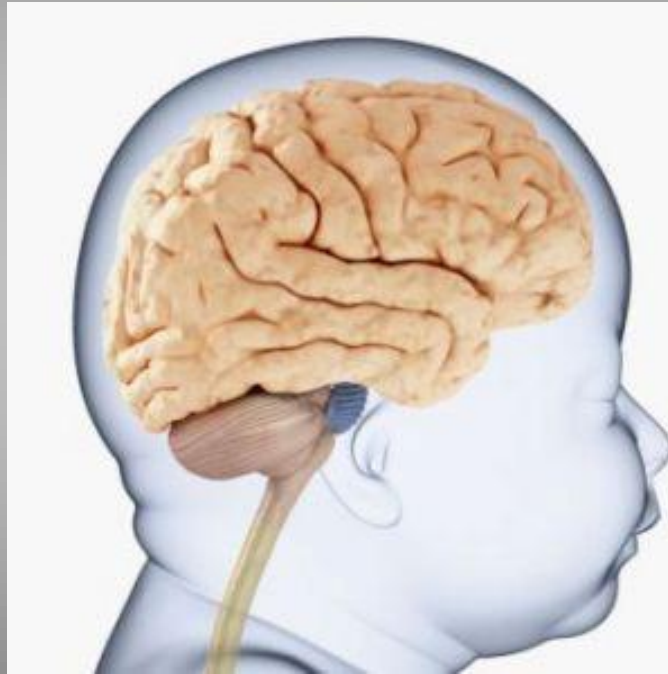


Asfiksiden Serebral Paraliziye: Nöronun Ölüm Yolculuğu



Dr.Zeynep İnce

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı

TMFT P Derneği X.Ulusal Kongresi 29 Ekim 2016-İstanbul

Perinatal asfiksi-Serebral paralizi ilişkisi



Herşeyi o başlattı!

William John Little (1810-1894)



William John Little, about 1863

İlgi alanı “pes
ekinovarus” olan
bir “ortopedist”!

Doğum asfiksisi ve spastik rijidite



Londra Obstetri Derneği, 2 Ekim 1861

- Little yüzlerce deformite vakası incelemiş ve doğum öykülerini öğrenmiş, **doğum travması, asfiksi ve ekstremitelerde rijidite gelişmesi arasındaki ilişkiyi fark etmişti**
- Obstetrisyenlerin de bunu bilmesini istedi ve kendini Londra Obstetri Derneği toplantısına “davet ettirdi”

Dr. TYLER SMITH observed that the object of the author seemed to be to show that his (Dr. Smith's) view of the cause of retroversion of the gravid uterus had been anticipated by Morgagni and others. His own paper, which had been referred to, was exclusively directed to the subject of retroversion; but it was remarkable that in the quotations given by Dr. Aveling there was not a single practical observation upon retroversion of the gravid uterus. The displacements referred to were the different forms of lateral obliquity of the pregnant organ. Only one of the authors cited spoke at all of retroflexion, and then in a purely speculative manner. His own view, as opposed to that of William Hunter, that retroversion of the gravid uterus was caused by the impregnation and development of the previously retroverted uterus, was published in 1856, and it had not yet been shown that this fact had been understood by previous writers.

ON THE INFLUENCE OF ABNORMAL PARTURITION, DIFFICULT LABOURS, PREMATURE BIRTH, AND ASPHYXIA NEONATORUM, ON THE MENTAL AND PHYSICAL CONDITION OF THE CHILD, ESPECIALLY IN RELATION TO DEFORMITIES.

By W. J. LITTLE, M.D.

SENIOR-PHYSICIAN TO THE LONDON HOSPITAL; FOUNDER OF THE ROYAL ORTHOPÆDIC HOSPITAL; VISITING-PHYSICIAN TO ASYLUM FOR IDIOTS, EARLSWOOD; ETC.

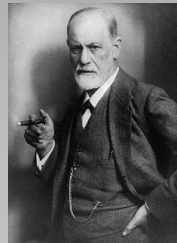
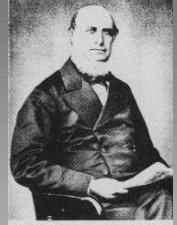
(Communicated by Dr. TYLER SMITH.)

PATHOLOGY has gradually taught that the *foetus* in *utero* is subject to similar diseases to those which afflict the economy at later periods of existence. This is especially true if we turn to the study of the special class of abnormal conditions, which are termed deformities. We are acquainted, for example, with abundant instances of deformities arising *after* birth from disorders of the nervous system—disorders of nutrition, affecting the muscular and osseous structures, disorders from malposition and violence. Each of these classes of deformity has its representative amongst the de-



Değişen fikirler

- **1861** **W.J. Little**
 - Motor deformiteler doğumda yaşanan zorluklar sonucu olur (Little hastalığı)
- **1897** **S. Freud**
 - Zor doğum “neden değil sonuç”
- **1980’ler** **Tehlikeli rahatlama !**
 - CP vakalarının az bir kısmı zor doğumla ilişkilidir “...doktorların hala, intrapartum izlemin CP’nin önemli bir belirleyicisi olduğu *masalını* kabul ettirmeye çalışması *obstetriyi ayağından vurmaktır...*”



150 yıl sonra belirsizlikler devam ediyor

Perinatal asfiksi, beyin hasarı ve CP arasında nedensel bir ilişki var

ANCAK

Nörolojik hasarın **oluşma zamanı** ve **nedenleri** tartışmalı

Zamanlamanın bilinmesi önemli

Medikal olarak

en iyi tedavi

yönteminin

geliştirilmesi

Yasal olarak

tıbbi hata

suçlamalarının

önlenmesi

Doğumla ilişkili beyin hasarı ve CP gelişimi:

En sık dava konusu olan tıbbi hata iddiası

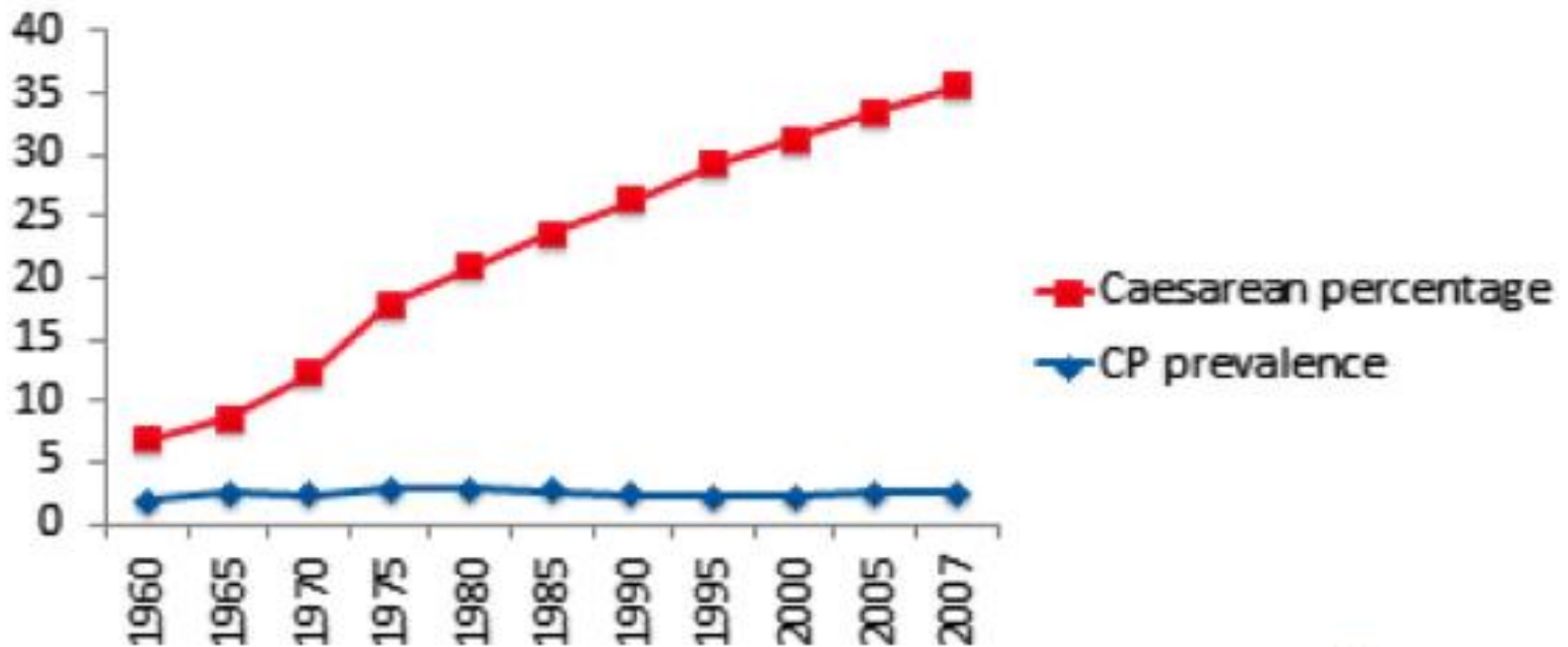
Davaların artışı ve yüksek tazminatlar tıbbi ve etik uygulamaları değiştiriyor:

“Defansif obstetri”

Sonuç:

Sezaryen ile doğum oranlarında hızla artış,
“geç kalmış” olmaktan dolayı yargılanmaktansa
sezaryen ile doğumların anne-bebek üzerindeki
olası risk/komplikasyonlarının göze alınması

Sezaryen oranları 6 kat artarken CP oranları değişmedi



Prevalence of CP/1000 births compared with cesarean rates over the past 50 years.⁶⁸

CP, cerebral palsy.

MacLennan. *Cerebral palsies: new insights and causes*. Am J Obstet Gynecol 2015.

Asfiksi sıklığı

- Tanıma ve ülkeye göre değişiyor
- Gelişmiş ülkelerde term doğumlarda

‰ 2-3

- Türkiye'de ...

Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları

Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu*

Adnan Menderes Üniversitesi, Akdeniz Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Atatürk Üniversitesi, Çukurova Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Gazi Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi (İstanbul Tıp Fakültesi), Kocaeli Üniversitesi, Marmara Üniversitesi, Mersin Üniversitesi, Pamukkale Üniversitesi, Trakya Üniversitesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakülteleri Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri**

Hipoksik iskemik ensefalopati sıklığı, aynı merkezde doğan 19857 canlı doğum içinde binde 2.6, yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatan hastalar içinde ise %1.2 olarak saptandı. Bebeklerin birinci dakika Apgar skorları ortalama

tutulmuş izliyordu. Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre olguların 28'i (%30.1) Evre I, 36'sı (%38.7) Evre II, 29'u (%31.2) Evre III olarak değerlendirilmişti. Tüm olguların hastanede yatış süreleri ortalama 15.5 ± 18.5 gün idi. Olguların 21'i (%22.6) eksitus olmuştu. Evreler arasında mortalite açısından önemli

Türkiye’de bebek ölüm nedenlerinin ve ulusal kayıt sisteminin değerlendirilmesi

Ayşe Korkmaz^{1,*}, Şirin Aydın², Aysu Duyan Çamurdan³, Nurullah Okumuş⁴, Fatma Neşe Onat⁵, Sema Özbaş², Emine Polat⁵, Saliha Şenel⁴, Başak Tezel², Hasan Tezer³, Mehmet Rıfat Köse⁶

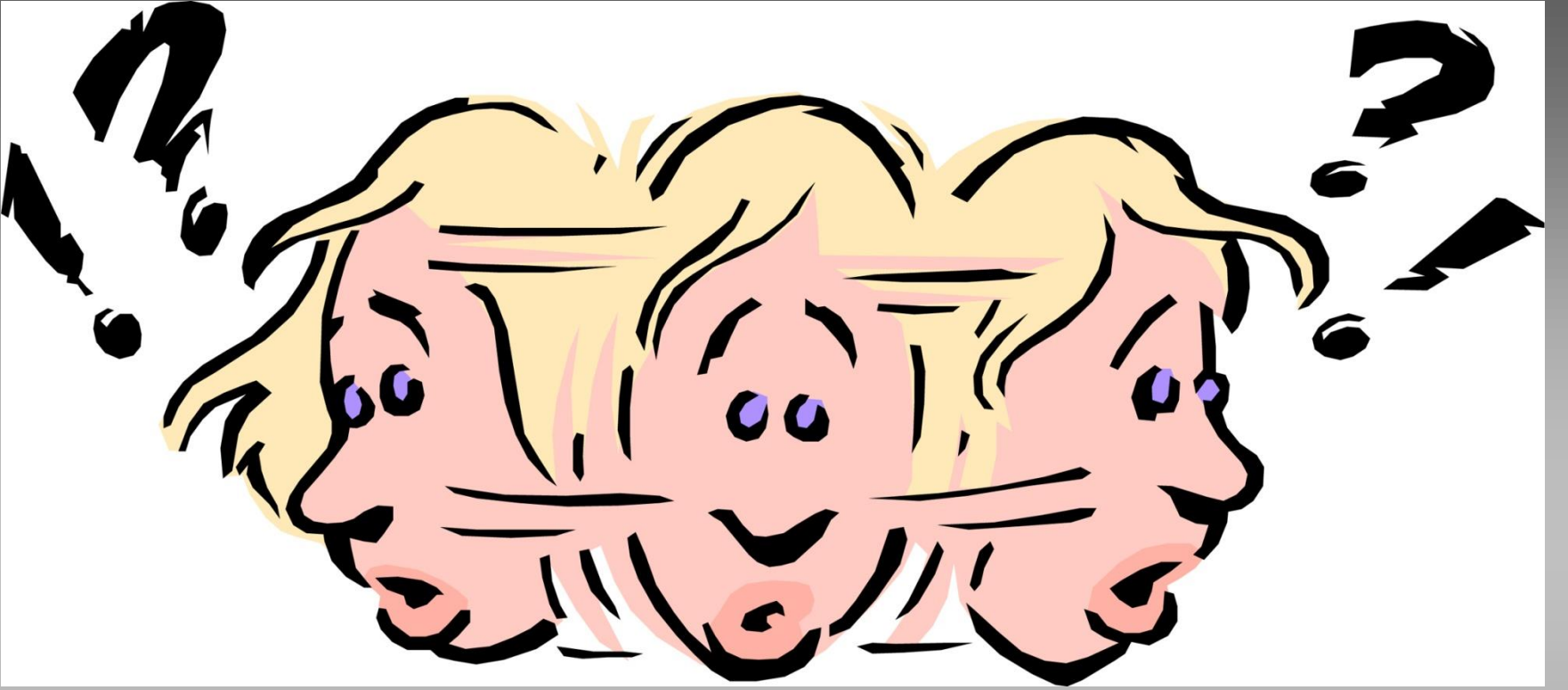
T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, Bebek Ölümleri Çalışma Grubu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatric Profesörü, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu ²Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ³Pediatric Doçenti, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ⁴Pediatric Doçenti, ⁵Pediatric Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı ⁶Sağlık Politikaları Kurulu *İletişim: akorkmaz9@hotmail.com

1. Prematürite
2. Konjenital anomaliler
3. Konjenital kalp hastalıkları
4. Perinatal asfiksi
5. Sepsis

The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire

JONAS H ELLENBERG¹ | KARIN B NELSON²

- Toplam **23 yayın** (1986 – 2010)
- **Asfiksi oranları %3 - %50**
- Neden çok farklı?
 - Doğumdaki klinik bulgular spesifik değil
 - Doğum sırasında gelişen olaylar-sonuç arasındaki ilişki veya nedensellik karmaşası
- Asfiktik olmayan etiyolojiler dışlandığında ve asfiksi tanımı içine doğum sırasında gelişen akut asfiktik olaylar dahil edildiğinde:
 - CP vakaları içinde asfiksi ile ilişki oranı $\leq$ %12**
- Çalışma desenleri, tanımlar ve sonuçlar heterojen :
 - Meta-analiz yapılamıyor**



Tanımlama çok önemli

Uluslararası CP çalışma grubu
“Hipoksik-iskemik ensefalopati” yerine
“Neonatal ensefalopati” teriminin
kullanılmasını önermekte

“Her deprese” doğan bebek asfiktik değildir



İnme



Nöromüsküler hastalıklar



Gelişimsel bozukluklar



Genetik



Metabolik



İnfeksiyon
İlaç etkisi
Kanama

“Her CP” akut asfiksiye bağılı değildir



- Preterm doğum
- Konjenital anomali
- Genetik nedenler
- İnfeksiyonlar
- Anormal fetal inflamatuvar yanıt
- IUGR
- Plasental patolojiler
- Doğumsal metabolizma hastalıkları
- Kordon dolanması, omuz distosisi, çoğul gebelikler



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome

Report of the ACOG Task Force on
Neonatal Encephalopathy, 2nd edition,

Obstet Gynecol 123:896-901,2014



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

- 1. Vaka tanımı**
- 2. Akut peripartum / intrapartum olayla uyumlu neonatal belirtiler**
- 3. Akut peripartum / intrapartum olayla uyumlu faktörler ve zamanlaması**
- 4. Gelişimsel prognoz**

I.Vaka tanımı

Neonatal ensefalopati

- Gestasyon yaşı ≥ 35 hafta olan bir yenidoğanda yaşamın ilk günlerinde nörolojik fonksiyon bozukluğu ile seyreden bir klinik sendrom

HİE: Modifiye Sarnat sınıflaması

	<u>HAFİF</u>	<u>ORTA</u>	<u>AĞIR</u>
Bilinç düzeyi	Aşırı uyanık	Letarjik	Koma
Kas tonusu	Normal	Hafif hipotonik	Flask
Konvülsiyon	Yok	Sık	Sık / Dirençli Yok(deserebre)
Emme	Zayıf	Zayıf/Yok	Yok
Moro	Abartılı	Parsiyel	Yok

II. Akut peripartum / intrapartum olayla uyumlu neonatal belirtiler

- **Apgar skoru (5. ve 10.dk) <5**
- **Fetal asidemi:**
 - Fetal umbilikal pH <7.0 / BE $\geq$ -12 mmol/L / her ikisi
- **Çoklu organ yetersizliği:**
 - Böbrek-karaciğer hasarı, hematolojik anormallikler, kardiyak disfonksiyon, metabolik bozukluklar, GİS hasarı
- **Erken MR görüntüleme:**
 - Hİ ile uyumlu akut beyin hasarının gösterilmesi

III. Akut peripartum / intrapartum olayla uyumlu faktörler

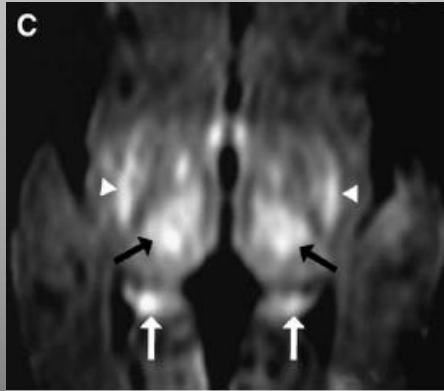
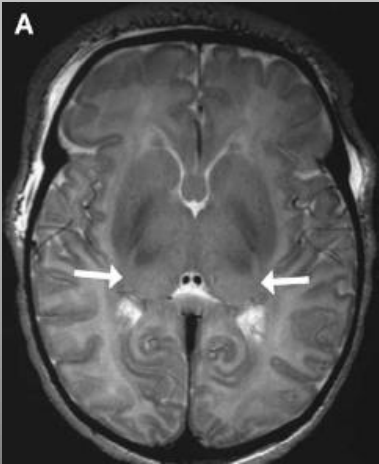
- Doğumdan hemen önce /doğum eylemi sırasında gelişen **hipoksik/iskemik olaylar**:
 - Uterus rüptürü, ablasyo plasenta, kordon sarkması, amniyotik sıvı embolisi, kardiyovasküler kollaps, masif fetomaternal kanama
- Akut peripartum / intrapartum olayla uyumlu **kalp hızı monitör paternleri**
- **Görüntülemede** akut peripartum / intrapartum bir olayın neden olduğu beyin hasarı paternleri
- Neonatal ensefalopati nedeni olabilecek **diğer faktörlerin dışlanması**

MR görüntüleme

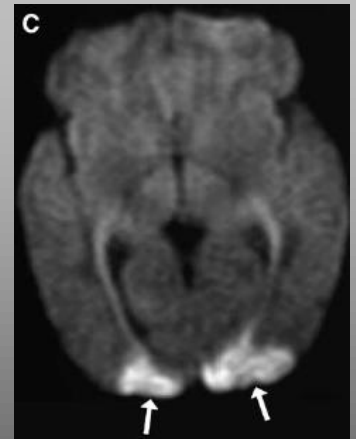
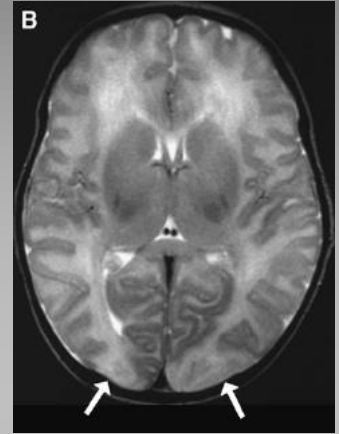
- Konvansiyonel MR, difüzyon ağırlıklı MR, MR spektroskopi
- Görüntüleme zamanı:
 - Doğum sonrası 2-4 gün (difüzyon değişiklikleri, zamanlama)
 - Doğum sonrası >10 gün (hasarın yaygınlığı ve ağırlığı)
- Etiyoloji hakkında bilgi vermez
- Zamanlamayı “kesin olarak” belirlemez

Hİ için tipik MR görüntüleri

- Akut ve derin asfiksi
- Bazal gangliyonlar ve talamus

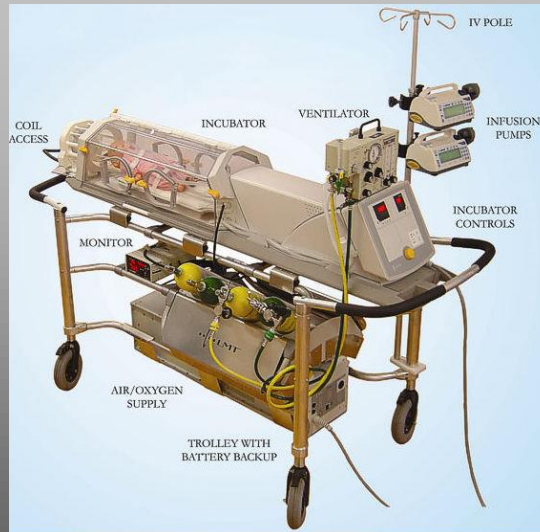


- Uzun süreli ve parsiyel asfiksi
- Sulama alanı
- Serebral korteks



Ciddi teknik güçlükler !

- Bebeğin transportu
- Daha uzun görüntüleme süresi
- MR uyumlu teknik donanım eksikliği



IV. Gelişimsel prognoz

- Diskinetik (atetoid) CP

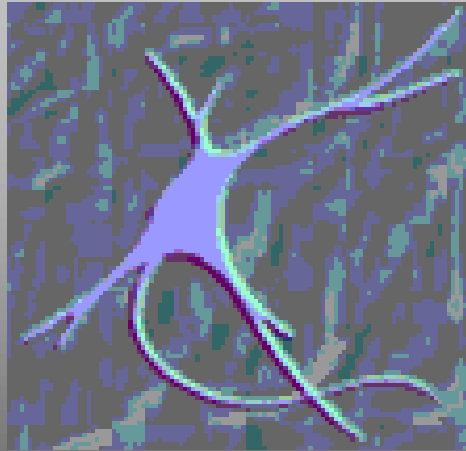


- Spastik kuadriplejik CP



Hipoksik-iskemik ensefalopatide tedavi:

Nöronun ölümü önlenebilir mi?



Öğrendiklerimiz

- HİE tek bir “olay” değil
- Eksito-oksidatif olaylar zinciri sonucu meydana gelen “gecikmiş hücre ölümü”
- Bu karmaşık süreçte etkili olan önemli bir faktör “İSİ”

Eksitotoksisite

Oksidatif stres

KBB hasarı

Apoptoz

İnflamasyon

Anjiogenezis

Nörogenezis

Bazıları sıcak sever ama...



Hipoksik nöronlar soğuk sever!



Hipotermi tedavisi:

Klinik yararı kanıtlanmış tek tedavi





**Beyin ısısının 2-5°C düşürülmesini
hedefleyen hipotermi tedavisi
nekroz-apoptoza giden yoldaki çeşitli
bölge veya mekanizmalar üzerinden
beyin-koruyucu etki yaratıyor**

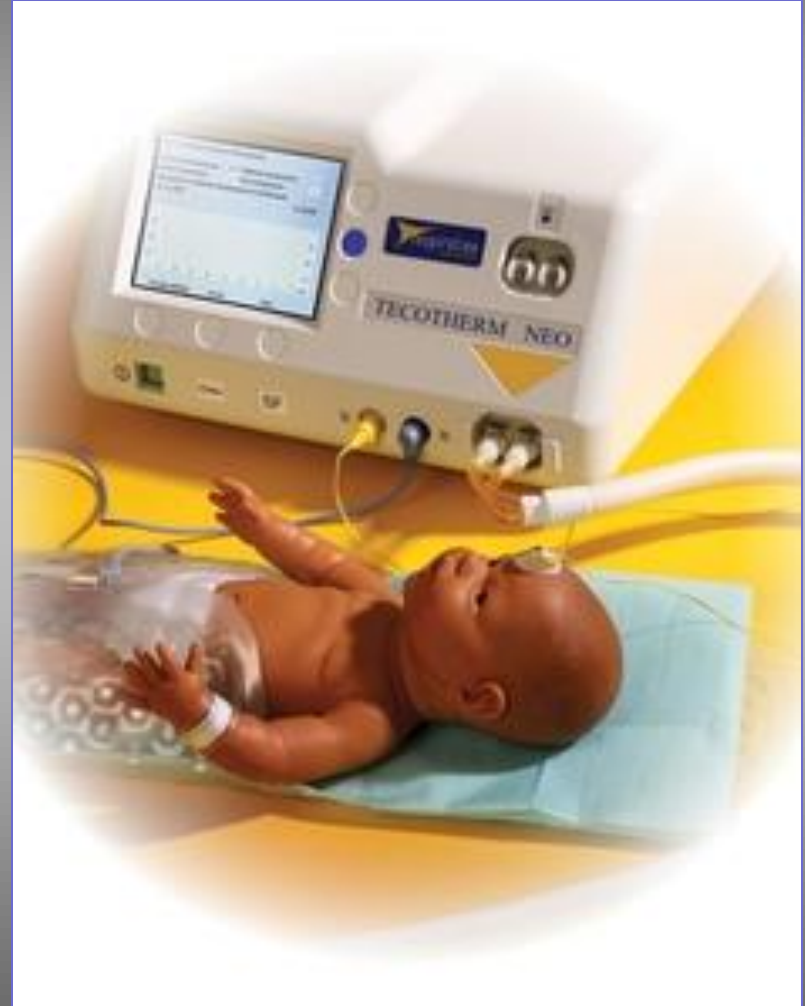
Baş veya tüm vücut soğutma

Hedef ısı:

33.5-34.5°C



Olympic cool-cap®



Tecotherm-neo®

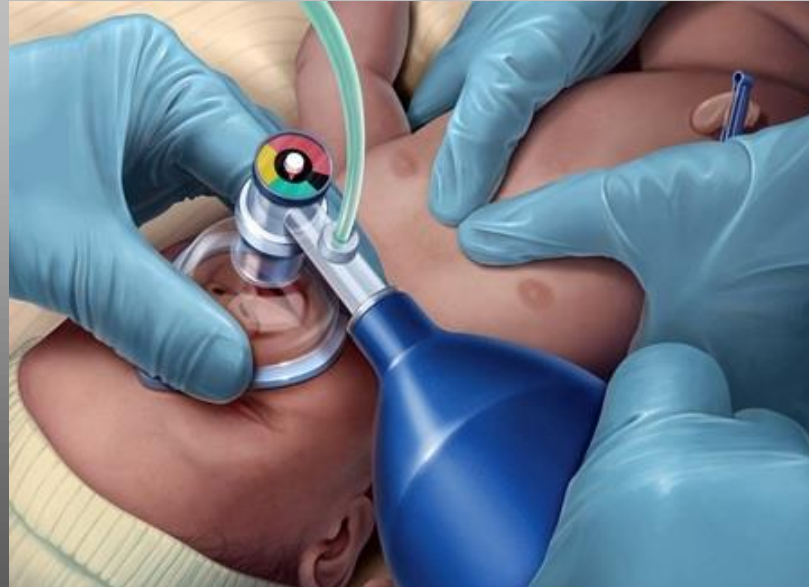
- **Toplam 11 RKÇ, n=1505**
- Gestasyon yaşı ≥ 35 hafta
- Orta/Ağır neonatal ensefalopati

SONUÇ:

- İlk 6 saatte başlanan hipotermi tedavisi mortalite veya 18-24 aylıkta majör nörogelişimsel sorunları **%25 oranında azaltıyor**

Doğumhane / Ameliyathane

- **Bebeği ısıtmayın !**
- Etkin resusite edin
- Gereksiz O₂ vermeyin (sPO₂ üst sınırı %95)
- **Kaydedin:**
 - Nörolojik muayene
 - Canlandırmaya yanıt
 - Antropometrik ölçümler
 - Kordon kan gazı, KŞ



Transport: “en kısa sürede”

Transport sırasında:

- Isıtmayın!
- Mümkünse soğutmaya yolda başlayın**
- Güvenli hava-damar yolu
- Nabız oksimetresi
- Kan şekeri kontrolü
- Isı ölçümü (15 dk arayla)

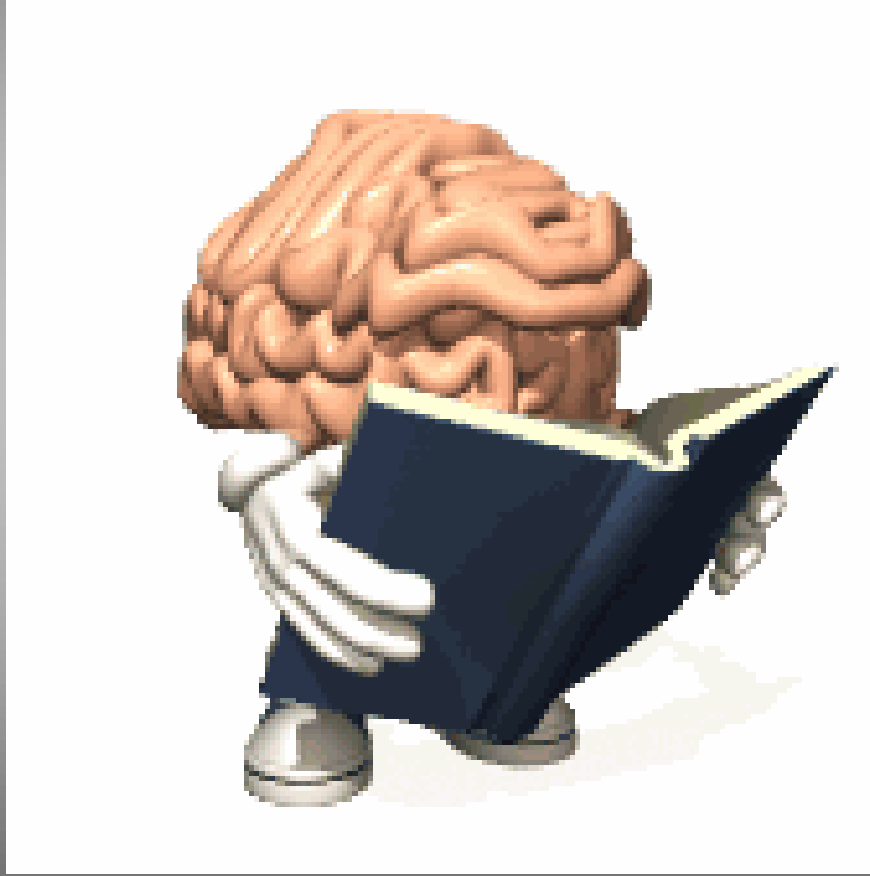




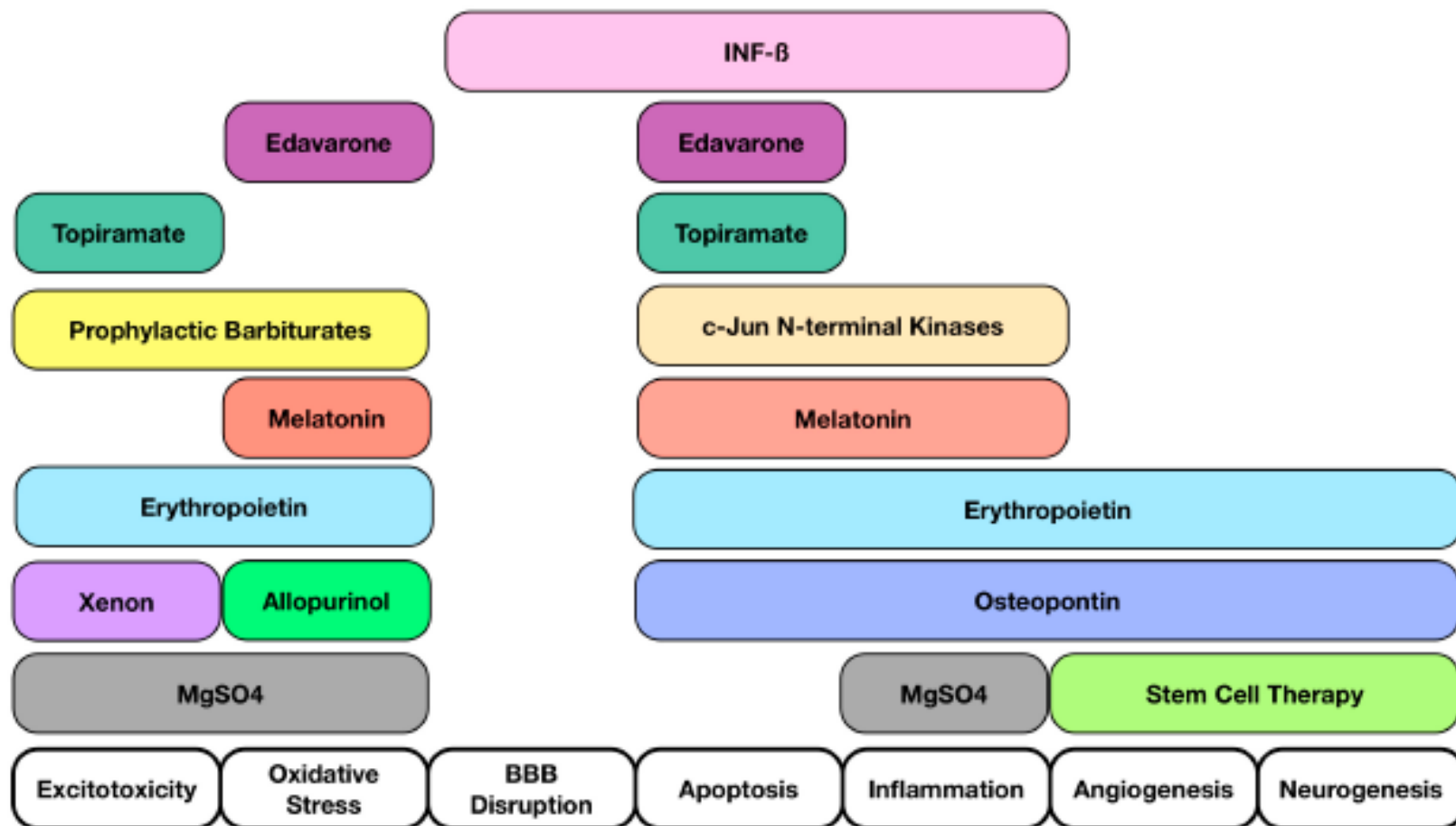
Verba volant
Scripta manent



Diğer nöroprotektif tedaviler



Kombine tedavi hipotermik nöroproteksiyon etkisini artırabilir mi?





**Akut hipoksi-Neonatal
ensefalopati-CP
ilişkisini açıklamak için
daha iyi “kanıt” ve
“tanıklar” gerekli!**

Kanıt ve tanık adayları

- Genetik mutasyonlar
- Biyo-göstergeler
- Fonksiyonel görüntüleme, aEEG, NIRS

Plasentanın “tanıklığı”

- Perinatal asidoz + NE, 120 bebek
- Plasental anormallikler %95
- **Plasental inflamatuvar mekanizmalar**
asfiksinin ağırlığı/tedaviye yanıtta önemli

Am J Obstet Gynecol 2015; 213: e1-8

Fikrin korkusuz olduğu ve bařın dik tutulduđu yerde;
Bilginin serbest olduğu ve dñnyanın hususi duvarlarla
dar bölmelere ayrılmadığı yerde;
Kelimelerin, doğruluğun derinliğinden meydana çıktığı
yerde;
Sa'yin, kollarını kemale uzattığı yerde;
Berrak akıl nehrinin, ölmüş adetlerin hazin çölünde
yolunu kaybetmediđi yerde;
Zekanın mütemadiyen genişleyen fikir ve fiile senin
tarafından sevk edildiđi yerde;
Tanrım sen benim memleketimi, işte bu hürriyet
cennetinde uyandır.



Emel Korumtürk
"Gazi'ye şükran"