

Hipoksik İskemik Ensefalopatide Tedavi Yaklaşımı ve Yeni Görüşler

Dr. Nursen M. BELET, Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Hipoksik-iskemik ensefalopatinin tedavisinde rasyonel bir yaklaşım yoktur. Geçmişte primer olarak serebral ödemi azaltmak amacıyla kullanılan ilaçlar hipoksik-iskemik ensefalopatiji önlemek veya şiddetini azaltmak için kullanılmıştır. Fakat insan ve hayvan deneyleri bu ilaçların asfiktik fetus veya yenidoğanın tedavisinde etkinliğinin az olduğunu göstermiştir. Perinatal hipoksik-iskemik ensefalopatinin efektif bir tedavisinin olmaması araştırmacıları yeni yaklaşımlara sevk etmiştir. Halen insan ve hayvan deneyleriyle çeşitli farmakolojik ajanlar yoğun araştırma altındadır.

Anahtar kelimeler: Asfiksi, hipoksik-iskemik ensefalopati, tedavi.

- ✓ **Therapeutic Approaches and New Insights in Hypoxic Ischemic Encephalopathy**
At present, there is no rational approach in the management of hypoxic-ischemic encephalopathy. In the past, therapies directed toward decreasing cerebral edema were used to prevent or to reduce the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy. However, investigations in both experimental animals and humans have showed that these drugs have little efficacy in the management of the asphyxiated fetus or newborn. Since there is no effective management of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, the investigators have to sight new approaches for the prevention and treatment of the asphyxiated fetus or newborn. Several pharmacologic agents currently undergo intense investigation for this purpose.

Key words: Asphyxia neonatorum, hypoxic-ischemic encephalopathy, treatment.

GİRİŞ

Perinatal asfiksi gelişmekte olan ülkelerde ölüm ve sakatlığın ana bir nedeni olmaya devam etmektedir. Çoğu gelişmekte olan ülkeler olmak üzere, her yıl 7 milyon bebek ölür. Yaklaşık dört milyon yenidoğan orta derece ile ağır derecede perinatal asfiksiye maruz kalır, bunların en az 800.000'i ölür ve en azından bir o kadar bebekte de epilepsi, mental retardasyon, serebral palsi ve öğrenme güçlükleri gibi nörolojik sekeller gelişir. Genellikle intrapartum hipoksik/iskemik hasara ikincil erken dönemde ortaya çıkan neonatal ensefalopati, yenidoğan dönemindeki asfiksini değerlendirilmesinde en önemli

bulgudur. Hipoksik-iskemik ensefalopatinin (HİE) hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldığı gelişmiş ülkelerdeki çalışmaların bir meta analizi orta şiddetli olguların %25'inin ve ağır olguların %90-100'ünün önemli nörolojik sekellere maruz kaldığını göstermiştir. İngiltere ve diğer gelişmiş ülkelerdeki çalışmalar HİE insidansının yaklaşık 1000 canlı doğumda 6 olduğunu ve full-term infantlarda perinatal mortalitenin %25'ini oluşturduğunu göstermiştir⁽¹⁾. İsveç'te yapılan bir çalışmada 1000 canlı doğumda doğum asfiksisi ve HİE oranı sırasıyla 5.4 ve 1.8 ve asfiksiye bağlı mortalite oranı 0.26, term bebeklerde nörolojik hasar insidansı 0.2 bulunmuştur⁽²⁾.

Beyin Hasarının Mekanizmaları

Hipoksik-iskemik olaydan sonra nöron hasarının temel mekanizmaları (1) hücresel iyonların şifti, (2) enerji yetersizliği, (3) kalsiyumun aktive ettiği fosfolipid degradasyonu, (4) nörotransmitterlerin salınımının artmasıdır (örn; eksitator aminoasitler). Bu mekanizmaların tümü birbirleriyle ilgilidir. İlaveten beyin mikrosirkülasyonundaki değişiklikler de hipoksi ve iskemi sonrası hasar oluşumunda önemli rol oynar⁽³⁾.

Oksijen eksikliğinin sonucu olarak adenozin 5'-tirifosfatın (ATP) yetersiz üretimine bağlı enerji yetersizliği hücresel iyon dengesini bozar. Hücre membranında ATP'ye bağlı sodyum pompasının çalışmaması intrasellüler sodyum birikimine ve hücresel ödeme neden olur. Potasyumun hücre dışına çıkışı eksitator amino asitlerin salınımını artırabilir. Sodyumun hücre içine potasyumun hücre dışına akışı hücre membranını depolarize eder ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını açarak intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışına neden olur. Hücre içi kalsiyum artışının diğer mekanizması eksitator amino asit reseptörlerinin uyarılmasıdır.

Deneysel bulguların çoğu asfiksizin nöron disfonksiyonu ve ölüme yol açmasında intrasellüler kalsiyum birikiminin genel bir yol olduğunu göstermiştir. İntrasellüler kalsiyum artışı sonucu kalsiyumun aktive ettiği fosfolipid hidrolizini takiben lipid peroksidasyonu, yağ asitlerinin salınımı ve serbest radikal oluşumu meydana gelir⁽⁴⁾.

ASFİKTİK FULL-TERM İNFANTIN TEDAVİSİ

Hipoksik-iskemik hasarın optimal tedavisi pek çok olguda intrauterin asfiksizin önlenmesine yöneliktir. Son zamanlardaki ilerlemeler yüksek riskli fetusların izlenmesini daha pratik hale getirmiştir. Bu-

nunla birlikte gebelik, travay ve doğum sırasında optimal gözetime rağmen hipoksik-iskemik beyin hasarına maruz kalan infantlar halen olmaktadır⁽⁵⁾.

Doğum asfiksisine sekonder HİE'nin tedavisine yönelik mevcut yöntemler kısıtlı olup kan oksijen ve karbondioksit miktarının dikkatli izlenmesi, kan basıncı ve sıvı dengesinin dikkatli kontrolü, nöbetlerin tedavisi ve intrakraniyal hipertansiyondan kaçınılması üzerinde odaklanmıştır⁽⁶⁾. Tablo I'de asfiktik full-term infantlara uygun tedavi yaklaşımı özetlenmektedir⁽⁷⁾.

Optimal kardiyak output ve kan basıncı postasfiksiyal periyotta serebral kan akımını etkileyebilir. Serebral dolaşımda azalmaya yol açabilecek sistemik hipotansiyondan kaçınmak gerekir. Serebral perfüzyonun sağlan-

Tablo I. Ağır Doğum Asfiksisinin Tedavisi

Acil tedavi;

1. Etketif ventilasyonun sağlanması
2. Gerekiyorsa dolaşımın desteklenmesi

Erken tedavi;

1. İlk 2 gün %20 sıvı kısıtlanması
2. Kan basıncı izlenmesi ve hipotansiyonun tedavisi
3. Solunumun değerlendirilmesi ve
 - spontan soluyan bebeğin arteriyel CO₂ basıncı 53 mmHg> ise ventilasyon tedavisi
 - bebeğe ventilasyon uygulanıyorsa arteriyel CO₂ basıncının 34 mmHg'da tutulması
4. İntrakraniyal basınç artışının klinik bulguları varsa, 20 dakikada 1 gr/kg mannitol verilmesi ve gerekirse 4-6 saatte bir tekrar

Antikonvülzanlar;

1. Saatte 3'den fazla konvülsiyon varlığında
2. 3 dakika ve daha uzun süren konvülsiyonların varlığında verilir.

ması için sistemik ortalama kan basıncının zamanında doğanlarda 45-50 mmHg, doğum ağırlığı 1000-2000 gr olanlarda 35-40 mmHg ve 1000 gramdan düşük bebeklerde ise 30-35 mmHg arasında tutulması gerekir. Bu nedenle arteriyel kan basıncı devamlı izlenmelidir ve volüm açığı uygun şekilde yerine konulmalıdır. Miyokardiyal iskemiye sekonder sistemik hipotansiyonda dopamin gibi inotropik ajanlar kullanılır.

Serebral dolaşım PaO₂ (oksijen basıncındaki değişiklikler serebral kan akımındaki değişikliklerle resiprokal olarak ilişkilidir), PaCO₂ (örn; hipekardi serebral kan akımını artırır, hipokardi azaltır) ve asid-baz durumundaki (örn; asidoz serebral kan akımını artırır, alkaloz azaltır) biyokimyasal değişikliklere oldukça duyarlıdır. Bu yüzden arteriyel kan gazı ölçümlerinin takibi önemlidir. Hipoksemi ve hiperkarbiden kaçınmak sürekli transkütanöz oksijen ve karbondioksit monitörizasyonunun bulunuşuyla kolay hale gelmiştir^(5,6).

Beyine gerekli enerjiyi sağlamak amacı ile kan glukoz düzeyi 75-100 mg/dl'de tutulmalıdır. Daha yüksek düzeyler (1) beyin laktatında yükselme, hücresel bütünlükte zedelenme, beyin ödeminde artma ve (2) vasküler otoregülasyonda bozukluklara neden olabilir. Daha düşük düzeyler eksitotoksik aminoasitleri ve infarktın ebatlarını artırır.

Beyin Ödeminin Önlenmesi

Bu komplikasyonun önlenmesi 2 yolla yapılır. İlki sıvı kısıtlanması, ikincisi kortikosteroid kullanımınıdır.

Sıvı kısıtlanması: Beyin ödemi olan bebeklerde sıvı kısıtlamasının etkileri üzerine çalışmalar yoktur. Sıvı kısıtlaması, uygunsuz ADH sekresyonu, böbrek disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonları olan asfiktik infantlar için önemli olabilir. Her üç durumda asfiktik infantlarda sık görüldüğünden, yaşamın ilk 2 günü veya

bebeğin böbrek fonksiyonu düzeline kadar normal sıvı alımının %20 kadar kısıtlanması önerilir. Fazla sıvı kısıtlanmasının sonucu olarak hipoglisemi ve dehidratasyon gelişebileceği hatırlanmalıdır.

Kortikosteroidler: Literatürde doğum asfiksisinin rutin tedavisinde kortikosteroid kullanımını destekleyen veriler yoktur. Erişkinler ve hayvan modellerindeki çalışmalar kortizonun beyin ödeminin azaltmak veya sonuçları düzeltmek için herhangi bir yarar sağlamadığını göstermiştir.

Beyin Ödeminin Tedavisi

Beyin ödemi HİE'nin bir sonucu olup hipoksik-iskemik hasara maruz kalan yenidoğanların otopsilerinde sıklıkla görülen bir bulgudur. Çok ağır asfiktik infantlarda 20 dakika ya da daha uzun süreli intrakranial basınç artışı olguların %70'inde gözlenir. İntrakranial hipertansiyonun tedavisinde hiperventilasyon ve osmotik ajanların infüzyonu uygulanır.

Hiperventilasyon: Asfiksili yenidoğanlarda spontan olarak hipoventilasyon ve sonucunda hiperkapni gelişir. Hiperventilasyon, serebral vasokonstriksiyonla beyin kan akımını azaltarak total intrakranial volümde azalmaya neden olur ve intrakranial basıncı düşürür. Ancak fazla hiperventilasyon serebral kan akımını azaltarak beyin hasarını artırabilir. Bu nedenle tüm ensefalopatili bebeklerde arteriyel CO₂ ölçümü yapılmalıdır ve eğer bu değer 53 mmHg'dan yüksek ise elektif olarak ventilasyon uygulanmalıdır.

Osmotik ajanlar: Beyin ödemi tedavisinde osmotik ajanların kullanımı tartışmalıdır. Osmotik ajanlar serum osmolalitesini artırarak beyin ödeminin azaltırlar. Yenidoğan hayvan modellerinde hipoksik-iskemik olaydan hemen sonra mannitol verildiğinde beyin su içeriğinin önemli ölçüde azaldığı, fakat tedavi verilmeyen hayvanlarla karşılaştırıldığında beyin hasarının şiddetini azaltmadığı

görülmüştür. Bir çalışmada asfiksi tanılı 225 bebeğe hayatın ilk 2 saati içinde ve 2 saatten sonra mannitol infüzyonu yapılmış, erken tedavi verilen grupta daha az ölüm ve daha iyi nörolojik sonuçlar saptanmıştır⁽⁸⁾.

Mannitol renal fonksiyonlar yeterli olduğunda serebral ödemin tedavisinde güvenilir bir ajandır. Etkinliği şüpheli olmakla birlikte özellikle fontanel bombeliği veya intrakranial hipertansiyona ait klinik bulguları olan infantlarda kullanımı önerilmektedir⁽⁷⁾.

Hipoksik-İskemik Konvülzyonların Tedavisi

Konvülzyonlar akut asfiksili yenidoğanların %50-70'inde doğumu takiben ilk 24 saat içinde oluşur. Sıklıkla orta va ağır derecede HİE bulguları olan bebeklerde görülür. Doğumdan sonra ilk 24 saat içinde konvülzyon geçiren olguların klinik izlemlerinde nörolojik bozukluk insidansında artış olduğu görülmüştür.

HİE'ye bağlı konvülzyonların tedavisi başlangıçta altta yatan sistemik, metabolik bozukluk veya beyin yapısal lezyonunun düzeltilmesine bağlıdır. Metabolik bozukluk konvülzif aktiviteye katkıda bulunmuyorsa, antikonvülzan tedavi başlanmalıdır⁽⁹⁾. Tüm konvülzyonları tedavi etmek gereksizdir, fakat sık (saatte 3'den çok) veya uzamış konvülzyonlar (3 dakika ve daha uzun) tedavi edilmelidir⁽⁷⁾. Genelde ilk önerilen ilaç fenobarbitaldir ve hipoksik-iskemik nöbetler sıklıkla tedaviye dirençli olduklarından yüksek yükleme dozu (20-40 mg/kg) gerekir, daha sonra 3-5 mg/kg/gün idame dozda devam edilir. Yenidoğan konvülzyonlarının yaklaşık %36'sının 20 mg/kg fenobarbital yükleme dozuyla kontrol edildiği bildirilmiştir. Doz 40 mg/kg'a artırılırsa infantların %85'inin herhangi bir yan etki olmaksızın fenobarbital monoterapisine yanıt verdiği rapor edilmiştir. Konvülzyonlar yüksek doz fenobarbitale rağmen devam ediyorsa ve/veya

kan fenobarbital düzeyi 40µg/ml'ye çıkmışsa tek seferde 20 mg/kg'lık yükleme dozunda fenitoin kalp ritmi ve hızının dikkatli izlenmesiyle verilebilir. Yeterli dozda fenobarbital ve fenitoin kullanımına rağmen konvülzyonlar devam ediyorsa diğer antikonvülzanlar örn. lorazepam, paraldehid veya tiopental kullanılır. Hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın antikonvülzan kan düzeyleri yakın izlenmelidir. Antikonvülzan tedavinin optimal süresi halen tartışmalıdır^(9,10).

Yeni Tedavi Yaklaşımları

Hipoksik-iskemik ensefalopatinin rasyonel bir tedavisinin olmaması doktorları ve araştırmacıları yeni yaklaşımlara sevk etmiştir. Hipoksik-iskemik hasarın tedavisinde kullanılan çeşitli terapötik ajanlar hakkında bilgilerin çoğu erişkinler ve hayvan çalışmalarından edinilmiştir. Hipoksik-iskemik hasarın büyük bir kısmı doğumdan önce olduğu için asfiktik fetusların tedavisinin de gerektiği düşünülmektedir. Tedavi gereken fetusun tespiti, nöroprotektif ajanların plasenta ve fetal kan-beyin bariyerinden geçmesi, ve hem anne hem de fetusa yan etkilerinin saptanamaması fetal tedavinin problemlerini oluşturmaktadır⁽⁴⁾.

Oksijen Serbest Radikal İnhibitörleri ve Temizleyicileri

Hipoksik-iskemik travma esnasında ve sonrasında aşırı miktarda oksijen serbest radikali oluşur. Serbest radikaller membran lipitlerinin peroksidasyonu ve hücresel proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonuyla hücre hasarına yol açan yüksek reaktif moleküllerdir. Artmış oksijen serbest radikallerinin iki ana kaynağı vardır: (1) siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleriyle prostaglandin sentezinde oluşan yan ürünler ve (2) adenin nükleotitlerinden ürik asitin sentez reaksiyonudur^(4,7,8).

Geniş hayvan çalışmalarında hipoksi-iskemi ve dokuların reperfüzyon veya re-

oksijenasyonu esnasında aşırı miktarda oluşan oksijen serbest radikallerinin neden olduğu hücresel hasarı azaltmak için çeşitli terapötik stratejiler denenmiştir. Allopürinol hipoksantin oksidazı inhibe etmek için kullanılmıştır. Palmer ve ark.⁽¹¹⁾ asfiksiyal hasardan önce allopürinol ile tedavinin hem beyin ödemi hem de perinatal beyindeki yapısal hasarı azalttığını göstermişlerdir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada gebelik yaşları 24-32 hafta olan 400 bebeğe 20mg/kg oral, yedi gün süre ile allopürinol verilmiş, plasebo uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serbest radikal hastalığı insidansının azalması görülmüştür⁽¹²⁾.

Oksijen serbest radikalleri büyük oranda prostaglandin sentez yoluyla serebral korteksde üretildiği için onun üretimi bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazine önlenabilir. Pourcyrous ve ark.⁽¹³⁾ yenidoğan domuzlarda yaptıkları bir çalışmada terapötik doz indometazinin (0.2 mg/kg) asfiksi/ reventilasyon süresince oluşan süperoksit anyonları inhibe ettiğini ve süperoksit anyonların reventilasyon esnasında asfiksi esnasından daha fazla miktarda beyin yüzeyinde oluştuğunu göstermişlerdir.

Oksijen serbest radikal temizleyicileri "süperoksit dismutaz ve katalaz" büyük moleküllerdir, kan beyin bariyerini geçemez veya hücrelere giremez. Bu enzimlerin fosfolipitle enkapsülasyonu veya polietilen glikolle (PEG) konjugasyonu dolaşımdaki yarılanma ömrünü uzatır ve hücrelerin içine girmesini sağlar. Deneysel olarak oluşturulan lokal iskemiden önce PEG süperoksit dismutaz ve PEG katalaz verildiğinde beyin infarkt volümünün azaldığı görülmüştür^(14,15).

Özellikle demir olmak üzere geçici metallerin eliminasyonu etkili bir antioksidan stratejinin geliştirilmesi için önemlidir. Serbest demirin eliminasyonu desferroksamin gibi şelatlarla başarılabilir. Palmer ve ark.⁽¹⁶⁾

immatür ratlara resüsitasyonu takiben desferroksamin verildiğinde hipoksik-iskemik beyin hasarının dramatik olarak azaldığını göstermişlerdir.

Son zamanlarda çalışmalar nitrik oksit (NO) serbest radikalinin hipoksik-iskemik beyin hasarının oluşumuna neden olan veya katkıda bulunan metabolik olayların zincirinde rol oynadığını düşündürmektedir. Nitrik oksit beyin belli nöronlarında üretilir ve sentez yolu L argininin katalitik, sitozolik enzim NO sentaz tarafından sitrulline direkt dönüşümünü gerektirir. Aşırı konsantrasyonlarda NO nörotoksik ajan olarak etkiyebilir ve kalsiyum için öne sürüldüğü gibi, beyindeki amino asit uyarıcı toksisitesi için son bir ortak yol oluşturabilir. Erişkin hayvan çalışmaları NO'in fokal serebral iskemiye takiben nöronal ölüme aracılık ettiğini ve nöron kaybının şiddetinin NO sentaz aktivitesinin inhibitörlerinin daha önce kullanılmasıyla azaltılabileceğini göstermiştir⁽¹⁷⁾. Fakat NO'in toksik etkisini ve NO sentaz aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla NO'in toksik etkisinin azalmasını tam olarak açığa çıkarmak için ileri araştırmalara gerek vardır.

Eksitatör Amino Asit Antagonistleri

L-glutamat ve L-aspartat memeli beyinde bulunan ana eksitatör nörotransmitterlerdir. Hipoksik-iskemik merkezi sinir sistemi hasarından sonra aşırı miktarda glutamat ve aspartat salınımı oluşur ve bu aminoasitler nöron hasarına neden olur. Ayrıca aşırı miktarda eksitatör amino asit (EAA) salınımının hipoksik-iskemik konvülzyonlara katkıda bulunduğu ve asfiksili bebeklerde BOS glutamat konsantrasyonunun HİE derecesiyle korele olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Eksitatör amino asitler 3 spesifik reseptörü aktive ederek etkilerini gösterirler: N-metil D aspartat (NMDA), kainat ve quisqualat. Deneysel serebral asfikside fazla miktarda glutamatın NMDA reseptörlerini uyarmasıyla nöron

hasarı oluşturması iki mekanizmayla meydana gelir. (1) hücre içine yoğun sodyum ve su girmesiyle travmadan sonra dakikalar içinde nöron ölümü ve hücre lizisi oluşur. (2) ikinci mekanizma birkaç saat sonra oluşur, hücreler içine kalsiyum akışı olur ve bu olay daha fazla glutamat salınımı ve nöron hasarıyla beraberdir⁽⁴⁾.

Hipoksik-iskemide eksitotoksik mekanizmaların tespit edilmesi araştırmacıları NMDA reseptör yerlerini bloke eden antagonistlerin geliştirilmesine sevk etmiştir. En ümit verici olan MK-801'dir. MK-801'in erişkin hayvan modellerini kullanan çeşitli serebral iskemi çalışmalarında nöron hasarını veya ölümünü azalttığı rapor edilmiştir^(19,20). Benzer şekilde hipoksik-iskemik hasardan önce veya sonra verildiğinde yenidoğan serebral asfiksi modelinde nöroprotektif olduğu gözlenmiştir⁽²¹⁾. MK-801'in nöroprotektif etkisi erişkinlerle karşılaştırıldığında immatür ratlarda daha fazla olduğu görülmüştür. İmmatür beyini koruyan MK-801'in etkinliğindeki yaşla ilgili farklılığın altında gelişmekte olan beyinin uyarıcı nörotransmitter toksisitesine olan hassasiyeti yatmaktadır. Günümüzde NMDA reseptör antagonistlerinin serebral hipoksik-iskemik hasarın yıkıcı etkilerini düzeltmek için eldeki en güçlü ilaçlar olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

NMDA reseptörüne bağlı hücreye kalsiyum akışı magnezyum tarafından bloke edilir. Artan ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonunun beyini NMDA reseptör antagonistlerinin etkisine benzer bir şekilde hipoksik-iskemik hasardan koruyabileceği öne sürülmüştür⁽²²⁾. NMDA benzeri bir bileşiğe maruz kaldıktan bir saat sonrasına kadar magnezyum-sülfat ile tedavinin hayvanı nörolojik sekellere karşı koruduğu gösterilmiştir. Magnezyum sülfat perinatal pratikte prematür eylem ve ağır pre-eklampik toksemisinin tedavisinde 60 yıldan daha uzun

bir süredir yaygın şekilde kullanılan bir maddedir. Verildikten sonra bir kaç gün içerisinde geçici hipotoni ve letarji sık görülmesine rağmen fetus ve yenidoğan infant tarafından oldukça iyi tolere ediliyor görülmektedir⁽⁷⁾. Levene ve ark.⁽²³⁾ doğum asfiksili infantlarda 400 mg/kg MgSO₄ kullanımının belirgin hipotansiyonla beraber olduğunu, düşük doz MgSO₄'ın (250 mg/kg) hipotansiyona değil fakat solunum depresyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. İnsan yenidoğanında NMDA antagonistlerinin kullanımı ile ilgili yayınlanmış bilgi yoktur, fakat doğum asfiksiden sonra nöroprotektif bir ajan olarak magnezyum sülfatın rolü aktif olarak düşünülmeyi hak etmektedir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyumun hücre metabolizmasının düzenlenmesindeki stratejik rolü ve intrasellüler konsantrasyonları tehlikeli düzeylere ulaştığında nörotoksisite potansiyeli nedeniyle nöron içine Ca akışını inhibe eden ilaçlar araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda Ca kanal blokerlerinden flunarizin ve nimodipinin yetişkin hayvanlarda hipoksik-iskemik beyin hasarının yaygınlığını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir^(24,25). Yenidoğan kuzularda serbest radikal inhibitörleriyle beraber verilen lidoflazin serebral kan akımını düzelttiği ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyelleri parsiyel veya total iyileştirdiği bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Fetal kuzularda yapılan ön çalışmada flunarizinin total beyin iskemisinden önce verildiğinde nöron ölümünü azalttığı ve anormal elektrokortikal aktivite bulgularını en aza indirgediği görülmüştür. Levene ve ark.⁽²⁷⁾ ağır derecede asfiktik dört yenidoğana nikardipin vermişler. Üç infantta ortalama arteriyel kan basıncında, dört infantta kalp hızında azalma, iki infantta sistemik kan basıncında ani ve dramatik düşme gözlemlenmişler ve asfiktik yenidoğanlarda bu ilaçları kullanırken dikkatli

olunması gerektiğini belirtmişlerdir.

Son zamanlardaki büyük epidemiyolojik çalışmalar hipoksik-iskemik beyin hasarının oluşumunda antepartum olayların önemi üzerinde durmaktadırlar. Kalsiyum kanal antagonistleri antepartum profilaksizde terapötik değere sahip olabilir. Fakat bu terapötik yaklaşımın güvenilirliğini ve etkinliğini saptamak için ilave çalışmalara gerek vardır⁽²⁸⁾.

Kalsiyum kanal blokerlerinin nöroprotektif etkisi başlıca nöronlara kalsiyum akışının inhibisyonudur. Bunun dışında nimodipin gibi kalsiyum antagonistleri intrakranial damarlarda vazodilatasyon oluşturur ve kortikal infarkt etrafında serebral kan akımını düzeltir. Flunarizin gibi bazı kalsiyum antagonistleri serbest radikal inhibitörü olarak etki edebilir ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Kalsiyum kanal blokerlerinin EAA'nın salınımını inhibe etmediği bilinmemektedir⁽²⁹⁾.

Lazaroidler (21-Aminosteroidler)

Metilprednizolon yıllardır kafa travmalı hastalara travmanın patofizyolojik sonuçlarını azaltmak için verilmiştir. Metilprednizolonun moleküler yapısının anlaşılması ve yapısal aktivite çalışmaları terapötik etkisinin steroid etkisiyle ilgili olmadığını fakat lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bu buluş lazaroid olarak bilinen bir grup bileşiğin oluşmasına yol açmıştır. Glukokortikoid ve mineralokortikoid aktiviteden yoksun bu ilaçlar potent lipid peroksidasyon inhibitörleridir ve nontoksiktirler. Lazaroidler hasarlı hücre membranlarından arazidonik asit salınımını bloke eder ve beyin ödemi önlerler. Erişkin hayvan modellerinde nöroprotektif etkili oldukları gösterilmiştir^(4,15). Rat yavrularında yapılan bir çalışmada perinatal hipoksik-iskemik beyin hasarından sonra verilen 21-aminosteroid tirilazid mesilatın beyin hasarını %30 azalttığı, fakat hasar sonrası erken dönemde oluşan ödem

üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

Sonuç olarak fetus ve yenidoğanda hipoksik-iskemik ensefalopatinin tedavisine rasyonel bir yaklaşım yoktur. Araştırma altındaki farmakolojik ajanların yenidoğarlarda güvenilirliğini ve etkinliğini saptamak için ilave çalışmalara gerek vardır.

Geliş tarihi : 28.07.1997

Yayına kabul tarihi : 10.11.1997

Yazışma adresi:

Dr. Nurşen M. BELET

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Costello AM DEL, Manandhar DS. Perinatal asphyxia in less developed countries. Arch Dis Child 1994; 71: F1-F3.
2. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. Acta Paediatr 1995; 84: 927-932.
3. Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia ischemia: relation to perinatal brain damage. Pediatr Res 1990; 27: 317-326.
4. Giacoia GP. Asphyxial brain damage in the newborn: New insights into pathophysiology and possible pharmacologic interventions. South Med J 1993; 86: 676-682.
5. Hill A, Volpe JJ. Perinatal asphyxia: clinical aspects. Clin Perinatol 1989; 16: 435-457.
6. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. Pediatrics 1997; 99: 851-859.
7. Levene MI. Management of the asphyxiated full term infant. Arch Dis Child 1993; 68: 612-616.
8. Marchal C, Costagliola P, Leveau P, Dulq P, Steckler R, Rouquier F. Traitement de la souffrance cerebrale neonatale d'origine anoxique par le mannitol. Revue Pediatrie 1974; 9: 581-590 (abstract).
9. Vannucci RC. Current and potentially new man-

- agement strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990; 85: 961-968.
10. Yager JY, Vannucci RC. Seizures in neonates. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds.). *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. (6th ed). Vol. 1. ST Louis, Mosby-Year Book, 1997; 856-877.
 11. Palmer C, Vannucci RC, Towfighi J. Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol. *Invest Med* 1993; 16-141-148.
 12. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal & Neonat Ed*. 1995; 73: 27-31.
 13. Pourcyrus M, Leffler CW, Bada HS, Korones SB, Busija DW. Brain superoxide anion generation in asphyxiated piglets and the effect of indomethacin at therapeutic dose. *Pediatr Res* 1993; 34: 366-369.
 14. Liu TH, Beckman JS, Freeman BA. *Am J Physiol* 1989; 256: H589-593.
 15. Vannucci RC, Palmer C. Hypoxia-ischemia: pathogenesis and neuropathology. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds.). *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. (6th ed). Vol. 1. St Louis, Mosby-Year Book, 1997; 856-877.
 16. Palmer C, Roberts RL, Bero C. Deferoxamine post-treatment reduces ischemic brain injury in neonatal rats. *Stroke* 1994; 25: 1039-1045.
 17. Nowicki JP, Duval D, Poinet H, Scatton B. Nitric oxide mediates neuronal death after focal cerebral ischemia in the mouse. *Eur J Pharmacol* 1991; 204: 339-340.
 18. Hagberg H, Thornberg E, Blennow M, Kjellmer I, Lagercrantz H, Thiringer K, et al. Excitatory amino acids in the cerebrospinal fluid of asphyxiated infants: relation to hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1993; 82: 925-929.
 19. Gill R, Foster AC, Woodruff GN. MK 801 is neuroprotective in gerbils when administered during the post-ischemic period. *Neuroscience* 1988; 25: 847-855.
 20. Park CK, Nehls DG, Graham DI, Teasdale GM, McCULLOCH J. Focal cerebral ischemia in the cat: treatment with glutamate antagonist MK 801 after induction of ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 757-762.
 21. Mc Donald JW, Silverstein FS, Johnston MV. MK 801 protects the neonatal brain from hypoxic-ischemic damage. *Eur J Pharmacol* 1987; 140: 359-361.
 22. Levene MI. Role of excitatory amino acid antagonists in the management of birth asphyxia. *Biol Neonate* 1992; 62: 248-251.
 23. Levene M, Blennow M, Whitelaw A, Hanko E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1995; 73: F174-F177.
 24. Deshpande JK, Wieloch T. Flunarizine, a calcium entry blocker, ameliorates ischemic brain damage in the rat. *Anesthesiology* 1986; 64: 215-224.
 25. Alps BJ, Hass WK. The potential beneficial effect of nicardipine in a rat model of transient forebrain ischemia. *Neurology* 1987; 37: 809-814.
 26. Thiringer K, Hiber A, Karlsson K, Rosen KG, Kjellmer I. Postasphyxial cerebral survival in newborn sheep after treatment with oxygen free radical scavengers and a calcium antagonist. *Pediatr Res* 1987; 22: 62-66.
 27. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papatoma E, Barnett D. The use of a calcium-channel blocker, nicardipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Develop Med Child Neurol* 1990; 32: 567-574.
 28. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988; 82: 240-249.
 29. Goncalves T, Carvalho AP, Oliveria CR. Antioxidant effect of calcium antagonists on microsomal membranes isolated from different brain areas. *Eur J Pharmacol* 1991; 204: 315-322.
 30. Bagenholm R, Andine P, Hagberg H. Effects of the 21-amino steroid tirilazid mesylate (U-74006F) on brain damage and edema after perinatal hypoxia-ischemia in the rat. *Pediatr Res* 1996; 40: 399-403.