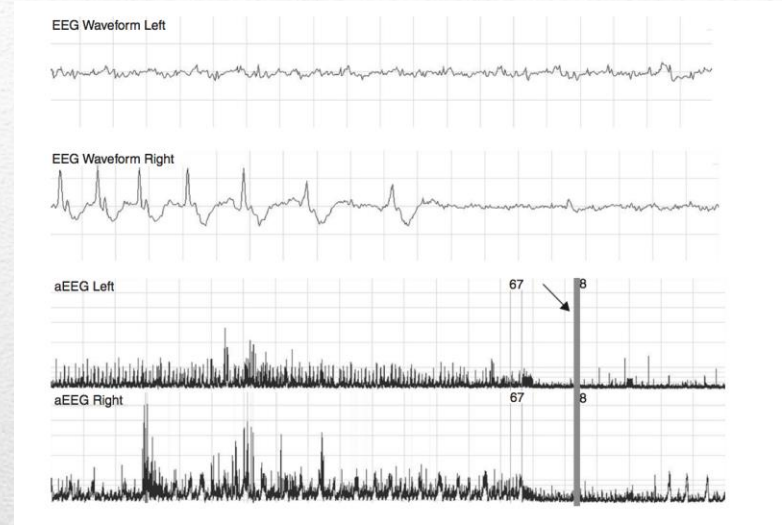
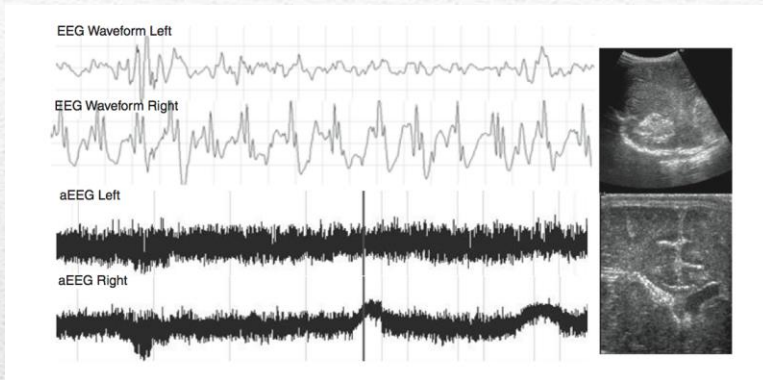
DWMR: Görünür
Difüzyon Katsayısı

Görüntülemeler:
MR, DWMR

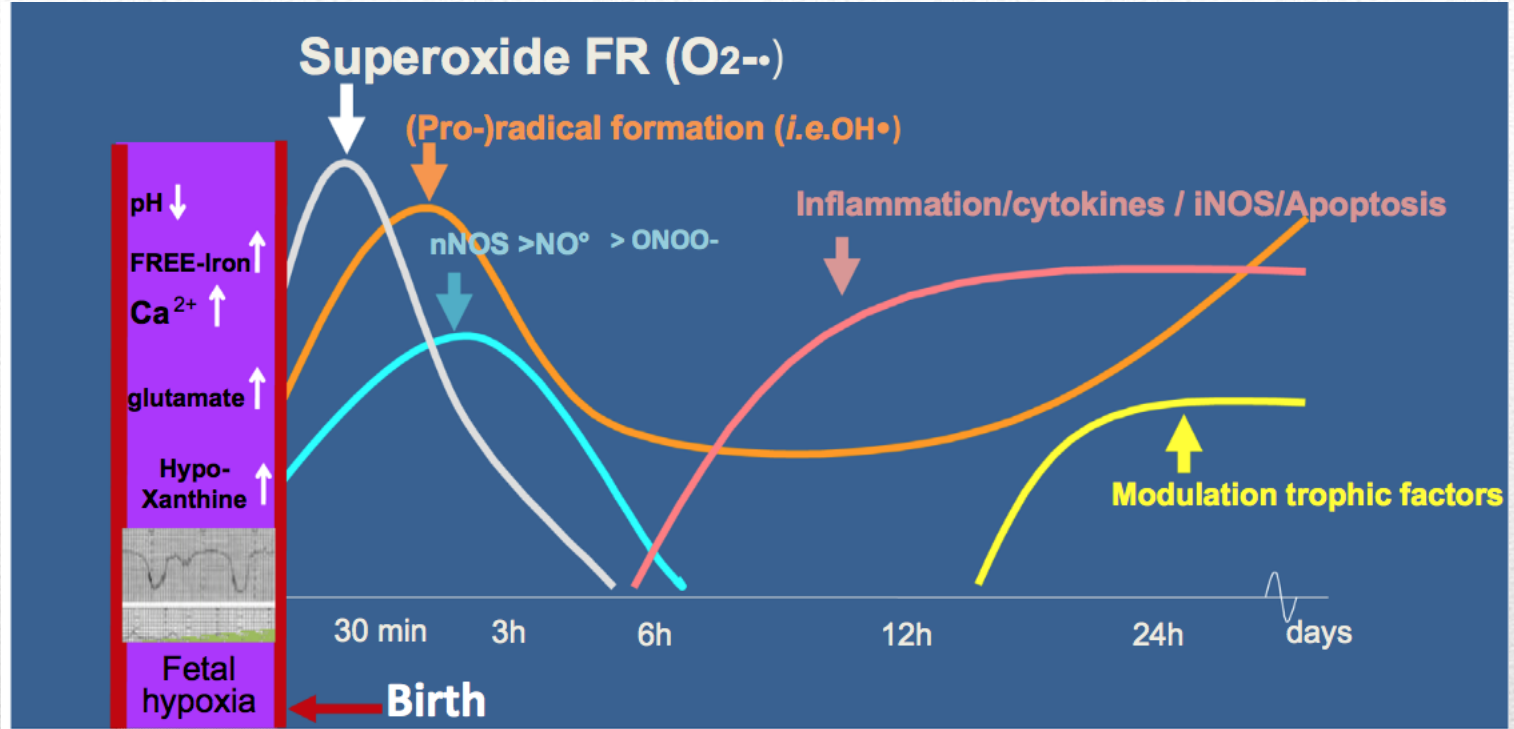
- İskemi sonucu beyinde biriken metabolitler: Laktik asit
- Bazal ganglia'da laktat “double peak”i



Nörofizyolojik yöntemler: MR Spektroskopi



Nörofizyolojik yöntemler: EEG, aEEG



1. **Faz (Fetal hipoksik faz = Enerji deplezyon fazı):**
 - Eksitator nörotransmitterler, Ca, Hipoksantin
2. **Faz (İskemi-Reperfüzyon fazı):**
 - Serbest O_2 radikalleri, inflamasyon
3. **Gecikmiş hasar fazı:**
 - Apoptoz ve nörotropik büyüme faktörlerinin “down-regülasyonu”

Görüntülemeler ve nörofizyolojik yöntemlerdeki kısıtlılıklar:

- Biyokimyasal metabolik değişikliklerle beyindeki morfolojik/patolojik değişikliklerin oluşumu arasında en az 24 saatlik bir zaman farkı var
 - Görüntüleme yöntemlerinin beyinde oluşan hasarı tam olarak yansıtabilmesi 72. saat civarında
 - Erken dönemde MR, BT'den daha duyarlı ama ancak minör hasarları yansıtabilir
 - MR ilişkili teknik zorluklar (+)
 - aEEG tedavi kararında duyarlı ama hipotermi başladıktan sonra yorum karışık
-



Neonatal HİE: Biyolojik belirteçler

Biyo-belirteçler:

- Neonatal HİE süreci başladığı andan itibaren doku ve organlardan kan ve BOS'a salınan ürünler
 - Düzeyleri oluşan hasarla doğru orantılı olarak değişmeli
 - Görüntüleme ve nörofizyolojik yöntemlerden daha erken tanıya elvermeli
 - Ayırıcı tanıya elverişli olmalı
 - Tedavi (hipotermi) endikasyonunu doğru koydurmalı
-

Neonatal HİE biyo-belirteçleri (Şimdiki zaman)

- CK
 - CK-BB
 - CK-MB
- LDH
- Ürik Asit
- Laktik Asit

Neonatal HİE biyo-belirteçleri (Gelecek zaman)

1. Sinir dokusu hasarına ilişkin belirteçler:

- NSE, MBP (Miyelin Proteini), **ProteinS-100 β** , **GFAP** (Glial Fibriler Asidik Protein), UCH-L1 (Ubikutin), **BDNF** (Beyin Nörotrofik Faktör), Tau Protein, MiRNA-21, **Aktivin-A**

2. Beyin vasküler ve kan-beyin bariyerine ilişkin belirteçler:

- MMP-9 (Matrix Metaloproteinaz), VEGF

3. Oksidatif stres belirteçleri:

- SOD, MDA

4. İnflamasyon belirteçleri:

- HsCRP, IL1 β , IL6, IL8, IL10; TNF- α , ICAM-1, Selektinler

İşe yarayabilecekler:

- Test sonuçlarını etkileyebilecek değişik durumlar nedeniyle >2 biyo-belirteç birlikte kullanılmalı:
 - LDH + CK-BB + S100- β
 - LDH + CK-BB + Aktivin-A
 - IL6 & IL16 + EEG
 - Apgar (10) + IL16
 - MR + GFAP + UCH-L1 (Prognoz)
 - Tau (Sadece beyin kaynaklı!)

Review

Perinatal Asphyxia: A Review from a Metabolomics Perspective

Claudia Fattuoni ^{1,*}, Francesco Palmas ¹, Antonio Noto ², Vassilios Fanos ² and Luigi Barberini ³

¹ Department of Chemical and Geological Sciences, University of Cagliari, Cagliari I-09042, Italy; E-Mail: francesco.palmas@unica.it

² Department of Surgical Sciences, University of Cagliari and Neonatal Intensive Care Unit, Puericulture Institute and Neonatal Section, Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari I-09042, Italy; E-Mails: antonotocagliari@gmail.com (A.N.); vafanos@tiscali.it (V.F.)

³ Department of Public Health Clinical and Molecular Medicine, University of Cagliari, Cagliari I-09042, Italy; E-Mail: barberini@unica.it

Review Article

Metabolomic Profiling in Perinatal Asphyxia: A Promising New Field

Niamh M. Denihan, Geraldine B. Boylan, and Deirdre M. Murray

Neonatal Brain Research Group, Department of Paediatrics and Child Health and the Irish Centre for Fetal and Neonatal Translational Research (INFANT), University College Cork and Cork University Maternity Hospital, Wilton, Cork, Ireland

Correspondence should be addressed to Deirdre M. Murray; d.murray@ucc.ie

Received 17 October 2014; Revised 7 January 2015; Accepted 8 January 2015

Biraz daha uzak gelecek:
Metabolomikler



Neonatal HiE: Tedavi

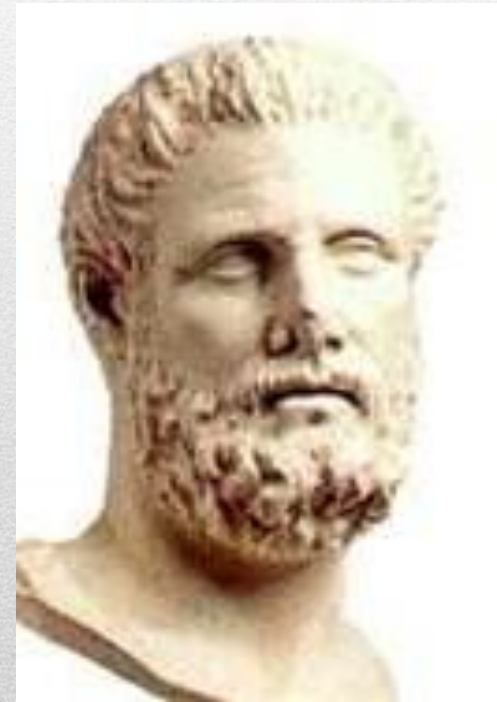
Tek tedavi: Hipotermi

MÖ 5. yy: Hippokrates

“Beyin hasarı olan askerlerin
buzlu su ve karla soğutulması”

2002: Erişkin kardiyak arrest
(Faz III)

2005: COOL Cap, NICHD
(Faz II)

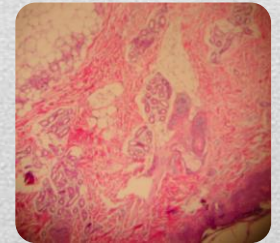


Faydaları:

- Beyin enerji tüketiminde azalma (MR spektroskopisi)
- Enfarkt büyüklüğünde azalma
- Sinir hücrelerinin kaybında azalma
- Sensori-motor işlevlerin korunması
- Hipokampal yapıların korunması
- EEG aktivitesinin düzelmesi

Zararları:

- Bradikardi
- QT uzaması
- Trombositopeni
- Cilt hasarı
- Hipokalsemi,
- Hipokalemi
- Metabolik asidoz
- Koagülopati
- Pıhtılaşma
- Hipotansiyon



HFO

HİPOTERMİ

ECMO

CFM





AÜTF Hipotermi:

- 2014-2016
- 34 hasta (24 AÜTF)
- 4 Excitus
- Sağ kalım %88



Güvenli ve nöroprotektif

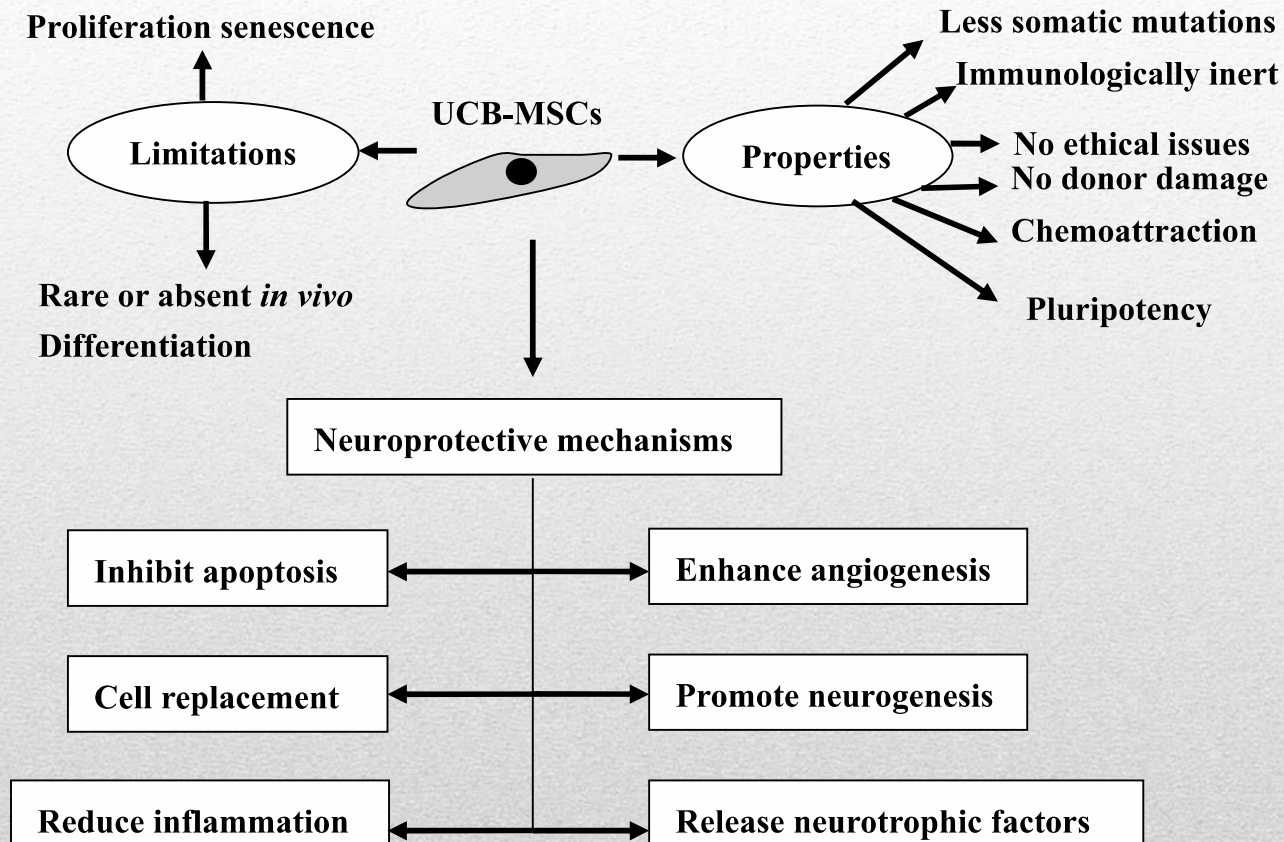
- 2005-2011: 6 Klinik çalışma ve 1200 bebek
- GH >35
- Doğum sonrası ilk 6 saat içinde
- 72 saat süreyle 33.5-34.5 °C
- Geri ısıtma yavaş (0.5 °C/saat)
- 18-22 ay: Ölüm ve NDI'da %25 azalma
 - HİE II: %32
 - HİE III: %18
- 6-7 yaş: Ölüm/CP de azalma (RR: 0.71)

Hipotermi tek başına yeterli değil: Adjuvan ilaç tedavileri:

1. Antenatal tedaviler (NMDA res antagonistleri):
 - **Allopürinol*** (Sadece kızlar!)
 - **Xenon:** C/S anestezisinde (?)
 - Askorbik asit, Tetrahidrobiyopterin, FB, NAC, Melatonin, Mg
2. Erken postnatal tedaviler:
 - **Xenon/Argon** (NMDA inh)
 - **2-İminobiotin** (NOS inh)
 - **Allopürinol** (DS'nda ksantin oksidaz inh)
 - NAC, Melatonin (Anti-oksidan), Tetrahidrobiyopterin, Topiramat, Mg
3. Anti-inflamatuvar ve anti-apopitotik tedaviler: **EPO, Melatonin**
4. Nörotrofik ve büyüme faktörü tedavileri: **EPO, IGF-1**

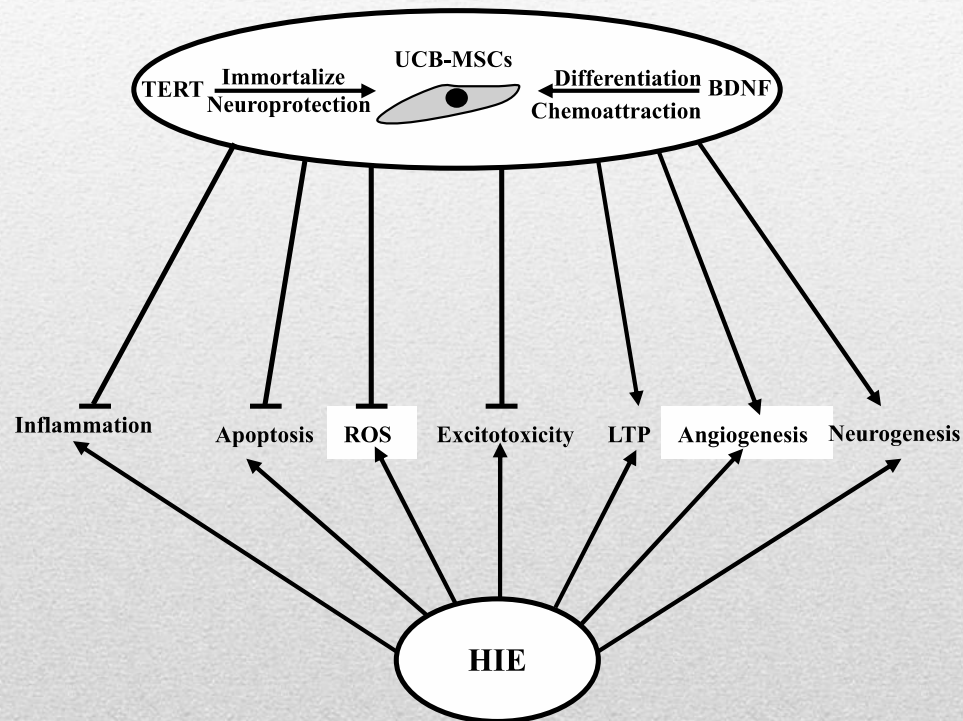
Potansiyel en etkili nörotrofik tedavi: MSC

- Mezanşimal kök hücre (MSC) tedavisi:
 - BMSC: Ferroni (2013), Taran (2014)
 - ESC: Borlongan (2011), Kim (2014)
 - NSC: Lee (2010)
 - **UCB-MSC**: Dalous (2012), Xia (2010)
 - ✓ Temini kolay
 - ✓ Donöre zararı yok
 - ✓ Daha ilkel hücreler
 - ✓ Etik sorun ve somatik mutasyon taşıma riski yok
 - ✓ Tümör oluşturma riski düşük
 - ✓ İmmünolojik olarak asal: GVHD riski düşük
 - ✓ Engrafman yok

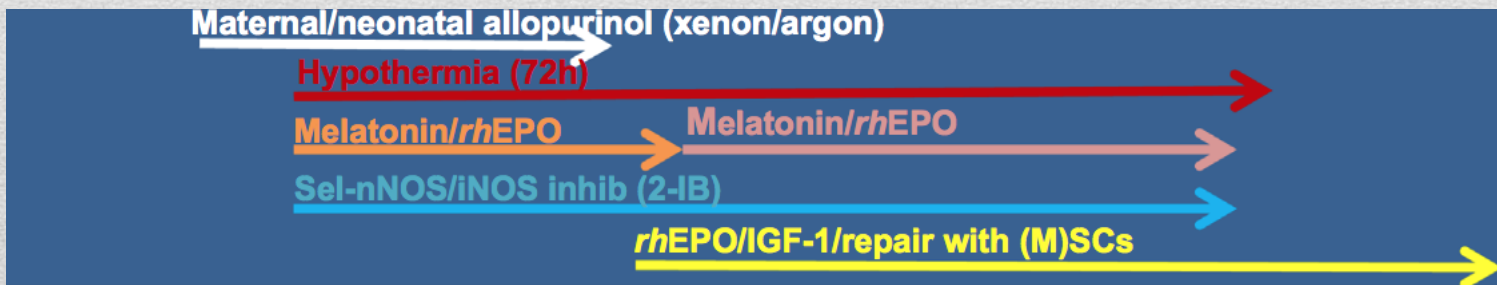
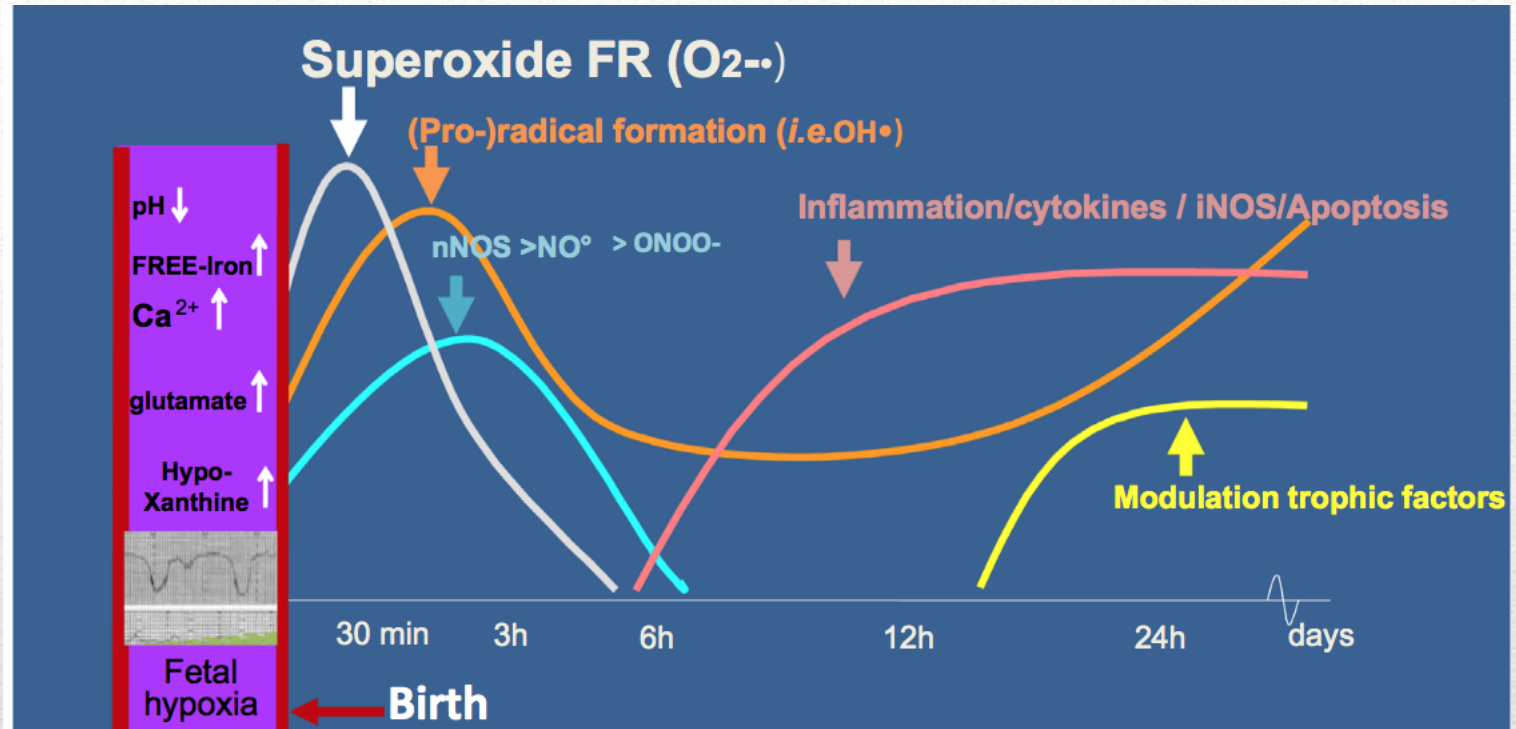


TERT (Telomere reverse transcriptase) & BDNF (Brain derived neurotrophic factor)

F. Zhao et al. / Int. J. Devl Neuroscience 38 (2014) 147–154



- UCB-MSB:
 - Allojeneik: So Yoon An (2015)
 - Otolog: Cotton (2014)
- Sorular:
 - Veriliř yolu (İntraventriküler/İV)
 - Doz (1×10^6 - 5×10^5 hücre)
 - Zamanlama (mümkün olan en erken zamanda)
 - Uzun dönem güvenlik (Kuramsal olarak yok)
- **DCC-Milking (?)**



Özet:

1. Doğru terminoloji
 2. Ayrıntılı ve doğru perinatal anamnez
 3. Plasentayı çöpe atma!
 1. Histopatoloji
 2. UCB-MSC kaynağı
 4. Yeni biyo-belirteçlerin var olanlarla kombinasyonu
 5. Antenatal olası tedavilerin üzerinde çalışılması ve değerlendirilmesi
 6. Allopurinol, Xenon/Argon, EPO/ICF-1, Melatonin, NOS inh'nin adjuvan tedavi potansiyeli yüksek
 7. Gelecek: UCB-MSC'nin
-