

Serebral Palsinin Oluşumunda Obstetrik Faktörlerin Etkisi

Obstetric Factors in the Evolution of Cerebral Palsy: Review

Dr. A. Filiz AVŞAR,^a
Dr. H. Levent KESKİN,^a
Dr. Işık ÜSTÜNER^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 18.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Işık ÜSTÜNER
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
kustuner@hotmail.com

ÖZET Serebral palsy çocukluk çağının en sık görülen, yaşam boyu süren, hareket ve postürü etkileyen kalıcı gelişimsel bir bozukluğudur. Bir hastalık değil, ilerleyici olmayan, motor fonksiyon kaybı gösteren, birçok farklı etioloji ve nörolojik bozuklukları içeren bir tanımdır. SP prevalansı ortalama 1000 canlı doğumda 1.1-2'dir. Etiyolojisinde antepartum (%60-80), intrapartum (%3-13) ve postpartum (%10) nedenler olabilir. Son yıllarda SP'nin etiyojisi 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. Doğum eylemi sırasında veya doğumda annenin takibi ve verilen bakımın kalitesi ve doğruluğu ile bebeğin ölümü veya yaşayan çocukta SP gelişimi arasındaki ilişki ve SP gelişiminin önenebilirliği konuları halen obstetrisyen, pediatrist, ebeveyn ve hukukçular arasında tartışma konusu olmaya devam etmektedir. SP gelişiminin tamamen önlenmesi mümkün değildir, ancak SP olgularında intrapartum asfiksisinin etiyojide yer aldığı %8-10'luk grup ile antenatal patolojilerin bir kısmı obstetrisyenin önleme için strateji geliştirilebileceği gruptur ve obstetrisyenin etkisinin olabileceği oran ancak bununla sınırlıdır. Mümkün olan en fazla sayıda olgunun önenebilmesi amacıyla, önemli olan çocuk hastalıkları uzmanı ile obstetrisyenin iş birliği içinde çalışması, düzenli gebelik takibi ve perinatal dönem patolojilerinin mümkünse önlenmesi veya erken tanısının sağlanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Asfiksisi; doğum hasarları; serebral palsy

ABSTRACT Cerebral palsy is the most frequent, lifelong, permanent developmental failure of the childhood that affects the motion and posture. It is not an illness but a definition of a non-progressive, motor function deficiency that encompasses different etiologies and neurological dysfunctions. The prevalence of CP is 1,1-2 in 1000 live births. Antepartum (60-80%), intrapartum (3-13%) and postpartum (10%) causes can be sought in its etiology. In recent years there have been radical changes about CP's etiological causes. Receding from simple theories that includes a single causative like intrapartum asphyxia, a chain of consecutive additive events is more likely. It is still an ongoing debate whether there is an association between child mortality and development and prevention of SP in the alive child in regards to the accuracy and the quality of the intrapartum care of the mother between obstetrician, pediatricians, parents and lawyers. It is impossible to prevent CP altogether, but though limited, obstetricians can implement strategies to prevent intrapartum asphyxia group that constitutes 8-10% of CP etiologies and some of the antenatal pathologies. The collaboration of the obstetrician and the pediatrician, regular pregnancy follow up and the prevention and the early diagnosis of the pathologies of the perinatal period are important in the prevention of CP as much as possible.

Key Words: Asphyxia; birth injuries; cerebral palsy

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2009;19(5):278-92

Serebral palsy (SP), gelişimini sürdüren beyinde progresif olmayan bir hasara bağlı oluşan, kalıcı hareket ve postür bozukluğu ile karakterize, santral sinir sistemi (SSS)'nin kronik bozukluğudur. SP progresyon

göstermeyen motor fonksiyon hastalığıdır ve progresif serebral bozuklukları içeren sendromlar bu kategoriye alınmaz. Çocukluk çağında görülen motor güçsüzlüğün en sık nedeni olmasına karşın, birçok olguda etiyojisi açıklanamamıştır. Motor bozukluğa sıklıkla duyuşal eksiklikler, davranış, öğrenme, konuşma ve dil bozukluğu ve nöbetler tarzında bozukluklar eşlik etmektedir. Yüzyılı aşkın süredir SP'nin etiyojisi önemli bilimsel spekülasyonların konusu olmuştur ve olmaya da devam etmektedir. Etiyojisini önlenabilir bir komplikasyonun önlenememesi olarak görenler ile fetal beyinin gelişiminin çeşitli noktalarda hasara uğradığını düşünenler arasında kalan sıcak bir tartışma konusudur.¹

Bir hastalığın halk sağlığındaki önceliği, hastalığın ağırlığı ve yaygınlığı ile ilişkilidir. SP'nin önemi ise etkilenen çocuk, onun ailesi ve toplumda yarattığı ağır yük ve sorumluluğun şiddeti ile çocukluk çağında aktivitenin yüksek oranda sınırlandırılmasına neden olmasına bağlıdır. SP'li olguların sağlık durumları; biyolojileri, davranışları, fiziksel ve sosyal çevreleri, konu ile ilgili oluşturulan politika ve hizmet servislerini içeren multifaktöriyel interaktif bir sistemle incelenmektedir. SP'nin dinamik yapısını anlayabilmek için risk faktörleri, zamanı ve tipi belirlenmelidir.

TARİHÇE

Little 1861 yılında, anormal, zor ve uzamış doğum, prematüre doğum ve neonatal asfiksini çocuğa mental ve fizik yapı bakımından etkisi olduğunu belirterek, SP ile uyumlu klinik tablonun doğum eylemi veya doğum sırasında gelişen zorluklar sonucu ortaya çıktığını bildirmiştir. 1889 yılında ise ilk kez Osler "serebral palsy" terimini kullanmıştır. 1891-1897 yılları arasında Sigmund Freud SP üzerine birçok makale yayınlamış ve anormal doğum konusunda Little'in görüşlerine katılmakla birlikte, SP'de geriye dönük prenatal faktörlerin ve beyindeki yapısal anomalilerin de etkili olabileceğini eklemiştir.² 1953 yılında Dr. Apgar (Anestezi Profesörü) "asfiksi" dilini ve tanımını standardize etmiştir.³ 1996 yılında da Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği [American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)] ve Amerikan Pe-

diatri Akademisi [American Academy of Pediatrics (AAP)] tarafından perinatal asfiksi yeniden tanımlanmıştır.⁴ 2003 yılında ise son olarak yine ACOG, neonatal ensefalopati (NE) ve SP patogenezi ve patofizyolojisini revize etmiştir.⁵

TANIM

Yenidoğan bakımındaki gelişmeler; yeni görüntüleme yöntemleri ile beyin gelişimi sırasındaki zedelenmenin daha iyi anlaşılması sonucunda SP'nin tanımı, nedenleri, sınıflaması, tanı ve tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. 2003 yılında ACOG tarafından toplanan NE ve SP Özel Çalışma Grubu tarafından "yaşamın erken döneminde görülen ve progresif bir nörolojik hastalığın sonucu olmayan, hareket ve duruş anormallığı ile karakterize, SSS'nin kronik bozukluğu" olarak tanımlanmıştır.⁵ 2005 yılında ise Uluslararası SP Komitesi tarafından ortak görüş belirlenmiş ve SP "fetal veya infant beyni gelişimi sırasında ortaya çıkan bir bozukluğun yol açtığı, vücudun hareket ve duruşunu (postür) olumsuz etkileyerek aktivitenin sınırlandırılmasına neden olan progresif olmayan motor bozukluk" olarak tanımlanmıştır.⁶

KLİNİK BULGULAR

SP, bir klinik tanıdır ve patolojisi ve etiyojisi heterojen bir hastalıktan çok, semptomlar kompleksidir. Gelişmekte olan fetusta ya da yaşamın ilk aylarında beyindeki lezyon ya da zedelenme sonucu gelişen, kalıcı ancak ilerleyici olmayan, yaşla birlikte değişebilen, hareketi kısıtlayıcı motor fonksiyon kaybı, postür ve hareket bozukluğu olan bir durumdur.⁷ Klinik göstergeler beyin gelişim evreleri sırasında oluşan lezyon veya anomalilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Motor bozukluğa sıklıkla duyuşal (görme ve işitme azlığı), bilişsel, iletişimsel (dil gelişimindeki gerilik), algısal, davranışsal (dikkat azlığı, hiperaktivite), epilepsi, nöbetler tarzında bozukluklar veya ikincil gelişen kas-iskelet sorunları eşlik edebilmektedir. Serebrum, serebellum ve beyin sapını içine alan bir motor bozukluktur. Spinal kord, periferik sinirler ya da kaslardaki birincil motor bozukluklar SP tanısı içinde değildir⁸ ve progresif serebral bozuklukları içeren sendromlar bu kategoriye alınmaz.

Esas olarak, beyin korteksindeki istemli hareketi başlatan üst motor nöronların (1. motor) hasarı sonucu gelişmektedir. Klinik bulgular lezyonun tipine, oluştuğu zamana, bulunduğu bölge ve genişliğine ve SSS'nin hasara karşı gösterdiği uyum yeteneğine göre değişmektedir.⁸

Beyinde meydana gelen hasarlar beyin gelişimi sırasındaki dönemlere göre farklılık göstermektedir. Embriyonik gelişmenin değişik evrelerinde bazı hücre ve beyin bölgeleri hipoksiye karşı seçici bir duyarlılık göstermektedir. Örneğin; serebral iskemi intrauterin 20. haftadan önce olmuşsa migrasyon anomalileri, 26-34. haftalarda olmuşsa periventriküler lökomalazi ve 34-40. haftalarda olmuşsa beyaz cevherden daha çok gri cevherde, fokal ya da multifokal serebral hasar görülmektedir. Prematürelde beyin ve beyin damarlarının henüz olgunlaşmamış olması SP riskinin artmasına neden olmaktadır.⁸ Antepartum dönemdeki risk faktörlerine bağlı olarak gelişen SP, olguların %75'inde geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterde başlamaktadır, çünkü en sık ve en fazla hasara uğrayan periventriküler beyaz cevherde 24. haftadan sonra, gri cevherde ise 34. gebelik haftasından sonra oluşmaktadır.⁹

NEONATAL ENSEFALOPATI

Anormal bilinç, tonus ve refleks, beslenme veya respirasyon ve nöbet bulgularını içeren bulgulara dayanan klinik bir durumdur. Kalıcı veya geçici nörolojik bozukluklarla sonuçlanabilmekte veya sonuçlanmayabilmektedir. İntrapartum hipoksik-iskemik hasardan SP'ye kadar olan yelpaze NE'den geçmektedir. Anormal bulgular doğumdan kısa bir süre sonra (ilk 48 saat içinde) saptanmaktadır. Bulgular muayenenin zamanı ve altta yatan beyin hasarının şiddetine bağlı olarak çok değişkendir.¹⁰ Diğer olası nedenler mutlaka dışlanmalıdır.

İnapartum asfiksi sonucu görülen majör lezyonların topografisi genellikle vasküler dağılıma uymaktadır ve hipoksik iskemik ensefalopatide tanımlanan patoloji tipleri aşağıda özetlenmektedir.^{8,10}

Parasagittal Serebral Hasar

Motor korteks kısmını içeren hasar sonucu ortaya çıkan spastik kuadripleji en sık görülen uzun

dönem sonuğtur. Hasar özellikle üst ekstremiteleri ilgilendiren motor korteks bölgesinde olduğu için kollar bacaklardan daha fazla etkilenmektedir.

Bazal Ganglion (Talamus, Kaudat Nukleus, Globus Pallidus, Putamen) Hasarı

Asfiktik bebeklerin yaklaşık 2/3'ünde görülür. Erken dönemde nöbet, emme ve yutmada zorluk görülürken, uzun dönem sonuçları mental retardasyon ile konvülsiyonlardır.

Status Marmoratus

Termde doğan bebeklerde hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı nadiren gelişen bir bozukluktur. Nöron kaybı, gliosis ve hipermyelinizasyon ve bazal ganglionlarda patolojik olarak mermer görünümü saptanmaktadır. İzole formunda koreoate-toz, diskinetik SP şeklinde bulgu gösterebilmektedir.

Periventriküler Lökomalazi (Sentrum Semiovale, Optik ve Akustik Radyasyonların Etkilediği Lateral Ventriküllerin Dış Açısının Bilateral Beyaz Cevher Nekrozu)

Preterm infantların primer iskemik lezyonudur. Prematürelde fetal beyin sirkülasyonu periventriküler beyaz cevherde perfüzyon azlığına neden olmaktadır. Alt ekstremitelerden motor kontrol ve kas tonusundan sorumlu lifler geçtiği için uzun dönem göstergeleri görme, bilişsel problemler ile spastik dipleji veya kuadriplejidir.

Fokal/Multifokal İskemik Hasar

Vasküler dağılımdaki infarkta bağlı olarak tüm hücresel elemanların yaralanması ile karakterizedir. Genellikle orta serebral arter etkilenmektedir. Uzun dönem sonuçlar primer lezyonun lokalizasyonu ve yaygınlığına göre değişmektedir. Spastik hemipleji, spastik tetrapleji ve konvülsiyon görülmektedir.

Selektif Nöronal Nekroz

Hipoksik iskemik ensefalopatide en sık görülen zedelenme tipidir. Gelişme hızının en fazla olduğu alanlarda meydana gelmektedir. Spesifik bazı nöronlar yaralanmaya duyarlıdır. Uzun vadede mental retardasyon ve konvülsiyonlar ortaya çıkmaktadır.

SP, motor bozukluğun topografik yerine göre dipleji, hemipleji, kuadripleji tipi olarak ve lezyonun muhtemel nöropatolojik bölgelerine göre de spastisite (korteks etkilenimi), distonik/diskinetik (bazal ganglion etkilenimi), ataksik (serebellum etkilenimi) ve mikst tip olarak tanımlanmaktadır. Avrupa SP İzleme ve Kayıt Ağı [Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)] grubuna göre SP sınıflaması şöyledir:^{11,12}

1. Spastik tip (En sık görülen %78-86 ve en fazla nörolojik bulgu saptanan tiptir):^{13,14}

a. Bilateral spastik (%60);

■ Kuadripleji; spastik SP'nin en ağır tipidir,

■ Dipleji; pretermelerde siktir ve periventriküler lökomalazi ile birlikte sıklığı giderek artmaktadır.

b. Unilateral spastik;

■ Hemipleji (%30), en sık rastlanan tiptir,

■ Monopleji; inkomplet hemipleji.

2. Diskinetik (%6):

a. Distonik (neonatal polisitemi),

b. Koreoatetozik (Kernikterus sekeli, perfüzyon bozukluğu).

3. Ataksik-hipotonik (%4) (SSS gelişim kusuru; serebellar hasar),

4. Mikst tip.

Tüm bu tanımlamalara göre SP'ye neden olan beyin hasarı antepartum, intrapartum veya postpartum dönemde ortaya çıkmış olabilir.

SP ile birlikte bulunan diğer bozukluklar ise; mental retardasyon, epilepsi, oral-motor yetersizlik, malnütrisyon, göz ve görme bozuklukları, işitme azlığı, kronik akciğer sorunları, dil ve konuşma bozuklukları, davranış bozuklukları, uyku bozuklukları, ortopedik bozukluklar ve üriner sistem bozukluklarıdır.

Nörogelişimsel bozukluklar zamanla belirti vermektedir. Bir nörogelişimsel bozukluk olan SP'de tanı için özgün bir biyokimyasal belirteç veya laboratuvar tetkiki yoktur. SP tanısı klinik bulgulara göre konmaktadır. Eğer kazanılmış beceri-

lerin kaybedildiği ilerleyici bozukluk, spinal kord hastalıkları, başlıca bulgusu hipotoni olan bozukluklar varsa ya da sadece görüntüleme bulgusu varsa SP dışlanmalıdır.⁸ SP'nin erken tanısı için kesin kriterler yoktur. Temel bulgu motor bozukluk olmasına karşın, istemli hareket ve derin tendon reflekslerinin kortikal kontrolünün henüz tamamlanmadığı erken aylarda anormal hareket ve tonus değişikliklerini saptamak güçtür. Ağır SP'de hayatın ilk günlerinde bile tanı konabilmektedir. Çocuk büyüdükçe SSS olgunlaşmakta ve bulgular değişmektedir.⁸ Bu nedenle SP için çok tipik ve kalıcı bulgular yoksa 2 yaştan önce tanı kuşku ile karşılanmalıdır. Motor bulgular erken yaşlarda değişebileceği için kesin tanı yaşı SCPE'ye göre en az 3 olarak önerilmektedir.¹¹

PREVALANS

SP prevalansı ortalama 1000 çocukta 1.1-2'dir.^{9,15} Ancak olgunun ilk tanı anındaki yaşı önemlidir, çünkü SP yaşamda sadece gebeliğin erken dönemlerinden 1-2 yaşa kadar olan spesifik dönemde kazanılan bir patolojidir. Postür ve istemli motor kontroldeki dinamik değişiklikler en fazla hayatın ilk yılında görülmektedir. Bu nedenle tanı, alıılmadık bir biçimde şiddetli bulgular veya ciddi nörogörüntü anormallikleri gibi diğer destekleyici belirti ve bulgular olmadıkça 24 aydan önce konulmamalıdır. Prevalansını saptayabilmek için en iyi yöntem 5-10 yaş arası çocuk popülasyonu içinde SP tanısı olanların hesaplanmasıdır, çünkü bu yaşlarda SP gelişimi sıfırdır.

SP görülme sıklığı 1953-1962 yılları arasında 1.000 canlı doğumda 2.28 iken; 1975-1991 yılları arasında 1.5-2.5; 1983-1998 yılları arasında 3 yaş çocuk popülasyonu içinde 1.000'de 1.23-2.57¹⁶; 1985-1987 yılları arasında 10 yaş çocuk popülasyonu içinde 1000'de 2.0¹⁷; 1994 yılında tüm popülasyonda 1.000'de 1.24¹⁸; 1996-2000 yılları arasında ise 5 yaş çocuk popülasyonunda 1.000'de 3.1-3.6 olarak saptanmıştır.¹⁶ SP prevalansında gelişmiş ülkeler arasında oran benzerdir, ayrıca coğrafi bölgeler arasında da sistematik bir farklılık yoktur.¹⁶

Türkiye'de ise SP sıklığı 1-16 yaş arası çocuklarda 1.000 canlı doğumda 1.1-4.4 olarak bildirilmiştir.^{15,19}

Son 30 yıl içinde perinatal ve neonatal bakımdaki değişim ve gelişimin daha agresif girişimler (sürfaktan tedavisi, sezaryen doğum oranındaki artış, intrapartum antibiyotik ve antenatal steroid kullanımı) nedeni ile SP prevalansında olumlu etki yaratacağı beklenmiştir. Alternatif bir görüşte ise özellikle çok düşük doğum ağırlığına sahip infantların daha iyi bir neonatal bakımla hayatta kalma oranlarındaki artışın bedelinin, genel SP prevalansında artış olarak karşımıza çıkacağı bildirilmiştir.²⁰⁻²² Elektronik fetal monitörizasyonun yaygın kullanımı, obstetrik ve neonatolojideki gelişmeler ve artan sezaryen oranlarına rağmen SP oranları azalma göstermemiştir.²³

Doğum kilosu ve gestasyon yaşı ne kadar küçükse SP sıklığı da o kadar artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde risk faktörü olarak prematürelilik ilk sırayı alırken gelişmekte olan ülkelerde term doğan çocukların yaklaşık yarısında SP görülmektedir.⁸

1.000 g doğum ağırlığına (aşırı düşük doğum ağırlığı) sahip infantların hayatta kalma, SP'li çocuk ve orta-ciddi handikaplı çocuk oranları incelendiğinde, 1979-1980 yılları arasında bu olgularda hayatta kalma oranı %25 iken, bu oran giderek yükselmiş ve 1985-1987 arasında %38, 1991-1992 arasında %56 ve 1997 yılında %73 olmuştur. Bu olgularda SP oranları ise sırasıyla %13.5, %6.6, %9.3 ve %10.7 olarak saptanmıştır. Orta-şiddetli problemlili çocuk oranları ise %28, %18, %19 ve %26 olarak saptanmıştır.²¹ Prematüre doğanlarda SP sıklığında azalma olmasına rağmen termdeki bebeklerde sabit oran, preterm bebeklerde sağkalımda artış ve SP genelinde uzamış süreçte iyileşme, bu durumun prevalansını artırmıştır.¹ Bu olguların hayatta kalma oranlarındaki artıştaki başarıya rağmen bu yüksek riskli olgular için erken çocukluk döneminde kötü nörogelişimsel sonuçların önlenmesi halen büyük bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

Sonuç olarak, son 40 yıl içinde tüm doğum ağırlıkları göz önüne alındığında SP prevalansında önemli bir değişiklik olmamıştır, ancak doğum ağırlığı 1.500 g'ın altında olan çocuklarda hayatta kalma ve SP prevalansının artışı genel popülasyona yayılmaktadır.¹⁶

EPIDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

SP'de beyin hasarına yol açan problemlerin zamanlaması 3 döneme ayrılır. Antenatal dönem, SP'lerin %60-80'inden sorumlu olan dönemdir.^{8,13} Bu dönemde meydana gelen beyin malformasyonları, intrauterin enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, maternal toksin maruziyeti, genetik sendromlar, çoğul gebelikler ve prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), preeklampsi, plasenta anomalileri gibi prenatal obstetrik komplikasyonlar antenatal dönemde meydana gelen SP nedenleridir. Perinatal asfiksi en çok bilinen risk faktörü olmasına rağmen son yıllarda rolü tartışılabilir hale gelmiştir. Peripartum dönemde meydana gelen doğum asfiksisi, SP olgularının %3-13'ünden sorumludur.^{8,24,25} Postpartum dönemde meydana gelen kafa travması, serebral enfeksiyonlar, hipoksi, intrakraniyal kanama, uzun süren yenidoğan sarılığı (kernikterus), ciddi dehidratasyonla seyreden gastroenterit, koagülopati, tekrarlayan konvülsiyonlar gibi nedenlerden dolayı meydana gelen SP kazanılmış veya geç dönem bozukluk olarak adlandırılır ve bu dönem SP'lerin yaklaşık %10'undan sorumludur.⁸

Obstetride yüksek riskli obstetrik popülasyon olarak kabul edilen grup aynı zamanda SP için de risk faktörü olarak yer almaktadır. En fazla risk faktörü spastik SP'de saptanmaktadır.⁸ Düşük (< 20) veya ileri anne yaşı (> 35), yüksek parite²⁶, nuliparite, gebelikler arası sürenin kısa veya uzun olması^{27,28}, önceden fetal ölüm hikayesi olması²⁹, epilepsi²⁴, diyabet ve gestasyonel diyabet¹⁵, tiroid hastalıkları^{24,30}, düşük sosyal düzey^{15,31}, erkek cinsiyet^{9,15,32,33} SP epidemiyolojisinde risk faktörleri olarak çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Erkek fetuslar kız eşlerine göre termde 1 ay kadar daha az matürdürler ve muhtemelen gebeliğin erken dönemlerinde de orantılı olarak daha az matürdürler.³⁴ Bu matürasyon farklılığı özellikle serebral anatomide (lateralizasyon ve miyelinizasyon) daha belirgindir. Bu immatürite durumu, fetus beyinlerini farklı evrelerde intrapartum stres faktörlerini içeren olumsuz koşullara karşı daha savunmasız bırakmaktadır. Geç menarş ve irregüler sikluslar ile uzun intermenstruel aralıklar olması da risk faktörü

rü olarak saptanmıştır.²⁸ Vohr ve ark., antenatal steroid alan infantlarda orta-ciddi SP riskinin azaldığını, fakat postnatal steroidde maruz kalan yenidoğanlarda bu riskin arttığını göstermişlerdir.³⁵ Ancak Jones, postnatal steroid ile ilişkili SP artışını doğrulayamamıştır.³⁶ Preeklampsi tedavisinde ve tokoliz amacıyla kullanılan magnezyum sülfatın SP gelişiminde önemli oranda koruyucu etkisinin olduğunu bildiren çalışmaların yanında³⁷, etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.³⁸

Türkiye’den yayınlanan iki çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında ise anne yaşı ile ilgili iki farklı sonuç ortaya çıkmıştır. Öztürk ve ark. SP’li olgularda ortalama anne yaşını kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük bulurken¹⁵, Gürbüz ve ark. ise SP’li olgularda ortalama maternal yaşın daha yüksek olduğunu saptamışlardır.³⁹ Gürbüz ve ark. aynı zamanda maternal yaş grupları arasında da anlamlı farklılık olmadığını, gravida ve parite, canlı doğum, spontan abortus ve elektif gebelik terminasyonu sayılarının SP olguları ile kontrol grubu arasında benzer olduğunu belirtirken³⁹, Öztürk ve ark. ise SP olgularında ortalama parite, abortus sayısını daha düşük bulmuşlardır. Aynı şekilde, doğumda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı da SP’li olgularda anlamlı olarak daha düşüktür (38.1’e karşı 39.2 hafta ve 2.887 g’a karşı 3.230 g; $p < 0.001$).¹⁵

Preeklampsi, preterm membran rüptürü, evde doğum, uzamış eylem, ikiz gebelik, doğum asfiksisi, mekonyum boyalı amniyon sıvısının olması, uzamış sarılık ve neonatal nöbetler SP için belirgin risk faktörleridir.¹⁵ Maternal arteriyopatiler, vaskülitler, konjenital veya kazanılmış trombofililer, trombotik vaskülopatiler ve enfeksiyonlara bağlı koryoamniyonit ile villitisler sonucu meydana gelen plasental patolojilere bağlı plasental yetersizlik ve perinatal iskemik “stroke” da SP için önemli risk faktörlerindedir.^{40,41}

Sezaryen doğum oranı ile makat prezentasyonda doğanlarda ise SP ile kontrol grubu arasında farklılık gözlenmemiştir. Sezaryen ile doğumun SP’de koruyucu bir rol oynadığı söylenemez.¹⁵

Gürbüz ve ark., ise preeklampsi, koryoamniyonit, diyabet, amniyon sıvı anomalileri, uzamış preterm membran rüptürü, postterm gebelik ve

makat prezentasyonunun SP için bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir. Sadece 2.500 g’ın altında doğum ağırlığına sahip olanlarda SP riski 3.4 kat artmaktadır.³⁹

Azalmış “beat-to-beat variabilite” (OR= 3.64), geç deselerasyon varlığı (OR= 3.64), mekonyum boyalı amniyon sıvısının olması (OR= 2.3), plasenta dekolmanı (OR= 9.39) SP riskini artırmaktadır. Erken deselerasyon, variable deselerasyon, fetal taşikardi, uzamış doğum eylemi, eylem indüksiyonu ve vakum ekstraksiyon ile doğum SP için bir risk artışı kabul edilebilir.³⁹

SP olgularının %77’si term, %23’ü preterm doğanlar¹⁴ olmasına rağmen gestasyonel yaş düşüğe prevalans artmaktadır.

Düşük gestasyonel yaş SP için en önemli risk faktörüdür. Otuz ikinci gebelik haftasından önce meydana gelen doğumlar tüm doğumların %1’inden sorumlu iken, SP olgularının %28’i 32. gebelik haftasından önce doğanlarda görülmektedir. Tüm doğumların %95’i ise 37. gebelik haftasından sonra meydana gelirken, SP olgularının %58’i 37. haftadan sonra doğanlardır.⁴² Düşük gestasyonel yaş ile ilişkili SP tipi esas olarak spastik dipleji formudur.

Gestasyonel yaşa göre beklenen ortalama doğum ağırlığından 1 SD kadar fazla doğum ağırlığına sahip infantlarda SP riski azalmaktadır. Optimum ağırlık olan bu ağırlıktan daha düşük veya daha yükseğe gidildikçe SP riski artmaktadır.⁴³ Term fetuslarda ise -2 SD’da doğum ağırlığına sahip infantlarda SP riski 8 kat artmaktadır.^{44,45}

Doğum ağırlığı azaldıkça SP prevalansında keskin bir artış olmaktadır. 2.500 g üzerinde doğan infantlarla karşılaştırıldığında SP meydana gelme riski 1.000 g altında doğanlarda 66. kat, 1.000-1.499 g arasında doğanlarda 57.4 kat, 1.500-2.499 g arasında doğanlarda 8.9 kat artmaktadır.⁴⁵ SP inceleyen çalışmaların çoğunda sadece gestasyonel yaşa göre düzeltilmemiş doğum ağırlığı kullanıldığı için SP’deki düşük doğum ağırlığına bağlı gözlenen artış vurgulanmakta ve sıklıkla IUGG’ye atfedilmektedir. Gerçekte SP olgularının 1/3’ü gestasyonel yaşa göre ortalama ağırlığın üzerinde iken 2/3’ünden fazlasında da SGA düzeyinden daha fazla doğum ağırlığına sahiptir.⁴³

Himmelman ve ark. değişik gestasyonel yaşlarda ve kilolarda doğan infantlarda SP prevalansını incelediklerinde, her 1.000 canlı doğum için 28. haftadan önce doğanlarda 76.6; 28-31 hafta arasında doğanlarda 40.4; 32-36 hafta arasında doğanlarda 6.7; 36. haftadan sonra doğanlarda 1.11; 1.000 g'ın altında doğanlarda 82; 1.000-1.499 g arasında doğanlarda 54; 1.500-2.500 g arasında doğanlarda 6.7 ve 2.500 g üzerinde doğanlarda 1.2 olarak bildirmişlerdir.⁴⁶

İNTRAPARTUM ASFİKSİ VE SEREBRAL PALSİ İLİŞKİSİ

Perinatal dönemde meydana gelen beyin hasarı "asfiksi" olarak adlandırılan plasental kan akımının kesilmesine sekonder ortaya çıkmaktadır. Pschirrer ve Yeomans "Asfiksi serebral palsiye neden olur mu?" diye sormuş ve yanıt olarak da olguların çok az bir kısmında şiddetli patolojik fetal asidemi ile NE ve SP gelişme ilişkisi olduğunu söylemişlerdir.⁴⁷ Dünya literatüründe SP'li olguların yaklaşık %3-13 gibi çok düşük oranlarından perinatal asfiksini sorumlu olduğu belirtilirken^{10,24,25,47} Türkiye'de yapılan çalışmalarda bunun %26-41 gibi oldukça yüksek oranlarda olduğu bildirilmiş ve önemli nedenlerinden biri kabul edilmiştir.^{14,33} Yenidoğan ensefalopatisini takiben gelişen SP oranının %24 olması intrapartum SP nedenlerinin sık olmadığını desteklemektedir.¹ Bu durumda önemli soru "SP gelişimine neden olduğu varsayılan asfiksini derecesi nedir?" dir. Asfiksi ise plasental kan akımının kesilmesine sekonder olarak eylemin 1.ve 2. evrelerinde ortaya çıkan gaz değişiminde bozulmanın olduğu ve uzun sürdüğü takdirde hipoksi ve hiperkapniye yol açan bir durum olarak tanımlanmaktadır.

Asfiksiye Fetal Adaptasyon Mekanizmaları

Plasental perfüzyonun kesintiye uğraması durumunda sirkülatuar ve sirkülatuar olmayan mekanizmalar devreye girmektedir.¹⁰

Hipoksinin veya artmış oksijen ihtiyacının olduğu bu süreçte anaerobik metabolizmanın düzeyini gösterebilmek önemlidir. İntrapartum asfiksini klinik göstergeleri için peripartum ve postpartum değerlendirmeler yapılmaktadır. Doğum eylemi sırasında fetal kalp atım anormallikleri ve mekonyum boyalı amniyon sıvısının varlığı

dikkate alınmaktadır. Postpartum ise Apgar skoru, kord pH değeri ve kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı değerlendirmeleri yapılmaktadır.

Fetal kalp atım monitörizasyonunun (EFM), 1970'li yıllarda kullanıma girişi ile hipoksik-iskemik beyin hasarı gelişimi için yüksek riskli infantların belirlenebilmesi ve böylece perinatal olaylara bağlı gelişen defisitlerin insidansının azalacağı beklentisi artmıştır. Düşük riskli grupta intrapartum EFM yapılarak beklenmeyen ve kaçınılmaz olaylar azaltılabilmektedir.⁴⁸ Özellikle anormal kalp hızı variabilitesi, tekrarlayan geç deselerasyonlar ve tekrarlayan variable deselerasyonlar doğum asfiksisi ile ilişkilidir.⁴⁹

Ancak yöntem uzun süredir kullanılmasına ve bu sonuçlara rağmen Painter ve ark., son nörolojik sonuçlara etkisinin minimalde kaldığını ve uzun dönem nörolojik ve bilişsel sonuçların etkilenmediğini bildirmişlerdir.⁵⁰ Kırk bir makalenin incelendiği son bir derlemeye göre ise EFM'nin perinatal mortalite ve pediatrik nörolojik morbiditeye etkisi saptanmamıştır.⁵¹ Ciddi ve uzamış hipoksik-iskeminin bir göstergesi olduğu düşünülen fetal bradikardi, ancak Apgar skoru düşük ise nadiren SP ile birliktelik gösterir. Bu da değerlendirmesi ancak postpartum ortaya konabilecek bir ilişkidir.

Mekonyum boyalı amniyon sıvısı ise doğumların %10-20'sinde görülmektedir. Acaba kalın mekonyumun olması in utero stres göstergesi midir? Bazı otörler tarafından fetal hipoksi, asidoz veya asfiksi ile birliktelik göstermediği bildirilmiştir.⁵² Bu nedenle SP gelişiminin öngörüsü ile ilgili mutlak bağlantı kurulması zordur.

Apgar skoru

Birçok çalışmada doğum asfiksisinin göstergesi için majör kriter olarak kullanılmıştır. Ancak tek başına kullanılması uygun değildir. Tek başına düşük Apgar skorunun varlığı intrapartum asfiksi için uygun bir gösterge değildir, çünkü gestasyonel yaş, maternal medikasyon, resüsitasyonun etkin uygulanıp uygulanmaması ve kardiyopulmoner-nörolojik durumlardan etkilenmektedir. Tek başına kullanıldığında yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar gösterdiği ortaya konmuştur. 5. dakikada 0-

3 arası Apgar skoru neonatal mortalite ile korelasyon göstermekte, ancak daha sonraki nörolojik disfonksiyonu öngörmektedir.⁵³

Persiste eden 5., 10. ve 20. dakika düşük skorları, yoğun resüsitasyona rağmen artmış morbidite ve mortalite ile birliktelik göstermektedir.⁵⁴ Diğer belirteçlerle, özellikle patolojik fetal asidemi ve entübasyon gerekliliği ile birlikte düşük 5. dakika Apgar skoru anlamlı bir intrapartum patoloji göstergesidir ve bu durumda beyin hasarı riski önemli oranda artmaktadır. Bu olgularda orta veya ciddi ensefalopati gelişme riski 340 kat artmaktadır.⁵⁵

Umbilikal arter pH değeri

İnapartum asfiksiyi en iyi gösteren parametrelerden biri umbilikal arter pH değeri olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Umbilikal arter pH < 7.20 ise asfiksi olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre asfiksi oranı %5-20 arasındadır.⁵⁶ pH 7.10'nun altında ise asfiksi oranı %2-8'dir.⁵⁷ ve pH < 7.00 ise ağır nörolojik sekel riskinin arttığı patolojik ve şiddetli asfiksiyi göstermektedir ve tüm doğumların %0.3'ünde görülmektedir.⁵⁸

Postpartum umbilikal kord pH değeri 7.00'nin altında olan olguların %60'ından fazlasında herhangi bir problem çıkmadan normal yenidoğan bakımına geçilmektedir. Kalan olguların ise %80-90'ı benign nörolojik dönem geçirmektedir. Çok küçük bir bölümünde ise ciddi beyin hasarı ile birlikte olan çeşitli derecede ensefalopati gelişmektedir.⁵⁹ Perlman ve Risser, umbilikal kord pH'sı 7.00'nin altında olan 115 olgudan 47'sinde yoğun bakım ihtiyacı olduğunu, bunlardan 8'inin nöbet geçirdiğini, nöbet geçiren olguların da 5'inin ölümle sonuçlandığını bildirmiştir.⁵⁹

Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) ihtiyacı

Doğum ünitesinde kardiyopulmoner resüsitasyon [cardiopulmonary resuscitation (CPR)] ihtiyacı, özellikle ciddi fetal asidemi ile birlikte olmasında, anormal nörolojik sonuç riskini önemli oranda artırmaktadır. Ancak postpartum olaylara bağlı ortaya çıkan CPR ihtiyacı durumunda, yani umbilikal arter pH normal olan infantların %95'inden fazlasında kısa dönem nörolojik sonuçlar iyi-

dir, çünkü adaptif mekanizmalar henüz devrededir, bu adaptif yanıt serebral kan akımını ve metabolizmasını destekleyerek infantı doğum sırasında güçlü kılar ve nörolojik sonuçlar iyi olur.⁵⁵

CPR ihtiyacı olup aynı zamanda pH < 7.00 olan 28 olgudan 25'inde anormal nörolojik sonuç ortaya çıkarken, CPR ihtiyacı olup pH düzeyi > 7.00 olan 41 olgudan ise sadece 4'ünde anormal nörolojik sonuç görülmüştür.¹⁰

ACOG ve Uluslararası Konsensus bildirisine göre doğum eylemi ile sonrasında gelişen SP arasında bağ kurulabilmesinde "akut intrapartum olay" tanımı için gerekli kriterler şöyledir:^{5,60}

Ana kriterler (4 kriterin de olması gerekir);

1- İnapartum fetal, umbilikal arter veya çok erken neonatal kan örneklerinde metabolik asidoz kanıtları (pH < 7.00 ve baz açığı \geq 12 mmol/L),

2- Otuz dört hafta ve üzerindeki infantlarda erken başlangıçlı (ilk 48 saat) orta veya ciddi neonatal ensefalopati,

3- Spastik kuadriplejik veya diskinetik serebral palsy,

4- Travma, koagülasyon bozuklukları, enfeksiyon durumları veya genetik bozukluklar gibi diğer belirlenebilen etiyolojilerin ekarte edilmesi.

Birlikte düşünüldüğünde intrapartum dönemde asfiksi olduğunu düşündüren, ancak asfiksi için nonspesifik kriterler;

5- Doğumdan hemen önce veya eylem sırasında görülen uyarıcı hipoksik olaylar,

6- Önce normal NST trasesi gösteren olgularda, genellikle hipoksiyi düşündüren bir olayın çıkması ardından, ani ve uzamış bradikardi veya persiste eden, geç veya variable deselerasyonlar çıkması ve variabilitenin bozulması,

7- Beşinci dakika Apgar skorunun 0-3 olması,

8- Yetmiş iki saat içinde multisistem tutulumunun başlaması,

9- Akut, fokal olmayan serebral hasarla uyumlu erken dönem nörogörüntülerin olması.

Olguların %90'ından fazlasında bu kriterlerin tümü bulunur.¹⁰ Bir olguda hipoksik-iskemik se-

rebral hasarın intrapartum asfiksiye bağlı olduğunu yorumlamadan önce, başlangıçta antenatal dönem hasarının olmadığı, majör veya multipl konjenital anomali veya metabolik bozukluğun olmadığı, sistemik veya SSS enfeksiyonunun olmadığı, konjenital koagülasyon bozukluğun olmadığı, fokal serebral infarktın olmadığı ve travmatik beyin hasarının olmadığı kesin olarak ortaya konmalıdır.^{10,24,61,62} 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 ve neonatal konvülsiyonları olan çocuklarda en yüksek oranda görülmektedir.^{1,63,64}

FEM hariç bütün kriterler doğum sonrasında yapılan değerlendirmedir. Bu nedenle asfiksi, bir postpartum tanıdır ve strese karşı fetal yanıtta adaptasyon bozukluğunun sonradan ortaya konabilen bir göstergesidir.

Sonuç olarak; asfiktik süreci, fetal adaptif yanıtı ve bununla bağlantılı olarak da neonatal beyin hasarını veya sonrasında gelişen SP ile ilişkisini göstermede bilgi verme konusunda in utero stres belirteçlerinden sadece birinin kullanılması uygun ve yeterli değildir.

Spastik kuadripleji, perinatal asfiksini göstergesidir. Diskinetik ve/veya ataksik SP ve eşlik eden öğrenme güçlüğü asfiksi olmadan genetik orijinli bir patolojiyi göstermektedir. SP olmadan mental retardasyon, epilepsi ve dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu ise etiyolojide asfiksini olmadığını göstermektedir.⁵

PERİNATAL ASFİKSİYE BAĞLI SEREBRAL PALSİ ÖNLENEBİLİR Mİ?

İnapartum risk faktörlerinin SP grubunda belirgin olarak fazla gözlenmiş olması fetal iyilik halini değerlendiren diagnostik testlerin ve uygun zamanda yapılacak girişimlerin gelişmesi ile SP hızında azalma olacağı beklenir.³⁹ Ancak; doğum eylemi sırasında fetal skalptan alınan fetal kanda laktat incelemesi ile intrapartum asfiksi sonucu SP gelişebilecek olan infantların sadece yarısından daha azı belirlenebilmiştir.⁶² SP'yi önleyebilmek ama-

cıyla invaziv girişimler dahi yeterli olmamaktadır.

Sonuç olarak; 1980'li yılların başlarına kadar düşünülen ve kabul edilen "SP'nin majör sebebi doğum asfiksisisidir" düşüncesi geçerliliğini kaybetmiştir. İnapartum asfiksiye sekonder, SP ile sonuçlanan perinatal hipoksik-iskemik serebral hasar nadir bir durumdur ve ancak şiddetli patolojik asfiksi durumunda küçük bir kısmı NE ve SP riskinde artışla ilişkilidir.⁴⁷

İnapartum olumsuzluklarla SP gelişimi arasında ilişki kurabilmek için eylem sırasındaki durumun ve sonrasında gelişen deprese asidemik infantın doğumu, NE'nin gelişimi, sistemik organ hasarı ve akut nörogörüntü anormalliklerinin varlığı kriterlerinin karşılanması gerekir. NE ve SP'nin küçük bir kısmı intrapartum etiyolojiye sahiptir.^{5,60}

PERİNATAL ENFEKSİYONLAR VE SEREBRAL PALSİ

Son yıllarda SP etiyolojisinde enfeksiyon ve inflamasyonun rolü önem kazanmıştır. Annenin, intrauterin çevrenin, fetusun ve yenidoğanın enfeksiyonu değişik mekanizmalarla SP'ye neden olabilmektedir.⁶⁵

Transplasental enfeksiyonlar: Klasik TORCH grubu enfeksiyonlara ek olarak HIV, varisella-zoster virüs ve lenfositik koryomenenjitik virüs SP'yi de içeren nörolojik sekele neden olabilir. Bu transplasental, konjenital enfeksiyonlar SP olgularının %5-10'u kadar yüksek bir oranından sorumlu olabilirler.⁶⁵

Maternal kolonizasyon ve enfeksiyonlar; preterm doğuma ve preterm prematür membran rüptürüne neden olmaları, fetus ve yenidoğanda sepsis veya plasental yetmezlik ve buna bağlı perinatal asfiksiye neden olmaları ve bu enfeksiyonlar sırasında artan proinflamatuvar sitokinlerin doğrudan fetal beyaz cevher hasarına yol açmaları sonucu SP'ye neden olabilirler. Spastik kuadriplejili olguların %37'sinde maternal enfeksiyon bulguları mevcut iken kontrol grubunda oran %3'tür.⁶⁶

İntraamniyotik enfeksiyonu (IAE) takiben doğan preterm infantlarda intraventriküler hemoraji ve beyaz cevher hastalığı riski IAE'si olmayan gru-

ba oranla daha yüksektir.⁶⁷ Term veya terme yakın olgularda koryoamniyonit varlığı durumunda SP gelişme riskinin 4.1 kat arttığı ve koryoamniyonitin SP gelişenlerin %11'inde katkısının olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ Ancak; bir başka çalışmada ise tüm diğer faktörler ekarte edildiğinde 32 hafta ve altındaki preterm olgularda intrauterin enfeksiyonun SP gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı da bildirilmiştir.⁶⁹

Fetus ve yenidoğanda sepsis veya plasental yetmezlik (villöz ödeme ve plasenta dekolmanına bağlı), maternal hipertermiye bağlı oksijen ihtiyacında artış ve fetus üzerinde primer endotoksik etki nedeni ile ve bunlara bağlı perinatal asfiksi gelişebilir. Tek başına hipoksi ile karşılaştırıldığında hem enfeksiyon hem de intrapartum hipoksinin birlikte olması fetal beyin üzerine ve dolayısıyla spastik SP gelişimi üzerine daha dramatik bir risk artışı yapmaktadır (OR= 78).⁶¹

Proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile ilgili olarak son dönemlerde iki teori ortaya atılmıştır;⁶⁵

1- Sitokin etkili beyaz cevher beyin hasarı (cytokine-induced white matter brain injury),

2- Multipl organ disfonksiyonu [multiple organ dysfunction syndrome (MODS)] olan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu [systemic inflammatory response syndrome (SIRS)] İnflamatuvar yanıt nedeni ile kord kanında ve yenidoğanda sitokinlerin interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-9, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinde belirgin artış olmaktadır.^{70,71}

Proinflamatuvar sitokinler; özellikle preterm fetal beyinde oligodentrisitlerin gelişiminde bozulmuş, miyelinizasyonda azalmaya, beyaz cevher hasarına, periventriküler lökomalaziye neden olarak ve nitrik oksit (NO), siklooksijenaz ve serbest radikallerin üretimini artırarak doğrudan toksik etki göstererek beyin hasarına neden olmaktadır.⁷² Yüksek amniyotik sitokin seviyesi olan preterm infantlarda SP gelişme riski 6 kat artmaktadır.⁷³ Ülkemizdeki doğumların %8'inde intrauterin enfeksiyon riski, %2'sinde ise fetal bakteriyemi riski mevcuttur ve uzun dönem prognozlarında term doğumlardan sonra gelişen SP'lerin %12'sinden ve preterm doğumlardan sonra gelişen SP'lerin

%28'inden koryoamniyonitin sorumlu olduğu söylenebilir.⁷⁴

Kanıt dayalı tıp perspektifinde değerlendirildiğinde TORCH grubu enfeksiyonların doğrudan beyin hasarı yapma etkisi, maternal enfeksiyonların (koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu, periodontal enfeksiyonlar, bakteriyel vajinöz ve pnömoni) prematüriteye neden olması ve yenidoğanın pnömoni ve menenjitin hipoksik beyin hasarına neden olmasının kanıt düzeyleri 4'tür. Koryoamniyonit ve intraamniyotik enfeksiyonların plasental yetmezlik ve asfiksiye neden olması ile intraamniyotik enfeksiyonların preterm infantlarda sitokin yoluyla beyaz cevherde beyin hasarı yapma etkisinin kanıt düzeyi 3'tür. Fetal inflamasyonun çoklu organ yetmezliği sendromu ve asfiksiden bağımsız beyin hasarı yapma etkisinin kanıt düzeyi ise 2'dir.^{65,72}

ÇOĞUL GEBELİKLER VE SEREBRAL PALSİ

SP'nin patolojik süreci ile ilgili olarak çoğul gebeliklere özellikle de monokoryonik monozigotik ikizlere özgü bazı risk faktörleri vardır. İkizlerin %5-10'unda SP görülmektedir. İkiz: tekiz rölatif risk oranı 4-5 iken, üçüzlerde bu oran 12.7'dir.⁷⁵⁻⁷⁸ Çoğul gebeliklerde postnatal veya intrapartum risk faktörleri yönünden özel risk artışı yoktur.⁷⁹ IUGG veya intrauterin büyüme sorunları, preterm doğum handikapları, eşlik eden konjenital anomaliler ve diğer dismorfik özellikler de prepartum risk faktörleri içindedir.^{24,80}

Çoğul gebeliklerde doğum ağırlığının düşük olması nedeni ile SP riski artmıştır. İkiz gebeliklerde çok düşük doğum ağırlığına sahip olma oranı monozigotlarda dizigotlara göre daha yüksektir (%41'e oranla %28), bu durum monozigotlara özgü riski artırmaktadır.⁷⁹

İkizlerin ağırlığındaki uyumsuzluk SP için belirgin bir risk faktörü iken, ikizlerdeki doğum sırası SP oranını etkilememiştir. Büyük ve küçük ikizlerde ağırlıklar arasında en az %30'luk uyumsuzluk SP riskini 5 kat artırmaktadır.^{1,78}

Intrauterin dönemde ikiz eşlerinden birinin ölmesi durumunda diğerinde sıklıkla SSS'yi de içeren ciddi morbidite gelişmektedir (Embolik teori, iskemik teori, hemodinamik instabilite teorisi). Bu

nörolojik patolojiler klinikte kendilerini şiddetlerine bağlı olarak çeşitli derecelerde SP ile göstermektedir. Bu olguların hemen hepsi monoziyotiktir. Monozigozite ve özellikle de monokoryonite plasental vasküler anastomozlar nedeni ile bu durumda SP patogenezinde önemli rol oynamaktadır. İkiz eşi ölmüş diğer infantta SP gelişme oranı 1:10'dur. Her iki fetusun da yaşadığı olgulara oranla risk 2.6-6 kat artmaktadır.^{76,78}

Yardımcı üreme teknikleri (YUT) sonucu çoğul gebelik insidansındaki artış da preterm doğum, düşük doğum ağırlığı gibi nedenler ve çoğul gebeliğin diğer komplikasyonları nedeni ile SP prevalansı üzerinde etkili olmuştur.^{81,82} SP prevalansına katkısı yaklaşık %8'dir.⁸³

Sonuç olarak, çoğul gebeliklerde tekiz gebeliklerle karşılaştırıldığında CP riski 5-10 kat artmaktadır. SP riskinde artışın önemli bölümünü çoğul gebeliklerin büyük kısmında görülen preterm doğumlara ve buna bağlı periventriküler hemoraji ve lökomalaziye bağlı serebral bozukluklar oluşturmaktadır. SP risk artışının büyük kısmı monokoryonik plasantasyon ile ilişkilidir, bu durum özellikle geç fetal ölümlerde önemlidir.

PERİNATAL TRAVMA VE SEREBRAL PALSİ

İnfantın, eylem veya doğum sırasında primer olarak mekanik faktörlere bağlı yaralanması perinatal travma olarak tanımlanır. Gerçek insidansını belirlemek zordur, ancak tüm neonatal ölümlerin yaklaşık %2'sinden sorumludur. Travmaya bağlı intrakraniyal hemorajinin tüm formları incelendiğinde insidansı spontan vajinal doğumda 10.000'de 3-9, vakum veya forseps uygulamalarında 10.000'de 10-19 ve eylem olmadan sezaryen doğumda 10.000'de 4.9, eylem sırasında sezaryende ise 10.000'de 10.5 doğumdur.⁸⁴ Genellikle travmatik yaralanmaların iyileşme sonuçları iyidir. Yaklaşık %10-15'i SP'nin spastik ve hipotonik formlarını içeren ciddi nörolojik sekeller göstermektedir.

KROMOZOM ANOMALİLERİ VE SEREBRAL PALSİ

İnsan beyninde 30 binden fazla gen eksprese edilmektedir, bu nedenle beyin fonksiyonlarının kromozom anomalilerinden etkilenmemesi mümkün değildir. SP olgularının %10 gibi önemli bir oranı

kromozom anomalileri ve kalıtsal genetik sendromlar sonucunda ortaya çıkmaktadır.⁸⁵ Costeff, SP'li olguların %40'ında genetik nedenler bulmuştur (%48 term, %24 preterm).⁸⁶ Esas olarak SP'ye ataksik tip veya musküler hipotoni-atonik tip neden olmaktadır.⁸⁵ Term hemiplejilerin %60'ı, term spastik diplejilerin %45'i, ataksilerin hepsi ve preterm spastik diplejilerin %32'sinde genetik faktörlerle ilişkisi gösterilmiştir.⁸⁶

KONJENİTAL BEYİN MALFORMASYONLARI

Spastik SP olan 130 olgunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmesinde 15 (%10.7) olguda konjenital beyin anomalisi gösterilmiştir.⁸⁷ Beyin anomalisi olan olgularda mental retardasyon ve inatçı epilepsi daha sık görülmektedir.

SEREBRAL PALSİ YAŞAM BEKLENTİSİ

SP'li bir çocuğun anne ve babası çocuklarının ne kadar yaşayacağını bilmek ister. SP'nin prognozu klinik tipi, patolojinin şiddeti, eşlik eden mental retardasyon, epilepsi, malnütrisyon gibi bozuklukların yanı sıra rehabilitasyon olanaklarından yararlanma durumu ile de doğrudan ilişkilidir.⁸⁸ Uzun süreli olarak özel merkezlerde bakım alan SP'li çocukların sonuçlarını genel SP'li popülasyon tahminleri ile bağdaştırmak zordur. 1990 yılında ilk yaşam süresi tahmininde SP'li olguların büyük çoğunluğunun erişkin yaşa kadar yaşadıkları saptanmıştır.⁸⁹ SP'li olgularda erkek cinsiyette 30 yaşına kadar yaşama oranı %83, dişilerde ise %85'tir. Otuz yaşına kadar yaşama oranları incelendiğinde beklenenin tersine 1.500 g altında doğum ağırlığına sahip olgularda 30 yaşına kadar yaşama oranı %92; 1.500-2.499 arasında doğum ağırlığına sahip olgularda %86; 2.500 g üzerinde doğum ağırlığına sahip olgularda ise %81 olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde 32 haftadan önce doğanlarda bu oran %92 iken; 32-36 hafta arasında doğanlarda %87; 37 hafta ve üzerinde doğanlarda ise %81 olarak rapor edilmiştir.⁹⁰

Ne kadar çok ekstremitte eklenirse prognoz o kadar kötüdür.^{88,91,92} Kuadriplejilerde ölüm oranı yüksektir. Patolojileri hafif olanlarda yüksek bir yaşam beklentisi vardır. SP'li çocuklarda bozukluk veya patoloji düzeyleri çok geniş bir yelpazede ola-

bildiği için bu multipl patolojileri kombine olarak düşünmek ve şiddetlerini göz önüne almak önemlidir. Hiç ciddi bir patolojisi olmayan SP'li olguların %99'u 30 yaşına kadar yaşarken, ciddi patolojileri olan olguların sadece 1/3'ü 30 yaşına kadar yaşayabilmektedir.⁹⁰

Mobilizasyon durumu, manuel beceri durumu, mental durum ve görme yetisinin oluşturduğu dört majör bozukluğun değerlendirmesinde bu parametrelerin hepsinin normal düzeyde olduğu SP olgularında 30 yaşına kadar yaşama oranı %99 iken, bu parametrelerden birinde bozukluk olduğunda bu oran %95, ikisinde handikap olduğunda %78, üç parametrenin handikaplı olduğu durumda %59, dört parametrenin de handikaplı olduğu olgularda ise %33'tür. Tek başına mobilizasyon durumu incelendiğinde kendi hareketini sağlayabilenlerde 30 yaşına kadar yaşama oranı %98 iken, tekerlekli sandalye ihtiyacı olanlarda bu oran %58'dir. Mental seviyesi normal veya orta düzeyde olanlarda oran %97 iken, IQ seviyesi 50'nin altında olanlarda %60'tır.⁹⁰

Özellikle 40 yaş altında ölüme en sık respiratuar nedenler (%59), sıvı aspirasyonu veya aspirasyon pnömonisi (%21), epilepsi (%5-9) ve konjenital malformasyonlar (%7-8) neden olmaktadır. Kazalar ve yaralanmalar sonucu ölümler ise beklenildiğinden daha azdır.^{91,93}

SONUÇ

1980'li yılların başlarına kadar düşünülen ve kabul edilen "SP'nin majör nedeni doğum asfiksisisidir" düşüncesi günümüzde geçerliliğini kaybetmiştir. İntrapartum asfiksiye sekonder, SP ile sonuçlanan perinatal hipoksik-iskemik serebral hasar nadir bir durumdur ve ancak şiddetli patolojik asfiksi durumunda küçük bir kısmı NE ve SP riskinde artışla ilişkilidir. İntrapartum olumsuzluklarla SP gelişimi arasında ilişki kurabilmek için eylem sırasındaki durumun ve sonrasında gelişen deprese asidemik infantın doğumu, NE'nin gelişimi, sistemik organ hasarı ve akut nörogörüntü anormalliklerinin varlığı kriterlerinin karşılanması gerekir.

Gelişmekte olan beyinde nöronal nekroz yapan kritik iskemik eşik değer belli değildir. Travayda sürekli fetal kalp monitörizasyonu konvülsiyon

sıklığını azaltmıştır, ancak uzun dönem nörolojik ve bilişsel sonuçlara etkisizdir. Mekonyumla boyanmış amniyotik sıvı ve SP ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Tek başına Apgar skor düşüklüğü SP ile ilişkisiz iken, düşük 5. dakika Apgar skoru diğer belirteçlerle birlikte fetal asidoz ve resüsitasyon ihtiyacını belirlemede etkindir. Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı, ciddi fetal asidemi ve anormal nörolojik sonuç ile ilişkilidir.

SP'nin nedenini bulabilmek her olguda mümkün olamamaktadır ve bazen retrospektif çalışmalar intrapartum veya antepartum nedeni araştırmak için gerekli olmaktadır. Örneğin; plasentanin patolojik incelemesi, enfeksiyon araştırmaları, doğum hemen sonrasında kord kan gazı ve pH araştırması gibi. Bu nedenle intrapartum fetal kalp monitörizasyon kayıtlarının, plasenta infarkt alanlarının, boyunda kordon ve diğer intrapartum patolojilerin net bir şekilde kayıt altına alınması büyük önem taşımaktadır.

SEREBRAL PALSİ GELİŞİMİ ÖNLENEBİLİR Mİ?

1977 yılında McManus ve ark. bu soruyu sormuş ve ancak %38 olguda SP'nin önlenilebileceğini belirtmiştir. Önlem olarak da yüksek riskli gebenin belirlenip uygun merkeze refere edilmesini, doğum travayında ve doğumda uygun monitörizasyon ve uygun resüsitasyonun yapılması ve kötü yenidoğanın uygun koşullarda yoğun bakım ünitesine transferini önermişlerdir.⁹⁴

Günümüzde de aynı öneriler ve tedbirler geçerliliğini korumaktadır.

İnapartum risk faktörlerinin SP grubunda belirgin olarak fazla gözlenmiş olması nedeni ile fetal iyilik halini değerlendiren diagnostik testlerin ve uygun zamanda yapılacak girişimlerin gelişmesi ile SP hızında azalma olacaktır.³⁹ Ancak; doğum eylemi sırasında fetal skalptan alınan fetal kanda laktat incelemesi ile dahi intrapartum asfiksi sonucu SP gelişebilecek olan infantların sadece yarısından daha azı belirlenebilmiştir⁹⁵, yani SP'yi önleyebilmek amacıyla invaziv girişimler dahi zaman zaman yeterli olamamaktadır.

Güven ve ark. SP'nin büyük bir bölümünün önlenilebilir nedenlerden oluştuğunu belirtmeleri-

ne rağmen¹⁴, genel düşünce SP'nin gelişmesinin tam olarak önlenemeyeceği yönündedir.⁸ SP olgularında intrapartum asfiksisinin etiolojide yer aldığı %8-10'luk grup ile antenatal patolojilerin bir kısmı obstetrisyenin önleme için strateji geliştirelebileceği gruptur ve obstetrisyenin etkisinin olabileceği oran ancak bununla sınırlıdır.

Perinatal ve neonatal bakımın yaygınlaşması ve standardize hale gelmesi, teknik donanımın gelişmesi, EFM'nin antenatal ve intrapartum takipte yaygın bir şekilde kullanılması, daha yoğun ve etkili tedavi yöntemlerinin uygulanması ve sezaryen oranlarındaki artma nedeni ile SP oranında azalma beklenmiştir. Ancak tüm bu faktörlere rağmen aynı şekilde teknolojinin ve uygulamaların gelişmesi ve yaygınlaşması (prematüre doğumlarda hayatta kalma oranlarında artışla birlikte handikaplı çocuk oranlarında artış, yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşarak çoğul gebelik oranlarının ve bunlara bağlı prematüre doğumların artışı gibi) da önlenemez bir şekilde SP oranlarının sabit kalmasına (1953-1962

yılları arasında 1.000 canlı doğumda 2.28 iken, 1996-2000 yılları arasında 3.1-3.6) neden olmaktadır.¹⁶

NE YAPILABİLİR?

Önemli olan, çocuk hastalıkları uzmanı ile obstetrisyenin iş birliği içinde çalışması, düzenli gebelik takibi ve perinatal dönem patolojilerinin mümkünse önlenmesi veya erken tanısının sağlanmasıdır. Yeni hipotezlere ve hayvan modeli çalışmalara ihtiyaç vardır. YUT uygulamalarında çoğul gebelik oluşması engellenmelidir. Term ve preterm olgular ayrı ayrı analiz edilmelidir

Medikolegal sonuçlar yönünden, olguda "SP gerçekten intrapartum asfiksiye mi bağlı? Bağlı ise standart bakım tam mı? Doğum odasında standartlar tam mı? Kayıtlar tam mı? Başka bir strateji izlenebilir miydi?" sorularına yanıt aranmalıdır. Ancak bunların yanıtlandırılabilmesi için ise medikolegal açıdan uzman yorumlarında, henüz SP önlenmesinde gelinecek noktanın ortak olarak belirtilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Keogh JM, Badawi N. [The origins of cerebral palsy]. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2008;3(2):87-94.
2. Raju TN. Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33(2):233-50.
3. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32(4):260-7.
4. ACOG committee opinion. Use and abuse of the Apgar score. Number 174-July 1996 Committee on Obstetric Practice and American Academy of Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet* 1996;54(3):303-5.
5. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003;102(3):628-36.
6. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, Jacobsson B, Damiano D; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):571-6.
7. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8-14.
8. Yakut A. Recent advances in cerebral palsy. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(4):127-138. [in Turkish].
9. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(3):425-36.
10. Perlman JM. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: Is there a link? *Clin Perinatol* 2006;33(2):335-53.
11. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) Dev Med Child Neurol* 2000;42(12):816-24.
12. Aysun S. Cerebral palsy: Medical treatment. *Türkiye Klinikleri J Pediatr (Special Topics)* 2003;1(2):100-5. [in Turkish].
13. Aydın G, Caner K, Demir Sö, Keleş I, Demir M, Orkun S. Etiologic, demographic and clinical characteristics of 314 patients with cerebral palsy and the effect of those characteristics on the outcomes of rehabilitation. *Journal Of Physical Medicine And Rehabilitation Sciences* 2005;8(1):33-40. [in Turkish].
14. Güven A, Deda G, Karagöl U, Uysal S. Cerebral palsy: Evaluation of 61 cases. *Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Mecmuası* 1999;52(1):13-7. [in Turkish].
15. Öztürk A, Demirci F, Yavuz T, Yıldız S, Değirmenci Y, Döşoğlu M, et al. Antenatal and delivery risk factors and prevalence of cerebral palsy in Düzce (Turkey). *Brain Dev* 2007;29(1):39-42.
16. Paneth N, Hong T, Korzeniewski S. The descriptive epidemiology of cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33(2):251-67.
17. Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Oakley GP, Sikes RK. A multiple-source method for studying the prevalence of developmental disabilities in children: the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Pediatrics* 1992;89(4 Pt 1):624-30.
18. Razdan S, Kaul RL, Motta A, Kaul S, Bhatt RK. Prevalence and pattern of major neurological disorders in rural Kashmir (India) in 1986. *Neuroepidemiology* 1994;13(3):113-9.
19. Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(6):413-6.

20. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol* 1992;34(6):547-51.
21. Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: II. Efficiency. *Pediatrics* 2004;113(3 Pt 1):510-4.
22. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115(4):997-1003.
23. Emond A, Golding J, Peckham C. Cerebral palsy in two national cohort studies. *Arch Dis Child* 1989;64(6):848-52.
24. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315(2):81-6.
25. Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988;112(4):515-9.
26. Topp M, Langhoff-Roos J, Uldall P. Preterm birth and cerebral palsy. Predictive value of pregnancy complications, mode of delivery, and Apgar scores. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(9):843-8.
27. Pinto-Martin JA, Cnaan A, Zhao H. Short interpregnancy interval and the risk of disabling cerebral palsy in a low birth weight population. *J Pediatr* 1998;132(5):818-21.
28. Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW, Cummins S. Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 1990;116(4):615-9.
29. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):146-50.
30. Blair E, Stanley F. Aetiological pathways to spastic cerebral palsy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993;7(3):302-17.
31. Dolk H, Pattenden S, Johnson A. Cerebral palsy, low birthweight and socio-economic deprivation: inequalities in a major cause of childhood disability. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(4):359-63.
32. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352(1):9-19.
33. İpek B, Ecevit Ç, İpek I, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. The evaluation of 371 cases with cerebral palsy between January 1984 and December 2004. *J Neurol Sci [Turk]* 2007;24(4):270-9.
34. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P; EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais Study Group. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006;117(2):357-66.
35. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonalds SA. Neuro-developmental outcomes of extremely low birth weights <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116(3):635-43.
36. Jones RA; Collaborative Dexamethasone Trial 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(2):370-8.
37. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95(2):263-9.
38. Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Schendel DE, Holmgren P, Oakley GP. Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. *Am J Epidemiol* 2000;152(2):120-4.
39. Gurbuz A, Karateke A, Yilmaz U, Kabaca C. The role of perinatal and intrapartum risk factors in the etiology of cerebral palsy in term deliveries in a Turkish population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(3):147-55.
40. Redline RW. Placental pathology and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33(2):503-16.
41. Kirton A, deVeber G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. *Clin Perinatol* 2006;33(2):367-86.
42. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 2001;90(3):271-7.
43. Jarvis S, Gliinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, et al; Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) collaboration of European Cerebral Palsy Registers. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003;362(9390):1106-11.
44. Jarvis S, Gliinianaia SV, Blair E. Cerebral palsy and intrauterine growth. *Clin Perinatol* 2006;33(2):285-300.
45. Pharoah PO, Cooke T, Johnson MA, King R, Mutch L. Epidemiology of cerebral palsy in England and Scotland, 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79(1):F21-5.
46. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr* 2005;94(3):287-94.
47. Pschirrer ER, Yeomans ER. Does asphyxia cause cerebral palsy? *Semin Perinatol* 2000;24(3):215-20.
48. Sameshima H, Ikenoue T, Ikeda T, Kamitomo M, Ibara S. Unselected low-risk pregnancies and the effect of continuous intrapartum fetal heart rate monitoring on umbilical blood gases and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):118-23.
49. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(10):909-17.
50. Painter MJ, Scott M, Hirsch RP, O'Donoghue P, Depp R. Fetal heart rate patterns during labor: neurologic and cognitive development at six to nine years of age. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):854-8.
51. Graham EM, Petersen SM, Christo DK, Fox HE. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the prevention of perinatal brain injury. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 1):656-66.
52. Yeomans ER, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Burris JS. Meconium in the amniotic fluid and fetal acid-base status. *Obstet Gynecol* 1989;73(2):175-8.
53. ACOG Committee Opinion. Number 333, May 2006 (replaces No. 174, July 1996): The Apgar score. Committee on Obstetric Practice, ACOG; American Academy of Pediatrics; Committee on Fetus and Newborn, ACOG. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1209-12.
54. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001;138(6):798-803.
55. Perman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Associated clinical events. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(1):20-5.
56. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988;82(2):240-9.
57. Towell ME. The rationale for biochemical monitoring of the fetus. *J Perinat Med* 1988;16 Suppl 1:55-70.
58. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991;78(6):1103-7.
59. Perman JM, Risser R. Severe fetal acidemia: neonatal neurologic features and short-term outcome. *Pediatr Neurol* 1993;9(4):277-82.
60. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319(7216):1054-9.
61. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(2):507-13.

62. Hull J, Dodd K. What is birth asphyxia? *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(10):953-5.
63. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317(7172):1549-53.
64. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(5):293-8.
65. Hermansen MC, Hermansen MG. Perinatal infections and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33(2):315-33.
66. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997;278(3):207-11.
67. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42(1):1-8.
68. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290(20):2677-84.
69. Grether JK, Nelson KB, Walsh E, Willoughby RE, Redline RW. Intrauterine exposure to infection and risk of cerebral palsy in very preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(1):26-32.
70. Shalak LF, Laptook AR, Jafri HS, Ramilo O, Perlman JM. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants. *Pediatrics* 2002;110(4):673-80.
71. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998;44(4):665-75.
72. Dammann O, Leviton A. Brain damage in preterm newborns: biological response modification as a strategy to reduce disabilities. *J Pediatr* 2000;136(4):433-8.
73. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):675-81.
74. Çalişkan E, Yumuk Z, Çalişkan Ş, Dündar D, Gelişen O. Intrauterine infections and neurological outcomes. *MN-Klinik Bilimler&Doktor* 2005;11(2):231-5. [in Turkish].
75. Laplaza FJ, Root L, Tassanawipas A, Cervera P. Cerebral palsy in twins. *Dev Med Child Neurol* 1992;34(12):1053-63.
76. Pharoah PO, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75(3):F174-7.
77. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatr Res* 2002;52(5):671-81.
78. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(9):587-91.
79. Pharoah PO. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol* 2006;33(2):301-13.
80. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr* 2001;138(6):804-10.
81. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery--a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006;118(2):475-82.
82. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnsröm O, Köster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilization: a population-based study. *Lancet* 2002;359(9305):461-5.
83. Kiely JL, Kiely M, Blickstein I. Contribution in the rise in multiple births to the potential increase in CP (abstract) *Pediatric Research* 2000;47:314A
84. Noetzel MJ. Perinatal trauma and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33(2):355-66.
85. Menkes JH, Flores-Sarnat L. Cerebral palsy due to chromosomal anomalies and continuous gene syndromes. *Clin Perinatol* 2006;33(2):481-501.
86. Costeff H. Estimated frequency of genetic and nongenetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in west Sweden. *Ann Hum Genet* 2004;68(Pt 5):515-20.
87. Kutak W, Sobaniec W, Gościak M, Olerński J, Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. *Adv Med Sci* 2008;53(1):42-8.
88. Blair E, Watson L, Badawi N, Stanley FJ. Life expectancy among people with cerebral palsy in Western Australia. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(8):508-15.
89. Evans PM, Evans SJ, Alberman E. Cerebral palsy: why we must plan for survival. *Arch Dis Child* 1990;65(12):1329-33.
90. Hutton JL. Cerebral palsy life expectancy. *Clin Perinatol* 2006;33(2):545-55.
91. Hutton JL, Colver AF, Mackie PC. Effect of severity of disability on survival in north east England cerebral palsy cohort. *Arch Dis Child* 2000;83(6):468-74.
92. Hutton JL, Pharoah PO. Life expectancy in severe cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2006;91(3):254-8.
93. Hemming K, Hutton JL, Pharoah PO. Long-term survival for a cohort of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(2):90-5.
94. McManus F, Rang M, Chance G, Whittaker J. Is cerebral palsy a preventable disease? *Obstet Gynecol* 1977;50(1):71-7.
95. Borruto F, Comparetto C, Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: role of foetal lactate. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(1):17-22.