

ANİ BEBEK ÖLÜMÜ SENDROMU

Sudden infant death syndrome

Ümit Ünüvar ATILMIŞ¹, Halis DOKGÖZ², Ali YEMİŞÇİGİL³

Atılmış Ü Ü, Dokgöz H, Yemişçigil A. Ani bebek ölümü sendromu. Adli Tıp Bülteni, 2006;11(1):30-39

ÖZET

Bir yaşın altındaki bebeklerin ani ve beklenmedik ölümlerinde; tıbbi ve sosyal öykü, olay yeri incelemesi, yapılan otopsi ve tetkiklere karşın ölüm sebebi açıklanamayan ölümler ani bebek ölümü sendromu (ABÖS) olarak tanımlanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan döneminden sonra çocukluk çağında mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Bebekler genellikle uyku esnasında ölü bulunur ve ölüme neden olacak herhangi bir bulgu yoktur. Bugüne kadar birçok çalışma yapılmasına karşın sorumlu mekanizmalar ve fizyopatoloji henüz aydınlatılmamış, ancak riski artıran birçok etken tanımlanmıştır. Çalışmada; ABÖS güncel literatür ışığında değerlendirilmiş, risk etkenleri gözden geçirilmiş, sıklığının azaltılmasına yönelik önlemler belirtilmiş, otopsinin yanı sıra öykünün önemi de vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Ani bebek ölümü sendromu, bebek, risk faktörleri, uyku, otopsi.

SUMMARY

Sudden infant death syndrome (SIDS) is the sudden death of an infant under 1 year of age which remains unexplained after a thorough case investigation, including performance of a complete autopsy, examination of the death scene, and review of the clinical history. It is a major cause of postneonatal mor-

tality in developed countries. Generally, the infant is found dead after having been put to sleep and displays no signs of having suffered. Despite many years of research, underlying pathophysiology and mechanism of SIDS still remained controversial but numerous risk factors have been defined. In this article; SIDS and possible risk factors are reviewed and the precautions to decrease the incidence of SIDS and important role of autopsy and history were emphasized.

Key words: Sudden infant death syndrome, infant, risk factors, sleep, autopsy

GİRİŞ

Bir yaşın altındaki bebeklerin ani ve beklenmedik ölümlerinde; tıbbi ve sosyal öykü, olay yeri incelemesi, yapılan otopsi ve tetkiklere karşın ölüm sebebi açıklanamayan ölümler ani bebek ölümü sendromu (ABÖS) olarak tanımlanmaktadır (1,2). ABÖS, uzun yıllardan beri üzerinde birçok araştırmalar yapılan ama sorumlu mekanizmaları ve etiyojisi henüz aydınlatılmayan bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan döneminden sonra çocukluk çağında mortalitenin önemli nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir (3)

¹ Adli Tıp Kurumu, İstanbul

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Mersin

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir

İlk kez tanımlandığı 1969 (4) yılından bu yana yapılan birçok araştırma, ABÖS'nun gelişimsel, çevresel ve biyolojik risk faktörleri içeren multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (5,6). Bu etkenleri kontrol altına almak amacıyla alınan bazı önlemler ve sırtüstü yatışı öneren kampanyalar aracılığıyla görülme sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmesine rağmen ABÖS önemini korumaktadır (7-11).

Değişik hipotezler öne sürülmesine rağmen etiyo-patogenezin tam olarak aydınlatılamaması pedyatristler, adli tıpçılar ve hukukçular için hala büyük sorun teşkil etmektedir. Pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de çoğu olguda, ABÖS mü yoksa şüpheli bir ölüm mü sorusu yanıtlanamamış, olgular "nedeni açıklanamayan ölüm" kategorisinde değerlendirilmiştir (11).

TANIM

İlk kez 1969 yılında, "herhangi bir infant ya da küçük çocukta, hikayesi ile beklenmeyen, tüm postmortem incelemelerle ölüm nedeni açıklanamayan ani ölüm" şeklinde tanımlandı (5,12). 1979 yılında, "The ninth edition of the International Classification of Disease (ICD-9)'da "Sudden infant death syndrome-798." kodu ile yer aldı (13). Tanımlama 1989 yılında, "The National Institute of Child Health and Human Development" tarafından; "1 yaş altındaki infantlarda, otopsi, ölüm yeri araştırması ve klinik geçmişin incelenmesini içeren incelemelerden sonra nedeni açıklanamayan ölüm" olarak güncelleştirildi (4). ICD-10'da bu tanımlama "R95" kodu ile yer aldı (14). Günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmaların ardından (15-17) en son 2004 yılında pedyatrik patologlar, adli tıpçılar ve pedyatristler tarafından kabul gören tanımlama şu şekilde yapıldı (5).

GENEL TANIM

Fatal episodun sıklıkla uyku esnasında başladığı, otopsi, ölüm yeri incelemesi ve klinik öykü ile nedeni açıklanamayan, 1 yaş altındaki infantların ani beklenmedik ölümü. Bu tanım üç kategori altında sınıflandırıldı.

Kategori IA ABÖS

Tam bir tarama yapılmış, klasik özellikte ABÖS 21 günden büyük ve 9 aydan küçük yaş, term gebeliği de (gebelik yaşı 37 hafta) içeren normal klinik öykü, normal büyüme ve gelişme, kardeşler arasında benzer ölüm olmaması, genetik bozukluk olmaması (amca, hala ya da

1. derecede kuzenlerde de), ölümüne neden olabilecek herhangi bir nedenin dışlandığı çok çeşitli araştırmalar ile güvenli uyku yatağı, ölüm yerinde kaza bulgusunun olmaması, otopside potansiyel öldürücü patolojik bulguların olmaması, solunum sisteminde minör inflamatuvar infiltrasyonun kabul edildiği ve intratorasik peteşial kanamaların destekleyici bir bulgu olduğu ancak zorunlu ya da tanısız bir bulgu olmadığı, otopside travma, ihmal ya da istismar bulgularının olmaması, timik stress bulgularının olmaması (timus ağırlığı 15 g'dan az ve/veya orta/ağır kortikal lenfosit depleksyonu), genellikle "yıldızlı gök" manzarası makrofajlar ya da minör kortikal depleksyonun kabul edildiği, otopside; toksikolojik, mikrobiyolojik, radyolojik olarak ve göz içi sıvısı kimyası ile metabolik tarama çalışmalarının negatif sonuç vermesi.

Kategori IB ABÖS

Tam bir tarama yapılmamış klasik özellikte ABÖS

Bu kategori; genel tanıma uyan, kategori 1A'nın kriterlerinin hepsini içeren ancak toksikolojik, mikrobiyolojik, radyolojik, göz içi sıvısı kimyası ve metabolik tarama çalışmalarından en az birinin yapılmadığı olguları içerir.

Kategori II ABÖS

Kategori I'in kriterleri dışında aşağıdaki kriterlerden en az birini içermelidir:

Kategori IA/IB'nin yaş aralığında olmayan olgular, kardeşler arasında benzer ölüm şekli ya da infantisit şüphesi ya da tanımlanmış genetik bozukluk olması, preterm doğum, otopside ölümüne atfedilmeyecek anormal büyüme ve gelişme, belirgin inflamatuvar değişiklikler.

EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde ABÖS, prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağlı hastalıklar ve doğumsal anomalilerden sonra 1 yaş altında rastlanan en sık ölüm nedeni olarak kaydedilmektedir. 1-12 ay arası ölümlerin %35-55'inden sorumludur ve bu sendromdaki ölümlerin %95'i altıncı aydan önce gerçekleşmektedir. ABÖS'unun çok düşük bir bölümü ilk haftalarda görülür ve 2-5. aylarda pik yaptığı bildirilmektedir (18-20).

Araştırmalara göre erkek bebeklerde daha sık (%61) görülmektedir (14). Sıcaklık tek başına bir faktör olmamakla birlikte, her iki yarım kürede de olgulara en çok kış aylarında rastlanmaktadır (21,22).

Etiyolojisi hala açıklanamamış olmasına rağmen bazı

risk faktörlerinin tanımlanması ve buna yönelik önlemler alınması ile insidansın düştüğü bildirilmiştir (2). 1992 yılında başlatılan "sırt üstü yatırma" kampanyası ile ABÖS insidansında azalma görülmüş, 1000 canlı doğumda 1,2 olan insidans (23), 2001 yılında 1000 canlı doğumda 0,55'e düşmüştür (7,24). Yüzüstü ve yan yatırma riski arttırmaktadır (18,25). Sırt üstü yatırma kampanyası ile birlikte, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), ABÖS'nun 1990-1994 yılları arasındaki insidansının, 1983-1989 yılları arasındaki insidansa göre daha düşük olduğu, 1994 yılına göre 1995 yılında %18,3 lük bir azalma olduğu saptanmıştır (2). Diğer ülkelerdeki çalışmalar da sırt üstü yatma pozisyonunu önermektedir (26-28).

Bazı çalışmalar emzik kullanımının insidansı azalttığını, riski %90 oranında düşürdüğünü bildirmiştir (9,29). Emmenin, üst hava yollunun gücünü kontrol eden nöral yolların gelişimini arttırdığı savunulmaktadır (9).

Sosyoekonomik ve demografik özelliklerin bebeğin bakım kalitesini etkilediği, bölgesel olarak insidansla farklılıklar olduğu bildirilmiştir. ABD'lerinde siyah, 20-29 yaş aralığında, güney eyaletlerde yaşayan, 8 aydan küçük bir bebek ve bir çocuk sahibi annelerin, yüzüstü uyku pozisyonunu seçtikleri, dolayısıyla ırk/etnik davranışsal özelliklerin risk faktörleri oluşturduğu görülmüştür (2,9,30). Ayrıca bebekle birlikte uyuma da kültürel farklılıklar göstermektedir(31). Ebeveyn ile birlikte uyumanın insidansı %12-50 oranında arttırdığı bildirilmektedir (14,32).

Epidemiyolojik çalışmalar kardeşlerde ABÖS'nun rölatif tekrarlama riskinin %3,7-16,7 arasında olduğunu saptamıştır (33,34).

RİSK FAKTÖRLERİ

1969 yılında Bergman, ABÖS'nun tek bir karakteristiği olmadığı, farklı risk faktörleri olduğunu söylemiştir (4). 1994 yılında Filliano ve ark. (34) kendi üçlü risk hipotezini yayınlamıştır; 1) Hassas infant 2) Hemostatik kontrolde kritik gelişimsel periyot 3) Dış etkenler. Bu modele göre bebek, yaşı dolayısıyla hassasiyetini hedef alan dış etkenlerle karşılaşır ve ani, beklenmedik bir şekilde ölür. Ölümün oluşması için bu modeldeki üç faktörün birlikteliği şarttır.

ABÖS gelişimsel, çevresel ve biyolojik risk faktörleri içeren multifaktöriyel bir hastalıktır (5,6).

Uyku Pozisyonu: Sırt üstü yatırma kampanyası ile birlikte insidans düşmüştür. Kampanyalar bebeklerin

yüzüstü ya da yana doğru yatmasından ziyade sırt üstü yatmaları gerektiğini, sıkı kundak ya da sarmaktan kaçınmayı vurgulamıştır. Birlikte uyumanın ise ABÖS için bir risk taşıyıp taşımadığı hala tartışmalıdır. Bazı hipotezlere göre birlikte uyuma ortamı duyu zenginliğini arttıran bir durum yarattığı için ABÖS'ü engelleyebilir. Anne ve bebek uykuda incelendiğinde araştırmacılar, bebeğin uyanmasının kolaylaştığını, uykunun 3. ve 4. aşamaları arasındaki süreyi azalttığını ve annenin hassasiyetinin arttığını, yatak paylaşımının koruyucu sonuçları olabileceğini savunurken, bazı çalışmalar ise yatak paylaşımının, özellikle sigara içen annelerin bebeklerinde ABÖS oranını artırdığı sonucuna varmıştır (29,31,35). Alaska'da yapılan bir çalışmada, 130 ABÖS olgusunda tüm ölümler yüzüstü uyuma, ebeveynlerle yatak paylaşımı veya bebeğin kendi yatağı dışında bir yerde uyuması ile ilgili bulunmuştur (36). Unger ve ark.'nın (11) geriye dönük çalışmasında, ebeveynlerle yatak paylaşımının yüzüstü yatış pozisyonu kadar önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.

Sigara kullanımı: Prenatal ve postnatal sigara kullanımından kaynaklanan nikotininle karşılaşma ABÖS açısından önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Sadece prenatal sigara kullanımının azaltılması, riski teorik olarak %30 azaltabilir (17,30). Annenin hamilelikte ve/veya doğum sonrası sigara kullanımı yanı sıra babanın sigara içmesinin de pasif içicilik nedeni ile bebeği etkileyebileceği vurgulanmıştır (26,30). Ölüm sonrası incelemelerde perikardiyal nikotin metabolit oranları ABÖS olgularında, diğer ölüm olgularına oranla daha yüksek bulunmuştur (34,37).

Madde kullanımı: Hamilelik döneminde madde bağımlısı annelerin bebekleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde ABÖS'e maruz kalmaktadır (26,34,37-39). Annenin hamileliği süresince alkol kullanımının bebeğin doğum kilosunu düşürdüğü ve risk faktörü oluşturduğu bildirilmektedir (34,40).

Çoğul doğumlar: Birçok araştırmaya göre, ikiz ve üçüz doğumlarda, tekil doğumlara oranla risk 2,5 kat artmaktadır. Bunun olası sebeplerinden biri kardeşlerin daha zayıf doğmalarıdır (7,11,17). Bir çalışmada 625 ikiz bebeklerden 6'sının (%1'i) ABÖS yüzünden öldüğü bildirilmiştir (11). Bazı çalışmalar ikiz bebeklerde riskin arttığını desteklerken, bazıları ise ikiz bebeklerin normalin altında kiloda doğmaları dışında daha fazla risk taşımadıklarını savunmuştur (27,37).

Anneye bağlı diğer risk faktörleri: Annenin kilolu olması ile riskin arttığı ve ABÖS'nun daha erken dönemde görüldüğü bildirilmiştir (7,11). Bunun yanısıra annenin hamileliği süresince hipoksik bir sürece maruz kalması (anemi yaratacak derecede kanamaya neden olan abrazyo plesenta, plesenta previa vb.), üriner enfeksiyon, gebelik süresince geçirilmiş travma, gebelikte beslenme bozukluğu gibi belirgin problemler yaşaması ile riskin arttığı gösterilmiştir (22,27,34,37). Ayrıca annenin küçük yaşta olması (özellikle 20 yaş altı), eğitim seviyesinin düşük olması, yalnız yaşaması, birden fazla çocuk sahibi olması, akraba evlilikleri, iki doğum arasında bir yıldan az süre olması diğer faktörler olarak bildirilmiştir (2,7,11,14,27,30,34).

Diğer risk faktörleri: Birçok çalışmada düşük doğum ağırlığının bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Gestasyon yaşının 37 haftanın altında olması, 3000 g altı doğum ağırlığı ve doğumda canlandırma işlemi ile oksijenizasyon yapılmış olması riskli gruba girmektedir. Bu olgularda postneonatal kontrol ve immünizasyon anlamlı derecede düşük bulunmuştur (7,18,27,41,42). Sıcaklık tek başına bir faktör olmamakla birlikte olgulara en çok kış aylarında rastlanmaktadır. Soğuk havalarda kalın kıyafetler giydirilmesi ve sıkıca kundaklama sonucu vücut ısısı artabilir (11,18,27). Nelsen ve ark. (43), ter bezleri ya da beyindeki termoregulator merkezlerin fonksiyonlarında kazanılmış ya da genetik bir bozukluk oluştuğunda sıcaklığa karşı hassas olunduğu, akciğer ve kalp fonksiyonlarının etkilendiği, hatta bu stresin ölümcül olabileceğini göstermiştir.

Yatağın sağlıklı koşullar taşıması önemli olup, sabit olmayan veya yumuşak yatak yüzeyi, yastık ve oyuncak ile dolu bir yatak veya sentetik yatak örtülerinden kaynaklanan asfiksiden dolayı da ölümün meydana geldiği gösterilmiştir (7,10,16,20,21). Emzirme ve emzik kullanımı riski azaltırken, ev hayvanlarının riski artırdığı bildirilmiştir (11,14).

Olgularda; genellikle düşük sosyoekonomik çevrede yaşamın sürdürüldüğü, sık üst solunum yolları enfeksiyonu veya gastrointestinal sistem rahatsızlığı yaşandığı, yaşamın son iki haftasında gastrointestinal bozukluk, halsizlik, hafif ateş ya da aktivitede azalma nedeniyle doktora başvurulduğu kaydedilmiştir (5,11,20,26,27,29).

Aşılamanın da riski arttırıp arttırmadığı üzerinde geniş çalışmalar yapılmış, Difteri-Tetanos-Boğmaca aşılarının riski etkilemediği gösterilmiştir (27,44,45).

Çevre kirliliğinin riski arttırıp arttırmadığı üzerine Dales ve ark.nın (46) çalışmasında gün ısısındaki bir ortamda sülfür dioksit (SO₂), nitrojen dioksit (NO₂) ve karbonmonoksit (CO) miktarının artması ile insidansın %17,72 oranında arttığı bildirilmiştir. 1989 yılında yapılan bir çalışmada, fosfor, arsenik ve antimon içeren yatak mantarlarının oluşturduğu toksik sinir gazlarının yatak ölümlerine neden olduğu iddia edilmiştir (3,14).

Yeterli düzeyde C vitamininin ABÖS'nu önlediğini savunan yazarlar da bulunmaktadır (14).

Risk faktörleri, prenatal ve postnatal risk faktörleri olarak gruplandırıldığında;

Prenatal risk faktörleri:

- Yetersiz prenatal bakım
- Yetersiz prenatal beslenme
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Sigara kullanımı
- Madde kullanımı
- Küçük yaşta anne (özellikle 20 yaş altı)
- Kilolu anne
- Gebelik süresince enfeksiyon/travmaya maruz kalma
- Çok çocuk sahibi olma ve iki doğum arasında bir yıldan az süre olması

Postnatal risk faktörleri:

- Düşük doğum kilosu
- Sigara dumanına maruz kalma
- Yüzüstü uyku pozisyonu
- Cinsiyet (erkek bebekte sık)
- Emzirmenin yokluğu
- Kalın kıyafetler ve yüksek ısı
- Yumuşak ve kalabalık yatak yüzeyi
- Birlikte uyuma
- Ev hayvanlarının varlığı
- Çevre kirliliği şeklinde özetlenebilir.

PATOLOJİK ÖZELLİKLER

ABÖS'da otopside etiyolojik bir neden saptanamaz, bulgular tanısal olmaktan çok destekleyicidir. Hafif akciğer ödemi, yaygın intratorasik peteşiyal kanamalar, olguların 2/3'ünde kronik asfiksi bulguları saptanır (47-49). Bazı çalışmalar; peteşiyal kanamaların diyafragma plevral yüzeyinde ve toraks boşluğunda yoğunlaşmasını, subdiyafragmatik ve retroperitoneal bölgelerde bulunmamasını, üst solunum yolu tıkanıklığına ve bu tıkanıklığın

intratorasik basınç değişiklikleri yapmasına bağlamışlardır (48). Asfiktik ölümlerde görülen intra alveolar kanamalar, ABÖS'da da sık görülür. Sırt üstü yatırma kampanyası sonrası insidans dramatik bir şekilde azalmıştır. Bu nedenle bazı yazarlar, ABÖS'da sanılan ölümlerin oranı aslında şüpheli ölüm (boğma/üzerine bastırma) olabilecek kadar çoktu diyerek intraalveolar kanama miktarının bu iki durum arasında ayırıcı tanıda bir belirleyici olup olamayacağını araştırmış, orta derecede pulmoner parankimal kanama varlığının (total akciğer yüzeyinin en azından %5'i) hava yolu obstrüksiyonuna yol açan bir periyodu destekleyebileceği, ancak spesifik bir bulgu olmadığını rapor etmişlerdir (50).

ABÖS olgularında beyin omirilik sıvısında vasküler endotel büyüme faktörünün (VEBF) değerleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. VEBF'nün dokudaki parsiyel oksijen basıncı değişikliklerine daha duyarlı olduğu, hipoksi tarafından provoke edildiği bilinmektedir. Bu bulgu bir ya da daha fazla hipoksik sürece maruz kalındığını desteklemektedir (15).

Beyin kökünde fokal astrogliyozis, miyelin azlığı, dendritik uzantılarda artma, medüller respiratuar merkezde sinaps maturasyonunda gecikme, nörotransmitter çalışmalarında arkuat çekirdekte reseptör anormallikleri, muskarinik kolinerjik ve kainat reseptörlerinde azalma tanımlanmıştır (34,44,51-54). Soliter nükleusta ve ventrolateral medullada 5-HT 1A ve 5-HT 2A immunreaktivitesinde azalma bildirilmiştir. Bunun, hipoksiye sekonder bir azalma mı, 5-HT metabolizma ya da transportundaki primer bir değişikliğe mi bağlı olduğu açık değildir (47). Vital fonksiyonlardan sorumlu arkuat nükleusta nörotransmitter çalışmaları otonomik kontrolle ilişkili birkaç reseptör tipinde bozukluk göstermiştir (51-54). Matturi ve ark (33), bazı olgularda arkuat nükleus hipoplazisini histopatolojik olarak göstermiş, bu hipoplazinin annenin gebelikte sigara içimi ile bağlantılı olduğunu söylemiş ve aynı çalışmada sigara içiminin bebekte erken koroner ateroskleroza da neden olduğunu savunmuştur. Bir çalışmada, ABÖS olgularında %21-50 arkuat nükleus hipoplazi olduğu, sadece bir olguda arkuat nükleus agenezisi saptandığı bildirilmektedir (52). Aynı çalışmada beklenmedik ileri yaş bebek ölümlerinin %55'inde arkuat nükleus gelişim defekti saptanmıştır. Olguların %30'unda kardiyak ileti sistemi örneklenmiş, bazı olgularda ölümcül aritmiler tespit edilmiştir.

Göz içi sıvısında hipoksantin düzeylerinin artması göre-

celi olarak uzamış doku hipoksisini düşündürmektedir (55).

Fizyolojik çalışmalar ise immun/infeksiyöz faktörü de işin içine sokmuştur. Bazı ABÖS olgularının ailelerinde mast hücre salınımı fazlalığı ve degranülasyonu gösterilmiş, bazı olgularda da degranülasyon bulunmuştur. Bu bulgular, anaflaktoid reaksiyon riskinin de arttığını düşündürmektedir (56-58). Emery ve ark. (59) ani, beklenmedik infant ölümlerinde serum testesteron seviyesinde kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yükseklik bulmuş ve yüksek miktardaki testesteronun ya da ilişkili steroidin ABÖS'da potansiyel bir risk faktörü olabileceğine, gelecekte yönelik çalışmaların yapılması gerektiğine dikkat çekmiştir.

HİPOTEZLER

ABÖS üzerinde çok geniş araştırmalar yapılmasına rağmen tek bir etiyojik faktör gösterilememiştir. Çalışmalarda solunum paterninde, kemoreseptör duyarlılığında, solunum ve kalp hızında değişkenlik, kardiyorespiratuar etkileşim ve asfiktik uyanıklık yanıtında bozukluk tanımlanmıştır (8). ABÖS'nun en önemli hipotezleri: respiratuar (apne), kardiyak (aritmjenik), visseral diskinetik (glottal spazm ve/veya gastroözefagiyal reflü) olmuştur. Tüm bu etiopatogenik hipotezler otonom sinir sistemi ile ilişkiyi vurgulamaktadır (33). ABÖS'da sıklıkla üzerinde durulan konu otonomik disfonksiyona yol açan beyin sapı değişiklikleridir (52).

Araştırmaların çoğu, ABÖS için önemli olan solunum sistemi bozuklukları üzerinde durmaktadır. Dolayısıyla çalışmalar beyin sapında yoğunlaşmıştır. Beyin sapının, ABÖS içindeki rolünü çözümlmek için arkuat nükleus belirli bir dikkat toplamıştır. Kanıtlar, bebeğin kolay zarar görebilir olmasının bu yapıdan kaynaklandığını göstermektedir, arkuat nükleusta gelişimsel defektler gösterilmiştir (52,53,57).

Solunum anormallikleri; uzamış apne, sık-kısa süreli apne ve periyodik solunumu kapsar. Uzamış apne, boğmaca enfeksiyonunun, respiratuar sinsisyal virüsün ya da diğer respiratuar virüslerin ardından da gelebilir (44,45,54). Fetüsü intrauterin hipoksiye maruz bırakan durumlar, virüs enfeksiyonları veya erken doğumun ABÖS riskini arttırdığı söylenmektedir (40,44,45). Tıkaçıcı uyku apnesi geçmiş olan ailelerin bebeklerinde kontrol gruplarına göre riskin yüksek olduğu bildirilmiştir. ABÖS olgularının akciğerinde nöroepitelyal cisim dominantlığını gösteren bir çalışmada; havayolu kemo-

reseptör defektinden çok santral respiratuar kontrol bozukluğu olduğu savunulmuştur (8).

Genetik temele yönelik çalışmalarda, metabolizma ve immün sistemi kodlayan genlerde polimorfizm ve mutasyon olabileceği bildirilmiştir. ABÖS'nun genetik komponenti iki farklı kategoriye ayrılabilir: 1) Genetik hastalıklara neden olan mutasyonlar 2) İnfant ölümlerinde predispozisyon yaratabilen polimorfizm. Bu iki kategori arasındaki ayrım önemlidir; ölümcül genetik bir hastalığa neden olan bir mutasyonun ortaya konulmasında tanı ABÖS olmayacak ancak, beklenir bir ölüm olacaktır (6). Serotonin transport geninde polimorfizm, sodyum ve potasyum kanal genlerinde mutasyonun ABÖS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Sodyum kanal geninde nokta mutasyonu, konjenital uzamış QT sendromu (UQTS) ile ilişkili bulunmuştur. QT intervalinde uzama ile birlikte, sodyum kanal blokeri ve kalp hızında azalma ve en sonunda ölümcül aritmi istirahatte ya da uyku sırasında görülmektedir (60). UQTS ve kardiyak iyon kanal hastalıkları ani kardiyak ölümün önemli nedenlerindedir. Erken başlangıçlı UQTS'nun, sağlıklı infantların aksine prematürlerde ani kardiyak ölüme katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bazı ABÖS olgularında da QT intervalinde uzama saptanmıştır (52,58,60).

Asfiktik uyanıklık yanıtında da bozukluklar tanımlanmıştır (8). Üst solunum yolu tıkanması ve/veya yüzükoyun uyku pozisyonundan doğan asfiktik bir durumda normal bir bebeğin sinir sistemi, ilerleyen hiperkapni ile hipoksiyi saptar ve bir seri koruyucu refleks ve uyarım ile cevap verir. Arkuat nükleustaki gelişimsel defekten dolayı, ABÖS olgusu uyarılamaz, ağlamaz, ventilasyonu arttıramaz, hiperkapni ile hipoksiye cevap olarak başını oynatamaz ve ölüm gerçekleşebilir (18,51,57). Uyanıklık yanıtının eksikliği ABÖS açısından risk taşımakla birlikte diğer biyolojik ve çevresel risk etkenlerinin yokluğunda yeterli değildir. Dokuz haftalıktan küçük bebeklerin çoğu, dokuz haftalıktan büyüklerin ise ancak %10-15'i hafif hipoksiye uyanıklık yanıtı verebilir. Bu da, bebeklerin ABÖS açısından riskli aylara ulaşırken hipoksik uyarıya uyanıklık yanıtının azaldığını göstermektedir. İnterlökin-1'in aşırı salınımının uyanıklık yanıtını etkileyerek ABÖS'e yol açabildiği bildirilmiştir (51).

Bir çalışmada, ABÖS olgularında beyin sapı dorsal raphe nükleusunda triptofan hidroksilaz pozitif nöronlar saptanmış, uyanıklık yanıtında önemli rol oynayan dorsal raphe nükleusundaki bu bulgu kontrol gruplarında

saptanmamıştır. Gelecekte ABÖS açısından risk taşıyan olgular için triptofan hidroksilaz pozitif nöronların karakteristik bir bulgu olabileceği öne sürülmüştür (61).

Yüzüstü uyku pozisyonu, özellikle yumuşak yataklarda uyuyan bebeklerde ekspirasyon havasının tekrar solunması ile CO₂ düzeyini yükseltir (46). Bu pozisyon aynı zamanda, refleks olarak alt çene kemiğinin yer değiştirmesine, fareksin tıkanmasına veya burnun kapanmasına yol açarak üst solunum yolunu tıkayabilir. ABÖS olgularının en az %26'sı sırt üstü ve %71'i yüzüstü yatar pozisyonda bulunmuştur (33). Gastroözefageal reflü, larinks kaslarının kasılarak glottisi kapatması ile oluşan refleks apne, ABÖS'e neden olan bir başka mekanizma olarak görülür (56).

Yetersiz kollateral kan akımı veya arteriyel dilatasyonu olan bebeklerde boyun hareketi ile vertebral arterlere olan basının beyin sapı iskemisiyle sonuçlanabileceği, bu durumun bazı ABÖS olgularında altta yatan neden olabileceği de öne sürülmüştür (7).

YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

Tarama testi olarak klinik yararlanımda yeterli duyarlılık ve özgünlük gösteren bir test yoktur. Pnöömogram ve polisomnografi tarama çalışmaları prospektif olarak solunum paterni ve kardiyak anormallikler üzerinde odaklanmıştır, ancak hiçbirisi tarama testi olarak yeterli olmamıştır (18,55).

Hipotezlerde öne sürülen kalp ileti bozuklukları ve UQTS'nun saptanması için yapılan elektrokardiyografi taramaları, ABÖS sıklığının düşük olması, etkin bir tedavi stratejisinin olmaması, testin özgünlük ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle etkin bulunmamıştır (57,60).

Kalp hızı ve solunum paternini, elektrokardiyografi ve oksijenasyonu gösteren ev monitörleri kullanılmaktadır. Ev monitörleri ile kardiyorespiratuar patern saptanabilmekle birlikte halen ABÖS için risk oluşturan kardiyorespiratuar patern tanımlanabilmiş değildir (25,55). Ne yazık ki ev monitörlerinin ABÖS'ü önlediği kanıtlanmamıştır ve Amerikan Pediatri Akademisi ev monitörlerinin bu amaçla kullanımını önermemektedir (1).

AYIRICI TANI ve ÖNERİLER

ABÖS diğer tüm genetik, metabolik hastalıkların ve travmatik nedenlerin dışlandığı bir durumdur. Tekrarlayan yatak ölümlerinde metabolik hastalıklar akla gelmelidir. Yağ asit metabolizma bozuklukları ölümle sonuç-

landığında ABÖS ile karışabilir (50). Bu bozukluk çok az görülmesine rağmen tekrarlayan yatak ölümlerinden sorumlu olabilir.

Uyku esnasında tekrarlayan solunum durmaları (apne ya da hipopne), oksijen saturasyon azlığı ve uyku bozuklukları ile ilişkili bir durum olan tıkaçıcı uyku apnesi sendromu ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Bu sendrom, tüm yaş gruplarında ve sıklıkla erkeklerde görülür. Genellikle üst hava yolunun anatomik darlığı ile birliktedir. ABÖS olgularında uyku esnasında, diğer bebeklere göre daha fazla tıkaçıcı apne görüldüğü unutulmamalıdır (56).

Özellikle tekrarlayan bebek ölümlerinde, "Munchausen syndrome by proxy", öldürücü çocuk istismarı ve boğulan bebekler de akılda tutulmalıdır (12,14,50,62,63). Asfiktik ölümlerde görülen intratorasik peteşiyal ve intraalveoler kanamalar, ABÖS olgularında da görülmektedir. Spesifik bir bulgu olmamakla birlikte fazla miktardaki kanamaların asfiktik ölümleri desteklediği, ancak ayırıcı tanıda kullanılamayacağı bildirilmektedir (50).

ABÖS riskini azaltmak amacıyla 1992 yılından buyana yapılan öneriler güncellenmiştir. Bu önerilere göre; doğumdan itibaren sağlıklı bebekler sırtüstü yatırılmalı, güvenli uyku ortamı yaratılmalı, sert yataklar kullanılmalı, bebekle aynı yatak kullanılmamalı, bebekle aynı yatağı kullanan aile bireyleri dikkatli olmalı, bebekler hastalık anında dahi kalın giydirilmemeli, aşırı ısınmadan kaçınılmalı, gebelik süresince anne ve baba sigara ve madde kullanmamalı, bebekler sigara içilmeyen ortamlarda tutulmalı, bebekler emzirilmelidir (1,43). Solunum sisteminde nöral yolların gelişimini arttırdığı iddiasıyla emzik kullanımı da önerilmektedir (9,29).

Hem antemortem tanıda hem de postmortem incelemelerde spesifik tanısal bir yöntem bulunmaması, incelemelerin kısıtlı bilgi sağlaması nedeniyle bu sendrom pediatrişler ve adli tıpçılar için hala büyük sorun oluşturmaktadır. Tanımlandığı yıldan bu yana üzerinde çok değişik araştırmalar yapılmasına rağmen, etiopatogenezi açıklayan spesifik bir bulgu gösterilememiştir. Bununla birlikte otopside tanıyı destekleyici bulgular aşağıdaki gibi sıralanabilir;

Term gebelik, normal klinik öykü, normal büyüme ve gelişme, ölüm yerinin incelemesi ile güvenli uyku yatağı ve travma/kaza bulgusunun olmaması, travma ve/veya ciddi bir hastalığı düşündüren kaba ya da mikroskopik bulgu olmaması, iskelet grafilerinde travma kanıtı bulunmaması, dehidratasyon, sıvı-elektrolit denge-

sizliği, enfeksiyonlar, ağır doğumsal anomaliler, doğumsal metabolizma hastalıkları gibi diğer ölüm nedenlerinin dışlanması, herhangi bir madde ile intoksikasyon kanıtları olmaması, öykü ve görüntüleme yöntemleri ile de özgün etiyojolojiyi düşündürecek bulgu saptanmamasıdır (5,11). Ayrıca ani, beklenmedik infant ölümlerinde ve ABÖS olgularının tümünde, incelemede standart kriterler oluşturabilmek amacıyla, otonom sinir sistemi ve kardiyak ileti sisteminin seri örnekler ile histopatolojik incelemesi önerilmektedir (52).

Bu sendromun gizemini bulma merakıyla çalışmalar devam edecek, belki de gelecekte bu tanım yerini başka bir tanıma bırakacaktır. 1 yaş altı ölümlerde ABÖS tanısı koyabilmek için öncelikle diğer ölüm nedenlerinin dışlanması gerekmektedir. Bu amaçla mutlaka olay yeri incelemesi ve otopsi yapılmalı, olguya ait tıbbi ve sosyal araştırmalar ihmal edilmemelidir. Adli otopsilerde, ayırıcı tanıda sözü edilen durumlarla ya da nedeni açıklanamayan (negatif otopsi) diğer ölüm olguları ile karışabilmesi sebebiyle, ölüm nedeni tespitinde güçlük çekilen olgularda ABÖS da akla getirilmelidir. ABÖS'nun azaltılması için bilinen etiyojilere göre sağlık personeli eğitiminin yanı sıra ebeveynlerin bilgilendirilmesi, koruyucu halk sağlığı hizmeti olarak verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Committee on Child Abuse and Neglect. American Academy of Pediatrics: distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities. Pediatrics 2001; 107:437.
2. Editorial note. Sudden Infant Death Syndrome - United States, 1983-1994. MMWR 1996; 45(40):859-63.
3. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatr Pathol 1991; 11:677-684.
4. Beckwith JB. Discussion of terminology and definition of sudden infant death syndrome. In: Bergman AB, Beckwith JB, Ray CG, eds. Sudden Infant Death Syndrome: Proceedings of the Second International Conference on Causes of Sudden Death in Infants. Seattle, WA: University of Washington Press; 1970:14-22.

5. Krous H, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski EAM et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004; 114:234–238.
6. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics* 2004; 114: 506–512.
7. Leach CEA, Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ et al. The CESDI SUDI Research Group Epidemiology of SIDS and explained sudden infant deaths. *Pediatrics* 1999; 104:43–52.
8. Kijima K, Sasaki A, Niki A, Umetsu K, Osawa M, Matoba R, Hatasaka K. Sudden infant death syndrome is not associated with the mutation of PHOX2B gene, a major causative gene of congenital central hypoventilation syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203:65–68.
9. De-Kun Li, Willinger M, Petitti D, Odouli R, Liu L, Hoffman HJ. Use of a dummy (pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome (SIDS): population based case-control study. *BMJ* 2006; 332: 18–22.
10. Ponsonby AL, Dwyer T, Couper D. Sleeping position, infant apnea, and cyanosis: A population-based study. *Pediatrics* 1997; 99:3–9.
11. Unger B, Kemp JS, Wilkins D et al. Racial disparity and modifiable risk factors among infants dying suddenly and unexpectedly. *Pediatrics* 2003; 111:127.
12. Meadow R. Unnatural sudden infant death. *Arch Dis Child* 1999; 80:7–14.
13. Limerick SR, Bacon CJ. Terminology used by pathologists in reporting on sudden infant deaths. *J Clin Pathol* 2004; 57:309–311.
14. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2003. <http://www3.who.int/icd/vol1htm2003/fr-icd.htm>. Erişim: 27.03.2006.
15. Jones KL, Krous HF, Nadeau J, Blackbourne B, Zitelke HR, Gozal D. Vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of infants who died of sudden infant death syndrome: evidence for antecedent hypoxia. *Pediatrics* 2003; 111: 358.
16. Moon RY, Patel KM, Shaefer SJM. Sudden infant death syndrome in child care settings. *Pediatrics* 2000; 106: 295.
17. Carroll-Pankhurst C, Mortimer JEA. Sudden infant death syndrome, bedsharing, parental weight, and age at death. *Pediatrics* 2001; 107:530.
18. Gökçe S, Baysal SU. Ani bebek ölümü sendromu. *İst Tıp Fak Mecmuası* 2004; 7:1–7.
19. Beckwith JB. The sudden infant death syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1973; 3:1-36. (Abstract)
20. Mooney JA, Helms PJ, Jolliffe IT. Higher incidence of SIDS at weekends, especially in younger infants. *Arch Dis Child* 2004; 89:670–672.
21. Scheers-Masters JR, Schootman M, Thach BT. Heat stress and sudden infant death syndrome incidence: a United States population epidemiologic study. *Pediatrics* 2004; 113:586–592.
22. Mage DT. Seasonal variation of sudden infant death syndrome in Hawaii. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:912–916.
23. Kochanek KD, Hudson BL. Advance report of final mortality statistics, 1992. *Mon Vital Stat Rep* 1995; 43:10–12.
24. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics-2002. *Pediatrics* 2003; 112:1215–1230.
25. Southall DP, Plunkett MCB, Banks MW, Falkov AF et al. Covert video recordings of life-threatening child abuse: lessons for child protection. *Pediatrics* 1997; 100:735–760.
26. Jonge GA, Lanting CI, Brand R, Ruys JH, Semmekrot BA, Wouwe JP. Sudden infant death syndrome in child care settings in the Netherlands. *Arch Dis Child* 2004; 89:427–430.
27. Bubnaitiene V, Kalòdienò R, Kòvalas R. Case-control study of sudden infant death syndrome in Lithuania, 1997–2000. *BMC Pediatrics* 2005; 5:41–49.
28. Guntheroth WG, Spiers PS. Thermal stress in sudden infant death: is there an ambiguity with the rebreathing hypothesis? *Pediatrics* 2001; 107: 693.
29. Wailoo M, Ball H, Fleming P, Platt MW. Infants bed-sharing with mothers. *Arch Dis Child* 2004; 89:1082–1083.
30. Horne RSC, Ferens D, Watts AM, Vitkovic J, Lacey B, Andrew S et al. Effects of maternal tobacco smoking, sleeping position, and sleep state on arousal in healthy term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:100–105.

31. McKenna JJ, McDade T. Why babies should never sleep alone: A review of the co-sleeping controversy in relation to SIDS, bedsharing and breast feeding. *Pediatric Res Rev* 2005; 6:134-152.
32. Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, Fleming PJ. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *Lancet* 2006; 367:314-19.
33. Maturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM. Sudden infant death triggered by dive reflex. *J Clin Pathol* 2005; 58:77-80.
34. Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2002; 110:64-70.
35. Vennelle M, Brander PE, Kingshott RN, Rees K et al. Is there a familial association between obstructive sleep apnoea/hypopnoea and the sudden infant death syndrome? *Thorax* 2004; 59:337-341.
36. Gessner BD, Ives GC, Perham-Hester KA. Association between sudden infant death syndrome and prone sleep position, bed sharing, and sleeping outside an infant crib in Alaska. *Pediatrics* 2001; 108:923.
37. Matthews T, McDonnell M, McGarvey C, Loftus G, O'Regan MA. Multivariate "time based" analysis of SIDS risk factors. *Arch Dis Child* 2004; 89:267-271.
38. Bauchner H, Zuckerman B, McClain M et al. Risk of sudden infant death syndrome among infants with in utero exposure to cocaine. *J Pediatr* 1988; 113:831-834. (Abstract)
39. Davidson-Ward SL, Bautista D, Chan L et al. Sudden infant death syndrome in infants of substance abusing mothers. *J Pediatr* 1990; 117:876-881. (Abstract)
40. Anderson ME, Johnson DC, Batal HA. Sudden infant death syndrome and prenatal maternal smoking: rising attributed risk in the back to sleep era. *BMC Medicine* 2005; 3:4-11.
41. Reid GM. Sudden infant death syndrome (SIDS): microgravity and inadequate sensory stimulation. *Medical Hypotheses* 2006; 66:920-924.
42. Smith GCS, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. *Lancet* 2005; 366:2107-2111.
43. Nelson EAS, Schiefenhoewel W, Haimerl F. Child care practices in nonindustrialized societies. *Pediatrics* 2000; 105:75-80.
44. Heininger U, Kleemann WJ, Cherry JD and Sudden Infant Death Syndrome Study Group. A controlled study of the relationship between bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics* 2004; 114:9-15.
45. Nevas M, Lindstrom M, Virtanen A, Hielm S, Kuusi M. et al. Infant botulism acquired from household dust presenting as sudden infant death syndrome. *J Clin Microbiol* 2005; 43:511-513.
46. Dales R, Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb DM, Brook JR. Air pollution and sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2004; 113:628-631.
47. Hunt CE. Gene-environment interactions: implications for sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child* 2005; 90:48-53.
48. Arıcan N, Fincancı ŞK, Sözen Ş, İnce H. Ani çocuk ölümü sendromunda otopsi bulguları: bir olgu sunumu. I. Adli Bilimler Kongresi Kitapçığı, Adana, 1994; 312-313.
49. İnanıcı MA, Yorulmaz C, Cantürk N. Bir olgu nedeniyle ani bebek ölümü sendromu. *Adli Tıp Bülteni* 2001; 6:130-133.
50. Yukawa N, Carter N, Rutty G, Green MA. Intra-alveolar haemorrhage in sudden infant death syndrome: a cause for concern? *J Clin Pathol* 1999; 52:581-587.
51. Hunt CE. Genes and sudden infant death syndrome. *Pediatric Res* 2004; 56:391.
52. Maturri L, Ottaviani G, Benedetti G, Agosta E, Lavezzi AM. Unexpected perinatal death and sudden infant death syndrome (SIDS) anatomopathologic and legal aspects. *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26: 155-160.
53. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS et al. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatric Res* 2004; 56:392-395.
54. Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Padosch SA et al. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: a prospective post-mortem study. *Pediatric Res* 2004; 55: 947-952.

55. Hunt CE. Sudden Infant Death Syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. W.B. Saunders Co, Philadelphia: 2000:2139.
56. Gislason T, Johannsson JH, Haraldsson A, Olafsdottir BR, Jonsdottir H et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:833–838.
57. Neff RA, Simmens SJ, Evans C, Mendelowitz D. Prenatal nicotine exposure alters central cardiorespiratory responses to hypoxia in rats: implications for sudden infant death syndrome. *J Neurosci* 2004; 24:9261–9268.
58. Wedekind H, Smits JPP, Schulze-Bahr E, Arnold R et al. De Novo mutation in the SCN5A gene associated with early onset of sudden infant death. *Circulation* 2001; 104:1158–1164.
59. Emery MJ, Krous HF, Nadeau-Manning JM, Marck BT, Matsumoto AM. Serum testosterone and estradiol in sudden infant death. *J Pediatr* 2005; 147:586-591.
60. Schwartz PJ. Stillbirths, sudden infant deaths, and long-QT syndrome: puzzle or mosaic, the pieces of the jigsaw are being fitted together. *Circulation* 2004; 109:2930–2932.
61. Sawaguchia T, Katob I, Francoc P, Sottiauxc M, Kadhimec H, Shimizud S et al. Apnea, glial apoptosis and neuronal plasticity in the arousal pathway of victims of SIDS. *Forensic Sci Int.* 2005; 149:205–217.
62. Craft AW, Hall DMB. Munchausen syndrome by proxy and sudden infant death. *BMJ* 2004; 328:1309–1312.
63. Matthews T. Sudden unexpected infant death: infanticide or SIDS? *Lancet* 2005; 365:29-30.

İletişim

Dr. Ümit ÜNÜVAR ATILMIŞ

Adli Tıp Kurumu, İstanbul

E-posta: umitatlm@yahoo.com