

PRETERMDE GERMİNAL MATRİKS İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA

INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PRETERM BABIES

İpek AKMAN, Nilüfer GALİP*

ÖZET

Prematüre bebeklerde görülebilen nörogelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biri intraventriküler kanamalardır (İVK). İVK patogeneğinde çevresel ve genetik faktörlerin rolü üzerinde çalışmalar devam etmekte ve önleme stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu derleme yazısında İVK nedenleri, klinik seyir, komplikasyonları ve İVK önleme stratejileri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prematüre, germinal matriks kanamaları, etyoloji

ABSTRACT

Intraventricular hemorrhage (IVH) is an important cause of neurodevelopmental problems in preterm babies. Environmental and genetic factors are important in the pathogenesis of IVH and research is being done for preventive strategies. In this review etiology, clinical course, complications and preventive strategies of IVH are discussed.

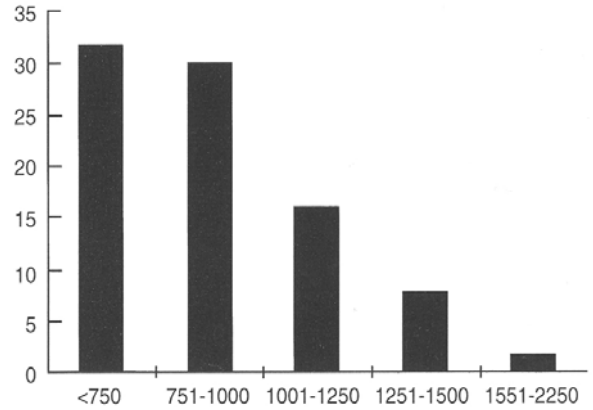
Key words: Preterm, germinal matrix hemorrhage, etiology

GİRİŞ

Prematüre bebeklerde görülebilen nörogelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biri intraventriküler kanamalardır (İVK). Prematürelere aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır (Şekil 1) (15). İVK patogeneğinde çevresel ve genetik faktörlerin rolü üzerinde çalışmalar devam etmekte ve önleme stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. İVK kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülür (2). Ülkemizde 1999-2002 yılları arasında yapılmış bir çalışmada 32 hafta ya da 1500gr altı 93 prematür bebeğin %24'ünde periventriküler-intraventriküler kanama, %7' sinde periventriküler lökomalazi bulgusuna rastlanmıştır (12).

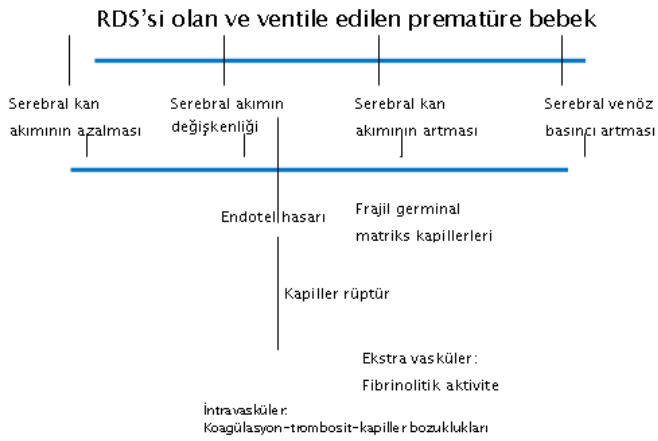
İVK Patogenezi (Şekil 2)

- İntravasküler faktörler (Serebral kan akımı, kan basıncı ve kan volumü)
- Vasküler faktörler (Hipoksiye duyarlı ve frajil kapiller yatak)
- Ekstravasküler faktörler (Damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, artmış fibrinolitik aktivite) (15)



Şekil 1. Doğum ağırlıklarına göre İVK oranları (15).

Hipotansiyon, apne, sepsis, miyokard disfonksiyonu gibi nedenler serebral kan akımının azalmasına yol açabilir. Hipertansiyon, hiperkarbi, hızlı bikarbonat infüzyonu, anemi, hipoglisemi ve pnömotoraks ani serebral kan akımı artışına yol açarak İVK ya yol açabilir. Genetik faktörlerin de İVK eğilimi üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (Tablo 1) (7). Trombofili riskinin arttığı Faktör V Leiden mutasyonu veya protrombin G20210 A mutasyonu varlığında GM-IVH riski daha yüksektir. Endotel bazal membranındaki kollajeni etkileyen mutasyonların varlığında da kanama riskinin arttığı bildirilmiştir.



Şekil 2. IVK patogenezi (15).

Sistemik inflamatuvar faktörlerin veya koagülasyon faktörlerinin yüksek olduğu pretermelerde serebral palsi riski artmaktadır (2).

Tablo 1. IVK riskini arttırdığı düşünülen genler (7)

GEN	ALLEL	ETKİ
IL-6	174 G veya C	IVK, Beyaz cevher hastalığı ve CP riski
TNF- α		IVK riski
Faktör V Leiden		Tromboz, perinatal enfarkt \uparrow , IVK riski ?
Protrombin	G20210A	Tromboz, perinatal enfarkt \uparrow , IVK riski ?
Apolipoprotein	E4, E2	Erişkinde intraserebral kanama \uparrow , IVK riski ?
COL4A1		Hayvanlarda IVK, İnsanda IVK riski ?

Evreleme:

1978 yılında Papile bilgisayarlı tomografi kullanarak evreleme yapmıştır (15). Buna göre :

- Evre I : Germinal matriks kanaması
- Evre II : Kanamanın lateral ventrikülün % 50'sinden azını doldurması
- Evre III : Kanama lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
- Evre IV : İntraparankimal kanama

Daha sonra Volpe evre IV' ün aslında periventriküler hemorajik infarkt olduğunu belirtmiştir. Yaygın kullanılabilirlik, ucuz maliyet, doğrudan yatak başı değerlendirme olanağı, kanamayı belirlemedeki yüksek çözünürlüğü nedeniyle kranial USG'nin ilk sıra görüntüleme yöntemi olması ve evreleme için ultrasonografinin kullanılması önerilmiştir.

USG'ye göre İVH evrelemesinde:

- Evre 1 Germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama yok veya minimal)
- Evre 2 İVK (parasagittal kesitte ventrikülün %10-50'sini doldurur)
- Evre 3 Ventrikül genişlemesi yapan İVK (ventrikülün >%50'sini doldurur)
- Evre 4 Periventriküler ekodansite

Diğer tanı yöntemleri arasında manyetik rezonans (MR) ve Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) sayılabilir. MR serebral ultrasona göre daha detaylı bilgi verir ancak akut dönemde kullanımı pratik değildir. Postkonsepsiyonel 40. haftada çekilmesi yararlı olabilir. NIRS ile yatakbaşı serebral oksijenasyon ve hemodinami ölçümü noninvaziv ve portabl

olarak yapılabilir. Bu tekniğin klinik kullanıma girmesi için çalışmalar devam etmekte, bu konuda hayvan deneyleri sürmektedir.

Klinik bulgular

- Asemptomatik seyir
- Yavaş ilerleyen tablo (Saltatuvar seyir)
- Hızlı ilerleyen tablo

Sessiz tablo: İVK geçiren hastaların çoğu asemptomatiktir, tek bulgu hematokrit düşüşü olabilir. Gestasyon yaşı < 32 hafta olan bebeklere 7. günde tarama amaçlı serebral USG çekilmesi önerilmektedir. GM-İVH lerin % 90'ı ilk 4 günde, geri kalan % 10 ise ilk haftada gerçekleşir.

Yavaş ilerleyen (saltatuvar) tablo: Hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma, anormal göz hareketleri görülebilir. Popliteal açıda daralma da güvenilir bir muayene bulgusudur.

Hızlı ilerleyen tablo: Saatler içinde hastada koma tablosu gelişebilir. Konvülsiyon, deserebre postür, solunum düzensizliği, fontanelde gerginlik, hipotansiyon, bradikardi, hiperlisemi, elektrolit imbalansı gibi bulgular da görülebilir (15).

Komplikasyonlar: (2)

- Periventriküler hemorajik enfarkt
- Posthemorajik ventriküler dilatasyon
- Serebellum kanaması
- Periventriküler lökomalazi
- Periventriküler hemorajik enfarkt (PVHI)

• Periventriküler hemorajik enfarkt (PVHI)

Doğum ağırlığı < 1500 gram olan bebeklerin % 4'ünde PVHI vardır. Olguların % 70'i tek taraflıdır. PVHI sonucu kortikotalamik yollar hasar görür , ayrıca nöronal ve glial migrasyon etkilenerek gri cevher gelişimi olumsuz etkilenir. PVHI olgularının mortalitesi % 35' tir. Olguların % 60'nda serebral palsi, % 50'sinde kognitif sorunlar, % 20'sinde epilepsi, % 25'nde görme alanı defektleri saptanmıştır. PVHI ağırlığını derecelendirmek için USG'de saptanan bazı kriterler kullanılabilir:

1-Yaygınlık 2-Bilateral oluş 3-Orta hat kayması (midline shift) Bu parametreler kullanılarak bir puanlama yapılabilir. Lokalize, tek taraflı ve orta hat kayması olmayan olgulara 0 puan, her 3 kriter de olan olgulara 3 puan verilebilir (2). Skor yüksek olduğunda prognoz daha kötüdür (Tablo 2).

Tablo 2. PVHI durumunda prognoz (2)

	PVHI Ağırlığı			
	0	1	2	3
Nöromotor gerilik	15	60	90	100
Kognitif gerilik	14	50	70	70

► Posthemorajik ventriküler dilatasyon

GM-İVH hastalarının yaklaşık % 25'inde hidrosefali gelişir. Akut dönemde kan pıhtısı obstrüksiyon yapabilir, kronik dönemde ise inflamasyon ve fibrozis hidrosefaliye yol açar.

Periventriküler kan dolaşımının bozulması ve periventriküler alandaki aksonlara mekanik bası periventriküler lökomalazi gelişmesine neden olabilir. Ventriküloperitoneal şant uygulaması ile artmış BOS basıncı düşürülebilir. Bu olguların sadece % 20'sinde normal nörolojik gelişim bildirilmiştir.

► Serebellum kanaması

Doğum ağırlığı < 1500 gram olan bebeklerin % 3'ünde serebellum kanaması vardır. Risk faktörleri GM-IVH ile benzerdir. Kanama çoğunlukla serebellum hemisferlerinde olur. Bu olgularda serebellotalamokortikal yollar etkilendiğinden kontralateral beyin hacminin azaldığı bildirilmiştir. Olguların % 40'ında kognitif veya nörogelişimsel sorunlar vardır. Serebellum vermesinde kanama olduğunda otizm riskinde artış olduğu bildirilmiştir.

► Periventriküler lökomalazi

GM-IVH olunca eritrositlerden çıkan demire bağlı beyaz cevherde serbest radikal hasarı oluşabilir. Ayrıca kanama sonrası sitokin artışı olarak nöronlar ve gliada hasar gerçekleşebilir. Germinal matriksin harabiyeti beyaz cevherin normal gelişimi için gereken glial öncü hücrelerin tükenmesine yol açabilir. Bütün bu etkiler PVL ile sonuçlanır.

Prognoz

Uzun dönemdeki prognoz serebral parankimdeki hasara bağlıdır. IVK sonucunda posthemorajik ventriküler dilatasyon veya periventriküler hemorajik enfarkt, kistik veya difüz PVL, supratentorial gri cevher veya serebellumda hacim kaybı gelişmesi prognozu olumsuz etkiler. Hastada konvülsiyonların olmasının da kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (8,11,13). Yaşamının ilk haftasında IVH geçirenlerin sağkalımı evre 1 hastalarda %70 iken evre 4 hastalarda %30'lara düşmektedir (4).

IVK önleme stratejileri:

1. Antenatal kortikosteroidler

Gestasyon yaşı 24- 34 hafta olan prematüre bebeklere antenatal dönemde betametazon uygulanmasının mortaliteyi, respiratuvar distres sendromunu ve IVK riskini azalttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda IVK üzerindeki olumlu etkileri olan betametazonun (OR 0,48, %95 CI 0,32 – 0,72) önemli bir yan etkisi yoktur (2).

2. Magnezyum sülfat

MgSO₄ vasküler stabilizasyon yapması, antiinflamatuvar etkilerinin olması, nöroprotektif etkileri nedeniyle nörogelişimi olumlu etkilediği düşünülmektedir. Rouse ve arkadaşları gestasyon yaşı < 31 hafta olan ve 24 saat içinde doğum yapması beklenen gebelere MgSO₄ verildiğinde sağkalan prematüre bebeklerde serebral palsinin daha düşük olduğu bildirmiştir. DiRenzo ise MgSO₄ verilen gebelerin bebeklerinde daha az GM-IVH olduğunu bildirmiştir. Bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır (5,10).

3. İndometazin

İndometazin siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltır. İndometazin serebral kan akımı üzerindeki otoregülasyonu artırır. Germinal matriks damarlarının matürasyonunu hızlandırır. IVK sıklığını ve ağırlığını azaltır ancak uzun dönemde nörogelişim üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır. PDA tedavisinde etkin olan

ibufenin IVK ları önleme konusunda etkisi gösterilememiştir (6,9).

4. Fenobarbital

Kan basıncını stabilize etme ve serbest radikal hasarını azaltma hipotezi ile çalışılmıştır ancak fenobarbitalin IVK üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır. İlacın kullanıldığı bebeklerde mekanik ventilasyon ihtiyacı artmıştır. Bu nedenlerle fenobarbital intraventriküler kanamaları önleme amaçlı kullanılmamaktadır (2).

5. Aktive Faktör VII

Hemofili hastalarında kullanılan bir ilaçtır. Doku faktörüne bağlanarak koagülasyon kaskadını aktive ederek hemostazı sağlar. TDP tedavisine göre PT uzunluğunu daha etkin bir şekilde düzeltir. Konvansiyonel tedavilerle kanamanın kontrol edilemediği prematürelere denendiği vaka serileri bildirilmiştir. IVK kullanımı konusunda araştırmalara ihtiyaç vardır (14).

6. E vitamini

E vitamini serbest radikal hasarını azaltarak germinal matriksi hipoksik hasardan ve kanamadan koruyabilir. Cochrane metaanalizlerinde GM-IVH yi azalttığı ancak sepsis riskini arttırdığı saptanmıştır. E vitamininin profilaktik kullanımı önerilmemektedir (3).

SONUÇ

Gestasyon yaşı <34 hafta olan prematüre bebeklerde İVK insidansı ortalama %10-20'dir. İVK kız bebeklerde , siyah ırkta, antenatal steroid kullanımında daha az görülürken koriyoamniyonit, asfiksi, sepsis ve PDA varlığında daha sık görülür. Uzun dönemde prognoz serebral parankimdeki hasara bağlıdır. Posthemorajik ventriküler dilatasyon, periventriküler lökomalazi, supratentorial gri cevher veya serebellumda hacim kaybı olması prognozu olumsuz etkiler. İVK önleme stratejileri arasında etkinliği kanıtlanmış tek tedavi antenatal betametazon uygulamasıdır. Antenatal magnezyum kullanımı ve postnatal erken dönemde indometazin kullanımının uzun dönem nörogelişimsel etkileri konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R, Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. Pediatrics 2008;121: 1167-1177.
2. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: Understanding it preventing it Clin Perinatal 2009; 36: 737-762.
3. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS .Vitamin E supplementatation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD003665.
4. Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. AJR Am J Roentgenol. 1979;132:631-635.
5. Di Renzo GC, Mignosa M, Gerli S, Burnelli L, Luzi G, Clerici G, Taddei F, Marinelli D, Bragetti P, Mezzetti D, Della Tore B, Fantauzzi A, Lungarotti MS. The

Germinal matriks kanama

- combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:433-438.
6. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal neonatal Ed* 2003;88; 464-466
 7. Harding DR, Humphries SE, Whitelaw A, Marlow N, Montgomery HE. Cognitive outcome and cyclooxygenase – 2 gene (-765 G/C) variation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:1008-1012.
 8. Kuban KC, Allred EN, O Shea IM, Paneth N, Pagano M, Dammann O, Leviton A, Du Plessis A, Westra SJ, Miller CR, Bassan H, Krishnamoorthy K, Junewick J, Olumu N, Romano E, Seibert J, Engelke S, Karna P, Batton D, O'Connor SE, Keller CE; ELGAN Study investigators. Cranial ultrasound lesions in the NICU predict cerebral palsy at age 2 years in children born at extremely low gestational age. *J Child Neurol* 2009; 24:63-72.
 9. Ohlsson A, Roberts RS, Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright L. Male/Female differences in indomethacin effects in preterm infants. *J Pediatr* 2005;147:860-862
 10. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN, Roberts JM. A randomized controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895- 905.
 11. Tam EW, Feriero DM, Xu D, Berman JI, Vigneron DB, Barkovich AJ, Miller SP. Cerebellar development in the preterm neonate effect of supratentorial brain injury. *Pediatr Res* 2009;66: 102-106.
 12. Tarcan A, Olalı A, Tekşam M, Gürakan B. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde periventriküler-intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalasi risk etkenlerinin incelenmesi, *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 28- 32.
 13. Vasileiadis GT, Gelman N, Han VK, Williamn LA, Mann R, Bureau Y, Thompson RT Uncomplicated intraventricular hemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. *Pediatrics* 2004; 114: 367 -372.
 14. Veldman A, Josef J, Fischer D, Volk WR. A prospective pilot study of prophylactic treatment of preterm neonates with recombinant activated factor VII during the first 72 hours of life, *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:34-39.
 15. Volpe J. Intracranial hemorrhage: Neurology of the newborn. 5th edition. Philadelphia W.B Saunders Co 2008; 481-588.
-