

Serebral Palsinin Nedenleri

The Origins of Cerebral Palsy

John M. KEOGH,^a
Nadia BADAWI^b

^aHornsby Ku-Ring Gai Hospital,
University of Sydney, Sydney,
New South Wales;

^bThe Children's Hospital at Westmead,
University of Sydney, Sydney,
New South Wales AUSTRALIA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nadia BADAWI
Consultant Neonatologist, Clinical
A/Professor in Paediatrics and Child
Health, Department of Neonatology,
The Children's Hospital at Westmead,
Locked Bag 4001, Westmead, NSW
2145, AUSTRALIA
nadiab@chw.edu.au

Current Opinion in Neurology 2006, 19:129-134

Kısaltmalar

SP serebral palsy
MRG manyetik rezonans görüntüleme
PVL periventriküler lökomalazi

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins
1350-7540

ÖZET Derlemenin amacı: Serebral palsy, çocukluk çağının en sık ve görünür motor güçsüzlüğüdür. Etiyolojisi, önlenilebilir bir komplikasyonun yanlış tedavi edilmesi olarak görenler ile fetal beyin gelişiminin çeşitli noktalarda hasara uğradığını düşünenler arasında kalan sıcak bir tartışma konusudur. Bu inceleme 2004/2005 yıllarındaki yayınları özetlemektedir. **Son bulgular:** Bu derleme serebral palside epidemiyoloji, enfeksiyon ve inflamasyon, prematürite, çoğul gebelik, trombofili, genetik, plasenta, nöro-görüntüleme, kurtarma tedavileri ile ilişkili son bulguları içermektedir. **Özet:** Bu yılki çalışmalar risk grupları belirleme ve klinik uygulamaya hızla girme potansiyeli olan bazı alanların belirlenmesinde (örn. trombofili tedavisi ve indüklenmiş hipotermi potansiyeli) yardımcı olmuştur. Bu anlaşılmaz ve multifaktöriyel durumun ilerleyişi yavaştır. Manyetik rezonans gibi yeni görüntüleme yöntemleri serebral palsy ile sonuçlanan lezyonlara değerli bakış açısı sağlamakta ancak hasarın oluşma mekanizmasını açıklayamamaktadır. Serebral palsy araştırmasının geleceği, serebral palside rol alan multipl faktörlerin kompleks etkileşimlerinin anlaşılmasında veya inflamasyon gibi manipülasyona açık son ortak yolların arayışındadır.

Anahtar Kelimeler: Serebral palsy, inflamatuvar belirteçler, neonatal ensefalopati, nöro-görüntüleme, nöroproteksiyon, çoğul gebelikler, prematürite

ABSTRACT Purpose of review: Cerebral palsy is the most common and visible motor disability of childhood. Its aetiology remains a topic of hot debate between those who see it as a reflection of medical mismanagement of an avoidable complication and those who see its origins in the development of the fetal brain affected at many points along a causal pathway to damage. This review outlines the themes of research publications over the year 2004/2005. **Recent findings:** The review looks at recent findings relating to epidemiology, infection and inflammation, prematurity, multiple pregnancy, thrombophilias, genetics, placenta, neuroimaging and rescue therapies in cerebral palsy. **Summary:** Papers this year have helped clarify risk groups and identify some areas (e.g. the management of thrombophilias and the potential of induced hypothermia) with the potential to be rapidly introduced into clinical practice. In this enigmatic and multifactorial condition, however, progress remains slow. New tools such as magnetic resonance imaging are providing valuable insights into the lesions that result in cerebral palsy but the pathways to injury remain unclear. The future of cerebral palsy research lies in understanding the complex interactions of multiple factors on the road to cerebral palsy or in looking for final common pathways such as inflammation which may be amenable to manipulation.

Key Words: Cerebral palsy, inflammatory markers, neonatal encephalopathy, neuroimaging, neuroprotection, multiple births, prematurity

Türkiye Klinikleri J Neur 2008;3:87-94

Serebral palsy (SP), çocukluk çağında görülen motor güçsüzlüğün en sık sebebi olmasına karşın birçok vakada etiyolojisi açıklanamamıştır. Bu durumdaki çocuklar ve aileleri belirgin olarak tıbbi, eğitsel ve sosyal sistemlerden ek desteğe ihtiyaç duyarlar.

Prematür doğanlarda^{1•2•} SP sıklığında azalma olmasına rağmen, termdeki bebeklerde sabit oran, preterm bebeklerde sağkalımda artış ve SP genelinde uzamış süreçte iyileşme, bu durumun prevalansını arttırmıştır.

SP'nin nedenlerini veya önlenme yada düzelme olasılıklarını inceleyen 2004/2005'e ait bazı önemli yazıları gözden geçirdik.

SEREBRAL PALSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

SP'nin seyrek görülmesinden dolayı (her 1000 canlı doğumda iki), risk faktörlerini belirleyen popülasyon bazlı çalışmalar pahalı ve yürütülmesi zordur. Etiyolojik verilerin çoğu retrospektif vaka kontrolü çalışmalardan elde edilmiştir.³

Badawi ve ark.^{4,5,6••} popülasyon bazlı Batı Avustralya Yenidoğan Ensefalopati Kohortunu Batı Avustralya SP kayıtlarıyla birleştirmişler, yenidoğan ensefalopatisini takiben gelişen SP'lerle neonatal komplikasyon süreci olmayan SP'li çocukları karşılaştırmışlardır. Yenidoğan ensefalopatisini takiben gelişen SP oranının %24 olması (yenidoğan döneminde %76'sı normal) intrapartum SP nedenlerinin sık olmadığını desteklemektedir. Termde orta-ciddi yenidoğan ensefalopatisinden hayatta kalan çocuklarda SP oranı %13 (termdeki her 1000 canlı doğumda 116) ve neonatal konvülsiyonları olan çocuklarda en yüksek oranda görülmektedir. Yenidoğan ensefalopati sonrası gelişen SP daha şiddetli, spastik, kuadrolejik-diskinetik tipte ve diğer engellerle birlikte olabilir. Bu çocuklar SP tanısı ile yenidoğan-6 yaş arasında yaklaşık olarak 4 kat daha fazla ölümler.

Batı İsveç SP grubu, 1995-1998 yılları arasındaki doğum kayıtlarını inceleyen dokuzuncu popülasyon bazlı raporunu yayımlamıştır.^{1•} 170 SP'li

çocuk bu rapora dahil edilmiştir. 1960'ların ortasından 1980'li yılların sonuna kadar SP prevalansı, preterm bebeklerin sağkalımı arttıkça sabit şekilde yükselmiştir. 1987'den beri bu kayıtlardaki SP oranları hem term hem de preterm bebeklerde sabit şekilde düşmektedir. 1995-1998 kohort'unda bu düşüş posthemorajik hidrosefaliyi takiben gelişen çok spastik diplejili preterm bebeklerde belirginleşmiştir. Bu düşüş Avustralya popülasyonunda da rapor edilmiştir.^{2•} İsveç verilerinde diskinetik SP, 1983 ve 1998 yılları arasında her 1000 canlı doğumda özellikle term infantlarda 0.17'den 0.28'e yükselmiştir. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla doğum prevalansı Tablo 1'de gösterilmiştir.^{1•}

İngiltere ve İrlanda'dan^{9••} kritik bir raporda 1995 yılında 26 haftadan daha küçük bebeklerin 6 yıllık sonuçları rapor edilmiştir. 308 sağkalımdan 241'ini değerlendirmişler ve 160 term bebek kontrol grubu olarak seçilmiştir. 49 çocukta (%20) spastik ya da diskinetik SP gelişmiştir, (%15 spastik dipleji, %1.7 hemipleji, %3.7 kuadroleji, %0.3 diskinetik SP) %3.7'sinde ise hipotoni görülmüştür. Sakat bırakan SP %12 oranında, erkek çocuklarda kızlara oranla 2 kat daha fazla olmuştur. Bu çalışmada 22, 23, 24, 25. haftalarda herhangi bir engellilik olmadan sağkalım şansı sırasıyla %0, %1, %3, %8 olarak bildirilmiştir.¹⁰

Retrospektif, çok merkezli, Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada 25 haftadan küçük, doğum ağırlıkları 501 ile 1000 g arasında değişen, Ocak 1993 ile Haziran 1996'da doğan 366 çocuk ile Temmuz 1996 ve Aralık 1999'da doğan 473 çocuk karşılaştırılmıştır.^{11••} Daha agresif perinatal ve neonatal girişimlere rağmen (surfektan tedavisi, sezaryen, intrapartum antibiyotik ve antenatal steroid kullanımı) erken çocukluk nörogelişim sonuçları sonraki dönemde dü-

TABLO 1: Değişik gestasyonel yaşlarda olan bebekler arasındaki serebral palsinin doğum prevalansı

Gestasyonel yaş (haftalar)	Her 1000 canlı doğum için prevalansı	Doğum ağırlığı (g)	Her 1000 canlı doğum için prevalansı
< 28	76.6	< 1000	82
28-31	40.4	1000-1499	54
32-36	6.7	1500-2500	6.7
> 36	1.11	> 2500	1.2

Orijinal tablo Himmelman ve ark.dan alınmıştır [1*].

zelmemiştir. Her iki periyodda SP prevalansı benzer (%23 ve %21) bulunmakla beraber, sonraki dönemdeki kohortta kognitif bozukluk artmıştır.

Wilson-Costello ve ark.¹² çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sağkalımın, istenmeyen sonuçların yüksek prevalansı pahasına arttığını onaylamışlardır.

Yardımcı üreme tekniklerinin günümüzde önemli bir yeri bulunmaktadır. Danimarka'dan¹³ yapılan bir çalışmada in-vitro fertilizasyonla doğan çocuklarda SP oranında istatistiksel anlamda olarak %80 artış gösterilmiştir.

ENFEKSİYON, İNFLAMASYON VE HİPOKSI

Son yıllarda preterm doğum etiyojisinde enfeksiyon ve inflamasyonun rolü önem kazanmıştır. Preterm bebekler asendan intrauterin enfeksiyona daha yüksek oranlarda maruz kalırlar. Gebelikte bakteriyel vajinozis, koryoamniyonit ve üriner enfeksiyonu düşük oranlarda olan popülasyonlarda bile 34 haftadan daha düşük doğuranlarda pozitif amniyotik sıvı kültürü ve artmış amniyotik sıvı sitokinleri prevalansı yüksek bulunmuştur.¹⁴

Çeşitli inflamatuvar belirteçlerin sinir sisteminin gelişiminde yetersizliğe ve preterm doğuma sebep olmasına rağmen sitokinlerin plasentayı geçip geçmediği ve ölçülen fetal yükün ne kadarının anneye ait olduğu belirlenememiştir. Proinflamatuvar sitokinler büyük moleküller olduğundan pasif difüzyonla geçemezler. Aaltonen ve ark.¹⁵ taze plasenta kullanarak, IL-1 β , IL-6 ve TNF α 'nın plasentada hiçbir yöne doğru geçip geçmediği ile ilgili bir veri saptayamadığından maternal veya fetal kompartmanlarda ölçülen sitokinlerin lokal inflamasyonu yansıttığı düşünülmektedir.

Nelson ve ark.,¹⁶ SP ve kontrol gruplu preterm bebeklerden alınmış kan örneklerinde DNA'yı çalışmış ve NO üretimi, tromboz veya tromboproflaksi, hipertansiyon ve enflamasyonla ilişkili proteinlerde tek nükleotid polimorfizminin varlığını araştırmıştır. Test edilmiş çeşitli değişkenler içindeki genotipik sıklıklar SP'li ve kontrol grubundaki çocuklarda farklı şekilde dağılmıştır. Kodlardaki bu varyasyonlar protein fonksiyonu/etkileşimi etkilemekte, inflamasyon ve supresyon arasındaki dengeyi değiştirmektedir.

Graham ve ark.¹⁷ 7 yıllık periyodda (1994-2001) retrospektif vaka kontrollü çalışmalarına beyaz cevher lezyonu olan 23 ile 34 haftalık doğanlar ve gestasyonel yaş ile eşleştirilmiş kontrol grubunu dahil etmiştir. Doğumda belirgin asidoz insidansı her iki grupta da benzerdir (sırasıyla %2 ve %3). Şiddetli intrapartum hipoksi/iskeminin preterm grubunda beyaz cevher hasarıyla daha az birlikte olduğu sonucuna varılmıştır. Vakalarda yine de kontrol grubuna göre kan, BOS ve trakeal sıvı kültüründe daha yüksek oranlarda pozitiflik bulunmuştur. Histolojik koryoamniyonit ve funisit'in beyaz cevher hasarı ile ilişkisi görülmemiştir. Sitokin üretiminin santral sinir sistemi hasarında son ortak yolak olabileceğini vurgulamışlardır. Bazılarının direkt hasar yaparken diğerlerinin immun sistemi hedef alarak fetal beyin hasarına ulaşabileceği bildirilmiştir. Term ve preterm bebeklerde hipoksinin tek başına perinatal beyin hasarının sebebi tek başına olarak nadir görülmesi Kendall ve Peebles¹⁸ tarafından gözden geçirilmiştir. Eğer bebeğin kompensatuvar mekanizmaları azalmış ya da başka bir inflamatuvar sebeple bozulmuşsa hafif hipoksinin bile hasar oluşturabileceği basamak şeklinde duyarlılaşma olabileceğini öne sürmüşlerdir. Beynin potansiyel aracısı olan ateşin rolünü araştırmış ve ateşin soğuk uygulama ve parasetamol gibi basit metodlarla kontrolünün yararı olabileceğini önermişlerdir.

Toso ve ark.¹⁹ inflamatuvar SP'nin sebebinin araştırılmasında rat modeli kullanmışlardır. İnsan gebeliğinde 23-36 haftalık döneme denk gelecek şekilde intraservikal lipopolisakkarid enjeksiyonları kullanarak oligodendrosit hasarının biyokimyasal kanıtlarını ve bazı motor yapıtaşlarında gecikmeye yol açtığını göstermişlerdir.

Uterusta inflamasyona maruz kalma ve Evre III intraventriküler kanama, intraparenkimal ekodansite ve preterm bebeklerde SP arasındaki ilişkiyi çalışan Avustralya'daki araştırmadan da destek gelmiştir.²⁰ Bu sonuçlar ile plasental incelemede koryoamniyonit ve funisit arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki tam doz antenatal steroid verildiğinde gözlenememiştir. Vohr ve ark. da²¹ antenatal steroid alan bebeklerde orta-ciddi SP riskinin azaldığını fakat postnatal steroide maruz kalan bebeklerde bu riskin arttığını göstermişlerdir.

Periventriküler lökomalazisi (PVL) olan 10 bebeği kapsayan Back ve ark.²² yaptığı otopsi çalışmasında

hipoksi belirleyicinin olan izoprostanlar araştırılmıştır. Hipoksik/iskemik hasara maruz bırakılan oligodendrosit öncülleri F2-izoprostan salgılamak, nöronal hücreler F4-izoprostan salgılamak. PVL alanlarında F4 değil F2 izoprostan izlenen çalışmanın yazarlar nöronal değil de, oligodendrosit hipoksi/iskemisinin PVL etiolojisindeki önemini vurgulamışlardır.

Sonuç olarak, Stoll ve ark.²³ 1993-2001 yılları arasında 100 gramın altında doğmuş 6903 çocukta neonatal enfeksiyonun rolünü araştırmışlardır. Yaklaşık çocukların üçte ikisinde yenidoğan döneminde enfeksiyon geçirdiklerini ve bunların %40'dan fazlasında SP, kognitif bozukluk veya her ikisiyle birden sonuçlanan hasar geliştiğini bildirmişlerdir. Neonatal enfeksiyonu olan çocukların %16, olmayanların ise %8'inde SP ortaya çıkmıştır.

PREMATURİTE

Batı İsveç SP kohortunda (çalışmasında) SP oranlarındaki azalmaya rağmen, yaklaşık tüm hastaların %25'ini oluşturan preterm infantlarda SP riskinin belirgin artış gösterdiği bildirilmektedir (Tablo 1).¹

Preterm bebeklerdeki risk faktörlerini araştıran 3 çalışma daha mevcuttur.^{24,25,26} Term bebeklerde SP ile ilişkili olan klasik risk faktörleri, preeklampsi, erkek cinsiyet, neonatal sepsis ve Apgar skorları preterm bebeklerde daha az önem taşımaktadır. Antenatal steroid kullanılmaması, büyüme geriliği, yenidoğan döneminde uzamış hipokarbi ve postnatal steroid gibi etkiler daha önem kazanmaktadır. İngiltere'de²⁷ son yapılan bir çalışmada postnatal steroid ile ilişkili SP artışı doğrulanmamıştır.

ÇOĞUL GEBELİK

Benelli ve ark.²⁸ 1984-1990 yılları arasındaki İskoç kayıtlarını kullanarak çoğul ve tekil gebeliklerde SP'nin farklı etiolojik faktörleri ve örneklerini vurgulamışlardır. İkizlerde, tekil gebeliklere göre SP gelişmesi 4.8 kat daha fazla görülmüştür. Eş ikizin ölmesi durumunda her ikisinin yaşamasıyla karşılaştırıldığında bu oran 6 kat daha artmıştır. İkizlerde daha çok spastik kuadripleji gelişirken tek olanlarda diskinetik veya ataksik SP sıktır.

İkizlerin ağırlıklarındaki uyumsuzluk SP için belirgin bağımsız bir risk faktörüken, ikizlerdeki

doğum sırası SP oranını etkilememiştir. Büyük ve küçük ikizlerde eşit olarak en az %30'luk ağırlıktaki uyumsuzluk SP riskini 5 kat daha arttırmıştır.

Riskin 2 kat arttığı term (>37 hafta) hariç gestasyonel yaşlarda hem ikizler hem de tek olanlarda SP oranı benzerlik göstermiştir. 28 ile 31 hafta arasında ikizlerde SP riski daha az saptanmıştır. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığına bakıldığında, ikizlerde her persentilde en büyük fark en düşük persentilde olmak üzere 3.5-5.5 kez daha sık SP izlenmektedir.

Prematurite ve doğum ağırlığından bağımsız olarak ikiz olmanın SP riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Gestasyon veya çoğul gebelikle açıklanamayan İVF gebeliklerinin de artmış SP riski taşıdığını vurgulayan veriler olmasına karşın, İVF'le ikiz oranının yüksekliği özellikle artmış risk grubunu oluşturmaktadır.¹³

Epipage çalışmasında²⁸ 32 hafta veya daha küçük doğan ikizlerde SP insidansı %9, tekilerde %8 olarak rapor edilmiştir. İkizlerde büyüme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarının, SP riski yönünden preterm doğumun kendisinin taşıdığı riskten fazla etkisi bulunmamaktadır. Büyüme geriliği olan preterm bebeğin doğumu sezaryenle olup, inflamatuvar riskler önlemediğinden SP oranı diğer nedenlerle preterm doğanlarda daha düşüktür.

TROMBOFİLİ

Kalıtsal veya kazanılmış trombofililer, plasentayı, plasental vasküler hasarı ve fetal damarlardaki pıhtılaşmayı etkileyebilirler.^{29,30} Perinatal felç 1/4000 olarak gebeliklerde görülür.^{30,31} Hemiplejik SP'lerin önemli bir kısmını, bazı spastik kuadriplejik SP ve neonatal nöbetler oluşturur.³⁰ 1998'te ilk kez Nelson³² tarafından vurgulanan, aynı ekibin son çalışmasında iskemik felç veya porenefalisi olan 57 bebeğin %63'ünün kanında en az bir protrombotik anormallik bulunmuştur.³⁰ Güney Avustralya'dan²⁹ bir grup 1986-1999 yıllarında doğan 441 SP ve 883 kontrol vakalarının arşivdeki kuru kan örneklerini incelemişlerdir. Sık görülen dört polimorfizm araştırılmıştır; Faktör V Leiden (FVL), protrombin gen mutasyonu (PGM G20210A) ve metilentetrahidrofolat redüktazın iki baz mutasyonları (MTHFR C677T ve MTHFR A1298C). Termdeki SP'nin bu trombofi-

lilerin hiçbirisiyle ilişkisi gösterilmemiştir. FVL ve PGM tek başlarına SP ile ilişkili bulunmamıştır. MTHFR C677T²'nin homozigot ve heterozigot formları özellikle 32 haftadan daha küçük bebeklerde dipoleji riskini belirgin olarak arttırmıştır. MTHFR A1298C homozigot formu kuadripleji ile negatif korelasyon göstermiştir (OR 0.33, %95 GA 0.1, 0.87). Trombofil kombinasyonlarının additif etkileri mevcuttur. Trombofililer genellikle sebebin bir kısmını oluşturmaktadır. Örneğin perinatal felç için diğer risk faktörleri nulliparite, infertilite, preeklampsi, acil sezaryen, vakumla doğum, uzamış membran rüptürü ve kord anormallikleridir. %60 etkilenen bebekte 3 ya da daha fazla risk faktörü mevcuttur.³¹

GENETİK

Savunma mekanizmalarının azalması veya koagulasyon zincirinin^{16,18,32,33} aktivasyonu veya inflamatuvar süreçlerin genetik polimorfizmle potansiyalize olduğunu gösteren çeşitli referanslar bulunmaktadır.¹⁸ İsveç³⁴ kayıtlarından elde edilen verilerle 1959-1970 yılları arasında doğan bebeklerde Costeff SP'li vakaların %40'ında genetik sebepler bulunmuştur (%48 term, %24 preterm). Term hemiplejilerinin %60'ı, term spastik diplejilerin %45'i, ataksilerin hepsi ve preterm spastik diplejilerin %32'sinde genetik faktörlerle ilişkisi gösterilmiştir. Bu analizde term SP'lerin sadece %14'ünde daha önce normal olan bebekte tek bir perinatal olay sorumlu bulunmuştur.

PLASENTA

Vasküler patoloji, malformasyonlar, yapısal farklılıklar enfeksiyon, sitogenetik, mekonyuma maruz kalma ve olayın oluş zamanı ile ilgili bilgi verebilecek olan plasentaya sonunda ilgi gösterilmiştir. Redline³⁵ şiddetli nörolojik anormallikleri olan 125 bebeğin ve 250 term kontrol vakasının plasentalarını incelemiştir. Kontrol grubuna göre 4 lezyon daha belirgin görülmüştür: fetal trombotik vaskülopati, obliteratif fetal vaskülopatiyle sebebi bilinmeyen villit, şiddetli fetal vaskülitte birlikte koryoamniyonit ve mekonyum ilişkili vasküler nekroz. Bunlardan biri ya da daha fazlası kontrol grubunda %10 iken vaka grubunda %52 bulunmuştur. Bu bulgular umbilikal arter Doppler çalışmalarında end diastolik akımın olmadığı ya da

tersine döndüğü ve büyüme geriliği olan çocuklardaki SP arasındaki ilişkiyi gösterebilir.³⁶

NÖROGÖRÜNTÜLEME

Nörogörüntüleme SP'nin nedenlerini açıklamaya yardımcı olmak için giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Normal kafa USG'si olan çok düşük doğum ağırlıklı 1749 çocukta yapılan çalışmada, kranial USG'nin negatif belirteç değeri anlamında eksiklikleri mevcuttur.³⁷ Bu bebeklerin yaklaşık %30'unda ya SP ya da düzeltilmiş yaşa göre 18-22 aylarında Bayley'in Mental Gelişimsel İndeks Skoru 70'in altında bulunmuştur.

MRG'in yaygınlaşmasıyla klinisyenlerin yenidoğan beyniyle ilgili bilgi almaları ve SP'yi çalışma kapasiteleri artmıştır.³⁸ %70-75 vakaya kadar SP olgularında olayın zamanını bulma ve tek epizotun tekrarlayan olaylardan farkını açıklayacak lezyon şekilleri görülür.³⁹ Son çalışmalar, 28 haftadan veya 1000 gramdan daha küçük olan SP bebeklerdeki serebellar lezyonların beklenmeyen oranını (%45) aydınlatmıştır.^{40,41}

MRG bile hala beyinsapında watershed infarktlar gibi önemli lezyonları gözden kaçırabilmektedir.⁴² Rezolüsyonu arttırıp, fonksiyonları görüntüleyebilme kapasitesini kazanırsak idiopatik olarak düşünülen birçok vaka daha da tanısal gruplara yerleştirilebilir.

2003'ten beri yenidoğan ensefalopatisinde MRG görüntülerini inceleyen Cowen'in⁴³ araştırması dikkati perinatal döneme çekti. Bu bir popülasyon bazlı çalışma değil, hastane bazlı intrapatum hipoksisi olan vakalarda yapılan bir çalışmaydı. Uzun süreli hasarın kanıtı olarak çok az vakanın bulunması şaşırtıcıdır.

KURTARMA TEDAVİLERİ

Araştırmanın amacı SP'yi önlemektir ve bu amaçla iki randomize çalışmada selektif olarak kafanın soğutulması veya tüm vücut hipotermisinin orta-şiddetli yenidoğan ensefalopatisindeki yeri yeni yayınlanmış olup diğerleri de bitmek üzeredir.^{44,45,46,47} Cool-cap⁴⁴ (Serin başlık) çalışmasında anormal amplitüdü EEG kabul kriteri olarak kullanılmış ve baş daha fazla olacak şekilde

vücut soğutulmuştur. Shankaran ve ark.^{45**} daha düşük merkezi vücut sıcaklığıyla tüm vücudu soğutmuştur. Her iki çalışmadaki mortalite/morbidite sonuçları Badawi ve ark.^{nın}^{4,8} yaptığı orta-şiddetli yenidoğan ensefalopatiyle ilişkili popülasyon bazlı çalışmasından daha yüksek bulunmuştur. Tanı bilindiğinden doğumun ilk 6 saatte geriye dönüş tedavisi yapılmıyorsa bebeklerde daha ciddi ensefalopati görülecekti. Gluckman ve ark.^{44**} 18. ayda tüm grupta anlamlı olarak kombine ölüm indeksi ve ciddi bozukluklarda azalma olduğunu ve bunun başlangıç EEG'sinde daha az ciddi değişikliklerden anlaşıldığını bildirmişlerdir. Shankaran ve ark.^{45**} benzer kombine indeksi kullanarak belirgin azalma göstermiş, fakat 18-22. aylarda SP insidansında belirgin azalma gözlenmemiştir.

Nitrik oksit (NO)'ün yenidoğan solunum sıkıntısı olan bebeklerde nöro gelişimsel sonuçları iyiletireceğinden dolayı dikkati çekmiştir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda NO'ün SP'yi azalttığı gösterilmese de, tedavide kognitif bozukluk riskini belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir.^{48*}

SONUÇ

Son yıllarda SP'nin etiolojisi ile ilişkili düşüncelerimizde radikal değişiklikler olmuştur. İntrapartum asfiksisi olduğu gibi tek bir nedenin olduğu basit teorilerden uzaklaşarak nedenin birbirine katkıda bulunan olaylar zinciri olabileceğine yönelinmiştir.⁴⁹ Bu konudaki ilerleme bu yolların araştırılmasına ya da manipülasyon yapılabilecek son ortak yolların bulunmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
 * özel ilgi uyandıran
 ** önemli ve ilgi uyandıran
 şeklinde işaretlenmiştir.

- Himmelman K, Hagberg G, Beckung E, et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX: Prevalence and origin in the birth-year period. *Acta Paediatr* 2005; 94:287-294.
- Doyle LW, Anderson PJ, for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Improved neurosensory outcome at 8 years of age of extremely low birth weight children born in Victoria over three distinct periods. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Edition* 2005; 90:F484-F488.
- Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother* 2003; 49:7-12.
- Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1554-1558.
- Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1549-1553.
- Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:293-298.
- Badawi N, Watson L, Petterson B, et al. What constitutes cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:520-527.
- Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics* 2002; 109:26-33.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, for the EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352:9-19.
- Vohr BR, Allen M. Extreme prematurity: the continuing dilemma. *N Engl J Med* 2005; 352:71-72.
- Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, et al. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics* 2005; 115:1645-1651.
- Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birthweight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005; 115:997-1003.
- Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum Reprod* 2005; 20:950-954.
- Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG* 2005; 112:16-18.

15. Aaltonen R, Heikkinen T, Hakala K, et al. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. *Obstet Gynecol* 2005; 106:802-807.
- * Fetusta sağlam plasentadan sitokinlerin geçmemesi lokal inflamatuvar prosesi düşündürür.
16. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, et al. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 57:494-499.
- ** Bu yazı, hasar olmadan fetusun hasar olmadan fetusun tolere etmesi, genetik polimorfizminde ilgili bilgi vermektedir.
17. Graham EM, Holcroft CJ, Rai KK, et al. Neonatal cerebral white matter injury in preterm infants is associated with culture positive infections and only rarely with metabolic acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1305-1310.
- ** Bu yazıda preterm SP'nin etiolojisinde enfeksiyon rolünün anormal kan gazlarına göre daha fazla olduğu vurgulanmaktadır.
18. Kendall G, Peebles D. Acute fetal hypoxia: the modulating effect of infection. *Early Hum Dev* 2005; 81:27-34.
- * Bu yazıda, çok evreli SP etyolojisi fikrinde, bir faktörün fetusun kapasitesinin diğerinin üstesinden gelemeyeceği şekilde etkilendiği söylenmektedir.
19. Toso L, Poggi S, Park J. Inflammatory-mediated model of cerebral palsy with developmental sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:933-941.
20. Kent A, Lomas F, Hurrion E, Dahlstrom JE. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:186-190.
21. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116:635-643.
22. Back SA, Luo NL, Mallinson RA, et al. Selective vulnerability of preterm white matter to oxidative damage defined by F2-isoprostanes. *Ann Neurol* 2005;58:108-120.
- * Periventriküler lökomalazi patogenezinde hasarlanan primer hücreyi bulmayı amaçlar.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292:2357-2365.
- * SP patogenezinde neonatal sürecin rolü dikkati çekmektedir.
24. Tran U, Gray PH, O'Callaghan MJ. Neonatal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies and interaction with maternal factors. *Early Hum Dev* 2005; 81:555-561.
25. Takahashi R, Yamada M, Takahashi T, et al. Risk factors for cerebral palsy in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2005; 81:545-553.
26. Livinec F, Ancel PY, Marret S, et al. Epipage Group. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol* 2005; 105:134-137.
- ** Bu yazıda dokuz Fransız bölgenin preterm infantlarında büyük kohort rapor edilmiş ve ikiz ve tek olanlarda SP ile ilişkili risk faktörleri tartışılmış.
27. Jones RA. Collaborative Dexamethasone Follow-up Group. Randomized controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13 to 17 year follow-up study. I: Neurologic, psychological and educational outcomes. *Pediatrics* 2005; 116:370-378.
- * Çok preterm kohortun uzun süreli takibini anlatması yönünden önemlidir.
28. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:587-591.
- ** İkiz gebelikteki SP etiolojisindeki özellikleri detaylı olarak incelemekte, tek ve ikiz gebeliklerde rölâtil risk değerlerini karşılaştırmaktadır.
29. Gibson CS, MacLennan A, Hague WM, et al. Associations between inherited thrombophilias, gestational age and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1437.
- ** SP'deki kalıtsal trombofilili ilgili en büyük çalışmanın raporu ve yaş ilişkisi: Kohortun büyüklüğü ve analizi bu çalışmayı önemli kılmaktadır.
30. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurology* 2004; 3:150-158.
31. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005; 293:723-729.
- * Perinatal patolojinin gerisindeki risk faktörlerini ilişkilendirmeyi amaçlamaktadır.
32. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44:665-675.
33. Lynch JK, Han CJ, Nee LE, Nelson KB. Prothrombotic factors in children with stroke or pencephaly. *Pediatrics* 2005;116:447-453.
34. Costeff H. Estimated frequency of genetic and nongenetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in west Sweden. *Ann Hum Genet* 2004;68:515-520.
- ** İsvaç popülasyon bazlı çalışmada prenatal ve perinatal risk faktörlerinin matematiksel analizi. Analiz etiyojik olarak teşhis edilemeyen term SP'lerin %50'sinin genetik sebepli olduğunu vurgulamaktadır.
35. Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:452-457.
- * Bu yazının önemli plasentadan edinilebilecek değerli bilgi alınmadan atılmasına dikkati çekmektedir.
36. Spinillo A, Montanari L, Bergante C, et al. Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2005;105:613-620.
37. Lupton AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B. NICHD Neonatal Network. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics* 2005; 115:673-680.
- ** Bu yazı normal neonatal kafa USG'sinin kötü nörogelişimsel sonucu ekarte etmede göreceli negatif prediktif değerini vurgulamaktadır.
38. Ashwal S, Russma BS, Blasco BA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 62:851-863.
- * SP'li çocukta MRG'nin önemli vurgulandığından bu incelemede yer almıştır.
39. Krageloh-Mann I. Cerebral palsy: towards developmental neuroscience. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:435.
40. Bodensteiner JB, Johnson SD. Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome. *J Child Neurol* 2004;19:139-142.
41. Johnson SD, Bodensteiner JB, Lotze TE. Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2005; 20:4-6.
42. Samat HB. Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An aetiology of central hypoventilation, dysphagia, Moebius syndrome and micrognathia. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8:71-87.
43. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361:736-742.

44. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365:663-670.
- İlk iki randomize çalışma hipoksik iskemik ensefalopatinin sonuçlarını destek tedaviden daha fazla değiştirebileceği umidini vermiştir.
45. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353:1574-1584.
- Hipoterminin ikinci randomize kontrollü çalışmada hipoksik iskemik ensefalopatinin yan etkilerinin önlenmesiyle ilgili en umut verici sonuç olmuştur.
46. Wyatt JS, Robertson NJ. Time for a cool head-neuroprotection becomes a reality. *Early Hum Dev* 2005; 81:5-11.
47. Papile L. Systemic hypothermia, a 'Cool' therapy for neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353:1619-1620.
48. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, et al. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005; 353:23-32.
- Prematür akut neonatal akciğer hastalığında NO'nun uzun dönem kognitif fonksiyon üzerine etkisi mevcuttur.
49. Stanley F, Blair E, Alberman E. Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.