

Perinatal Asfiksi Tedavisinde Yenilikler

Esin KOÇ*, Canan TURKYILMAZ*, Yıldız ATALAY*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD.

Son yirmi yılda, perinatoloji bilim dalındaki ciddi gelişmelere karşın, asfiksi term bebeklerde kalıcı nörolojik hasarın önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Perinatal asfiksisinin görülme oranı 1000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (1). Ülkemizde bu konuda kesin rakamlar olmamakla birlikte, ABD'de akut perinatal asfiksiden geçen bebeklerde nörolojik sekel oranı %20-30 saptanmıştır (2). Asfiktik bebeklerde hipoksik iskemik ensefalopati, sık görülen bir problemdir ve infant ve çocuklardaki statik ensefalopatilerin en sık nedenidir (3).

Asfistik bebeklerin akut postnatal tedavisi, genel destekleyici tedavi dışında belirli kurallara oturtulamamıştır. Günümüzde doğum sonrası beyin hasarını kesin olarak engelleyecek ya da sınırlandıracak spesifik bir tedavi yoktur. Yıllar süren çalışmalara karşın, serebral asfiksisinin medikal tedavisi hala tartışmalıdır ve hiçbir şekli tam olarak kabul görmemiştir.

Perinatal asfiksidede serebral hipoksik iskemiye bağlı olarak nöronlarda ve beyin dokusunda aşağıdaki değişiklikler tarif edilmiştir (4).

-Nöronlardaki Glutamat ve diğer eksitator aminoasit reseptörlerinin stimülasyonu,

-Hücre içinde Ca iyonlarının birikmesi,

-Beyindeki nöron ve kapiller damarlarda serbest oksijen radikallerinin birikmesi,

-Beyindeki enerji resevlerinin azalması,

-İntraselüler asidoz,

Son yıllarda asfiksi tedavisi üzerinde durulan nokta; yukarıdaki basamaklardan birine etki ederek, kalıcı nöron hasarı oluşmadan biyokimyasal değişikliklerin önlenmesidir.

Bu makalede perinatal asfiksi tedavisi ve yeni tedavi yöntemleri tartışılacaktır. Term bebeklerin beyinin asfiksiye yanıtı pretermelerden farklı olduğu için sadece term bebeklerdeki asfiksi tedavisinden bahsedilecektir.

Geliş Tarihi: 27.02.1996

Yazışma Adresi: Esin KOÇ

Hatır Sok. 15/2

06700 G.O.P. ANKARA

A- SOLUNUM DESTEĞİ VE CANLANDIRMA

Doğum sırasında asfiktik bebeklere, deneyimli kişiler tarafından hızla canlandırma uygulanması gerekmektedir. Çoğu durumda maske ve ambu ile solunum, ventilasyonun devamı için yeterlidir. Ayrıca doğum sırasında entübasyon konusunda tecrübeli kimse yoksa, entübasyon için bebeği hırpalamak yerine tecrübeli bir kişi çağırıp, o gelinceye kadar solunuma ambuyla devam etmek daha iyi sonuç verir. Etkif ventilasyon sağlandıktan sonra, kardiyovasküler yetmezlik varsa dolaşım desteği sağlanmalıdır.

Perinatal tedavisinin akut tedavisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

B- GLUKOZ METABOLİZMASI

Asfiktik bebeklerde canlandırma sırasında intravenöz glukoz kullanımı yaygın bir tedavi şeklidir. Ancak yapılan hayvan deneylerinde hipoksi sırasında hiperglisemik olan hayvanlardaki serebral hasarın, hipoglisemik ya da normoglisemik olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (5). Bu arada hipogliseminin de perinatal asfiksiye bağlı santral sekelleri arttırdığına dair yayınlar vardır (6). Bu nedenle canlandırma tedavisinde

Tablo 1. Perinatal asfiksidede akut tedavi.

- I) Acil tedavi
 - 1- Etkili solunum desteğinin sağlanması
 - 2- Gerekiyorsa dolaşım desteği
 - II) Erken tedavi
 - 1- İlk iki gün sıvı tedavisinin %20 kısıtlanması
 - 2- Kan basıncının yakın takibi, hipotansiyon varsa tedavisi
 - 3- Ventilator tedavisi
 - a- Bebeğin spontan solunumu varken PaCO₂ 55 mmHg'dan yüksekse, ventilator tedavisi
 - b- Bebek ventilatörle solutuluyorsa, PaCO₂'nin 35 mmHg civarında tutulması
 - 4- Kafa içi basınç artışına ait klinik bulgular varsa 1 gr/kg dozda 20 dakika içinde Mannitol infüzyonu.
- Konvülsiyon tedavisi
- 1- Konvülsiyon sıklığı saatte 3'defazlaysa
 - 2- Konvülsiyon 3 dakikadan fazla sürüyorsa

posthipoksik hipoglisemiye düzelmek amacıyla glukoz infüzyonu yapılır ve bu işlem sıklıkla hiperglisemiyle sonuçlanır (7). Sonuç olarak asfiktik bebeklerin resusitasyonu sırasında ve sonrasında kan glukoz düzeyinin sık kontrol edilmesi, hem hipoglisemi, hem de hiperglisemiden kaçınarak kan glukoz düzeyinin fizyolojik sınırlarda tutulması tercih edilmektedir (5).

C-SEREBRAL ÖDEMİN ÖNLENMESİ

a) Sıvı Kısıtlaması

-Genel olarak uzun dönem nörolojik hasarda, serebral ödemi azaltmanın bir etkisi gösterilemediği için rutin sıvı kısıtlamasının avantajı tartışmalıdır, ancak uygunsuz ADH sendromu ya da renal yetmezlik gibi komplikasyon gelişen bebeklerde önemli olabilir. Bu durumda hayatın ilk iki gününde ya da böbrek fonksiyonları düzelinceye kadar sıvı %20 kısıtlanabilir. Asfiksi sırasında hipotansiyon gelişebileceği ve terapötik dehidratasyonun bu durumu artıracağı, bu nedenle de sıvı kısıtlaması konusunda çok dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir (8).

b) Kortikosteroid tedavisi

Doğum asfiksisinin tedavisinde rutin kortikosteroid kullanımının yararları konusunda kesin kasıt yoktur. Hayvan deneylerinde kortikosteroid kullanımının yararlı olduğu, hatta zararlı olduğu bildirilmiştir (9). Hiperglisemi, hipertansiyon, enfeksiyona eğilim, gastrointestinal sistem kanaması ve sonraki beyin gelişiminde duraklama gibi yan etkileri düşünüldüğünde, asfiksi tedavisinde kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.

D-SEREBRAL ÖDEMİN TEDAVİSİ

Ciddi asfiktik bebeklerin %70'inde 20 dakika ya da daha uzun süren intrakranial basınç artışı görülür (10). İntrakranial hipertansiyon tedavisi hiperventilasyonla PaCO₂'nin düşürülmesi ve osmotik ajanların infüzyonuyla olur.

Hiperventilasyon serebral kan akımını, dolayısıyla total intrakranial hacmi azaltarak intrakranial basıncı düşürür. Ciddi asfiksiden geçen bebeklerde spontan olarak hipoventilasyon olabilir ve oluşan hiperkapni serebral kan hacminin artmasına neden olur. Bu nedenle bütün ensefalopatik bebeklerde PaCO₂ izlemi yapılmalı ve 55 mmHg'den yüksekse elektif olarak ventile edilmelidir (8).

Mannitol ve gliserol serum osmolalitesini artırarak serebral ödemi azaltan osmotik ajanlardır. Levene ve Evans şiddetli asfiksisi olan intrakranial hipertansiyonlu küçük bir bebek grubunda mannitol infüzyonunun intrakranial basıncı düşürdüğünü göstermişlerdir (11). Ancak intrakranial hipertansiyon tedavisinde mannitol ve gliserol tedavisi konusunda yenidoğanlarda yapılmış randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Bununla birlikte pulsasyon veren, kabarık fontaneli olan veya intrakranial hipertansiyonun klinik bulguları olan bebeklerde 1 gr/kg dozunda 20 dakikalık infüzyon şeklinde kullanılabilir.

E- KONVULSİYON TEDAVİSİ

Asfiktik bebeklerin yaklaşık %30 ila %69'unda ve tipik olarak doğumdan 12-24 saat sonra konvulsiyon görülür, ancak şiddetli olgularda postnatal 2-6. saatlerde bile konvulsiyon başlayabilir (4). Antikonvülsanlar asfiksi tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır. Konvulsiyon kortikal metabolik hızı iki katına çıkararak nöronal hasarı artırır (12). Ancak antikonvülsanların neonatal beyine yan etkileri de bilinmektedir (13).

Antikonvülsanların perinatal asfiksi prognozunu iyileştirdiğine dair bilimsel bir kanıt olmasa da, konvulsiyon geçiren bir bebeği tedavi etmemek klinik olarak önerilen güç bir karardır. Bu nedenle 3 dakikadan uzun süren ya da yineleyen konvülsiyonları tedavi etmektir (8). İlk önerilen antikonvülsan Fenobarbital'dir (20 mg/kg yükleme dozunu izleyerek 3 mg/kg her 12 saatte bir). Clonapezam (100 ug/kg yükleme dozunu izleyerek gerekiyorsa 10 ug/kg/saat infüzyon) seçilebilecek diğer bir ajandır.

F- SERBEST RADİKAL HASARINI ÖNLEM

Oksijen metabolizması sonucu 2 serbest radikal, süperoksid (O₂-)ve hidroksil (OH) ortaya çıkar. Yarılma ömürleri kısadır, ancak belirli durumlarda, hücrel membranlarda hasara yol açan zincirleme reaksiyonlara yol açabilirler (14). Hipoksik-iskemik durumlarda ATP harcanması sırasında serbest radikaller oluşur. Dokuların reperfüzyonu sırasında ksantin oksidaz molekülleri oksijeni metabolize ederek, serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu nedenle travmatik veya iskemik beyin hasarının tedavisi, serbest radikal hasarının önlenmesini de içerir (15,16). Beyinde ksantin oksidazın ana kaynağı endotelial hücrelerdir. Asfiksiden sonra korteksde araşinodik asit metabolizmasının sonucu olarak da serbest radikaller oluşur, indometazin'in beyinde serbest radikal oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (17). Ayrıca ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinolle tedavinin beyin ödemi ve nöron hasarının azalttığı Palmer ve ark. tarafından bildirilmiştir (18).

G-EKSİTATÖR NÖRO-TRANSMİTTER ANTAGONİSTLERİ

Perinatal asfiksizde beyin hasarının patogenezinde yeni teori, nöronal hasarın aşırı miktarlarda eksitator nörotransmitter veya eksitotoksin salınmasına bağlı olduğudur. Santral sinir sisteminin hipoksik-iskemik olaylarında, hipoglisemi ve travmada eksitator aminoasit nörotransmitterleri olan L-Glutamat ve L-Aspartat aşırı miktarlarda salınır ve nörodejenerasyona yol açarlar (19). Bu nörotransmitterlerin etki gösterdiği reseptörlerin 3 subtipi vardır: N-methyl-D-aspartate (NMDA), kainate ve quisqualate. Beynin hipoksiye en duyarlı bölgeleri olan hipokampal bölge, striatum ve serebral korteks NMDA reseptörlerinin en yoğun olduğu bölgelerdir (20).

Serebral asfikside NMDA reseptörlerini artmış glutamat ya da eksitotoksinlerle aşırı uyarılması bir seri katastrofik biyokimyasal olayın başlamasına yol açar. Sonuç olarak hücre içine artmış Na ve Ca girişi, uzamış nöronal depolarizasyona ve dolayısıyla vital sellüler enerji kaynaklarının tükenmesine neden olur. Oluşan enerji yetersizliği hücrenel asidoz ve dejenerasyona yol açar (19). Glutamat post-sinaptik NMDA reseptörlerinin blokajı, aşırı glutamat stimülasyonunu engelleyecek ve böylece hipoksik-iskemik dejenerasyon önlenecektir. Selektif eksitator aminoasit antagonistlerinin nöronal ölümü (21) ve enerji metabolizmasındaki akut değişiklikleri önlediği bildirilmiştir (22). Bu konuda kullanılabilen bir farmakolojik ajan NMDA reseptörlerini irreversibl olarak antagonize eden ve aynı zamanda antiepileptik etkisi olan MK-801'dir (23). Ancak MK-801 ve diğer NMDA reseptör antagonistleri yüksek toksik etkilerinin olması nedeniyle henüz araştırma düzeyindedirler.

Nöronlarda hücre içi magnezyum konsantrasyonunu arttırmanın NMDA reseptör antagonistlerine benzer bir etkiyle hipoksik-iskemik hasarı azalttığı ve magnezyum sülfatla tedavinin hayvanları nörolojik sekele karşı koruduğu gösterilmiştir (2). Magnezyum sülfat geçici hipotoni ve letarjiye neden olabilese bile, yenidoğan bebekler tarafından iyi tolere edilebilen bir maddedir ve perinatal asfikside nöroprotektif ajan olarak umut vaat etmektedir (24).

KAYNAKLAR

- Thompson DG. Consequences of perinatal asphyxia. AACN-Clin-Issues 1994; 5: 242-5.
- Hill A. Current concepts of hypoxic ischemic cerebral injury in The Term Newborn. Pediatr Neurol. 1991; 7: 317-25.
- Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Philadelphia; WB Saunders. 1987; 160-279.
- Fanaroff AA, Martin RJ. Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri, 1992; 5: 691-59.
- Sheldon RA, Portridge JC, Ferriero DM. Postischemic hyperglycemia is not protective to the neonatal rat brain. Pediatr. Res. 1992; 32: 489-93.
- Guterlet RL, Cornblath M. Neonatal hypoglycemia. Pediatrics 1976; 58: 10-7.
- Jacobs MM, Pribbs RH. Prevention, recognition and treatment of perinatal asphyxia. Clin Perinatol 1989; 16: 785-807.
- Levene MI. Management of the asphyxiated full term infant. Arch Dis Child 1993; 68: 612-6.
- Altman DI, Young RS, Yagel SK. Effects of dexamethasone in hypoxic ischemic brain injury in the neonatal rat. Biol Neonate 1984; 46: 149-56.
- Levene MI, Evans DH, Forde A, Archer LNJ. Value of intracranial pressure monitoring if asphyxiated newborn infants. Dev Med Child Neurol 1987; 29: 311-9.
- Levene MI, Evans DH. Medical management of raised intracranial pressure after severe birth asphyxia. Arch Dis Child 1985; 60: 12-6.
- Jensen FE, Applegate CD, Holtzman D, Berlin TR, Burchfiel JI. Epileptogenic effect of hypoxia in the immature rodent brain. Ann Neurol 1991; 29: 629-37.
- Levene MI. Neonatal seizures., Central nervous system disturbances. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine. Neonatal neurology. Current reviews in pediatrics. Edinburg: Churchill Livingstone, 1987: 201-38.
- Kirsch JR, Phea AM, Lange DG, Traystmen RJ. Free radicals detected brain during reperfusion from global ischemia. Fed Proc 1987; 46: 799.
- Chan PH, Longar S, Fishman RA. Protective effects of liposome-entrapped superoxidase dismutase on posttraumatic brain edema. Ann Neurol 1987; 21: 540-7.
- Thiringer K, Hrbek A, Karlsson K, Rosen KG. Postasphyxiated cerebral survival in newborn sheep after treatment with oxygen free radical scavengers and a calcium antagonist. Pediatr Res 1987; 22: 62-6.
- Pourcyrous M, Leffler CW, Mirror R, Busija DW. Brain superoxide anion generation during asphyxia and reventilation in newborn pigs. Pediatric Res 1990; 28: 618-21.
- Levene MI. Role of excitatory aminoacid antagonist in the management of birth asphyxia. Biol Neonate 1992; 62: 248-51.
- Raichle ME: The pathogenesis of brain ischemia. Ann Neuron 1983; 13: 2-10.
- Fonum F. Glutamate. A neurotransmitter in mammalian brain. J Neurochem 1984; 42: 1-11.
- Simon RP, Swan JH, Griffith T, Meldrum PS. Blockade of N-methylaspartate antagonism. Science 1985; 230: 681-3.
- Hagberry H, Anderson P, Butcher S, Sanderberg M, Lehmann A, Hamberger A. Blockade of N-methyl-D-aspartate sensitive acidic amino acid receptors inhibits ischemia - induced accumulation of catabolites in rat striatum. Neurosci Lett 1986; 68: 311-6.
- Mc Donald JW, Silverstein FS, Cardona D, Hudson C. Systemic administration of MK-801 protects against N-methyl-D-aspartate and quisqualate-mediated neurotoxicity in perinatal rats. Neuroscience 1990; 36: 589-99.
- Wolf G, Kailhoff G, Fischer S, Hass P. Subcutaneously applied magnesium protects reliably against quinolinate-induced N-methyl-D-aspartate (NMDA)- mediated neurodegeneration and convulsion in rats: are there therapeutical implications? Neurosci Lett 1990; 117: 207-11.