

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde periventriküler-intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalasi risk etkenlerinin incelenmesi

Aylin Tarcan, Ayşegül Olalı, Mehmet Tekşam, Berkan Gürakan

Özet

Son yıllarda perinatal bakımda önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın periventriküler-intraventriküler kanama (PV-İVK) ve periventriküler lökomalasi (PVL) önlenememiştir. Bu sorunların sıklığının ve risk etkenlerinin belirlenmesi, korunmaya yönelik çalışmalar ve ileriye yönelik planlamalar açısından önemlidir. Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde çok düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerde PV-İVK ve PVL sıklığını ve risk etkenlerini belirlemeyi amaçladık.

Retrospektif olarak değerlendirilen 93 bebeğin 30'unun (% 32,2) kraniyal ultrasonografisinde hemorajik ya da iskemik lezyon saptandı. Yirmi üç hastada PV-İVK (% 24), 7 hastada PVL (% 7,6) bulundu. Transport ve hipotansiyon hem PV-İVK, hem de PVL için; RDS ise PV-İVK için bağımsız risk etkenleri olarak bulundu.

Bu verilere dayanarak, bizim gibi dışarıdan hasta kabul eden merkezler için gebenin doğum öncesi transferinin sağlanması ya da bölge bazında yapılan organizasyonlarla doğmuş olan bebeklerin transport koşullarının düzeltilmesinin, PV-İVK ve PVL oranlarını belirgin azaltacağını söyleyebiliriz. Ayrıca bebeklerin hemodinamik monitorizasyonunun İVK'yı önlemede kritik önemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: periventriküler-intraventriküler kanama, periventriküler lökomalasi, prematüre yenidoğan, risk etkenleri

Summary

Analysis of risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in very low birth weight premature newborns

Despite marked improvement in perinatal care over the past several decades, the premature infant remains at high risk for the development of periventricular-intraventricular hemorrhage (PV-IVH) and periventricular leukomalacia (PVL). In order to develop preventive strategies, it is important to determine the risk factors. The purpose of this retrospective, clinical study is to determine the incidence and risk factors of PV-IVH and PVL in our study group.

Out of 93 very low birth weight premature infants, PV-IVH was diagnosed in 23 (24%) and PVL were diagnosed in 7 (7.6%). Transport and hypotension was found to be independent risk factors for both PV-IVH and PVL, and RDS was associated with a high risk of PV-IVH. In-utero transport of high-risk babies and better organization of postnatal transport would decrease the incidence of PV-IVH and PVL. In this population, preventive measures such as strict hemodynamic monitorization and support are also important.

Key words: periventricular-intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, premature newborns, risk factors

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Dr. Aylin Tarcan, Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi, 6. cadde, 72/3, Bahçelievler, Ankara
Tel: (0312) 241 42 56 / Faks: (0312) 215 75 97
e-posta: aylint@baskent-ank.edu.tr aylintarcan@yahoo.com
Alındığı tarih:12. 08. 2004 , kabul tarihi:10. 02. 2005

Giriş

Son yıllarda perinatal bakımda önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın intraventriküler kanama, komşu beyaz cevherde kanama ya da iskemi oluşması önlenememiştir. Periventriküler-intraventriküler kanama (PV-İVK) en sık görülen lezyondur. Hafif şekillerinde sadece jerminal matriks kanaması var iken, daha ağır şekillerinde komşu ventriküller ve periventriküler beyaz cevher içine kanama olmaktadır (1). Periventriküler lökomalasi (PVL) genellikle iskemiye ikincil, iki taraflı ve kanama olmadan gelişmektedir (1). Her iki lezyon da neonatal mortalite, morbidite ve uzun dönem nörogelişimsel sorunlar üzerine etkilidir (2). Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerin yaşama şansları arttıkça, beyin hasarının önlenmesi en önemli amaç olmuştur. Bu sorunların sıklığının ve risk etkenlerinin belirlenmesi, korunmaya yönelik çalışmalar ve ileriye yönelik planlamalar açısından önemlidir. Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde ÇDDA premature bebeklerde PV-İVK ve PVL sıklığını ve risk etkenlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 01-01-99/31-12-02 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) izlenen, doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında ya da gestasyon yaşı 32 haftadan küçük, doğuştan yapısal bozukluğu ve kromozom anomalisi olmayan pretermiler değerlendirildi. Bu ölçütlere uyan 138 bebek izlenmiş olup, bu bebeklerden 45'i ünitemize 10. günden sonra transfer edildikleri, perinatal bilgilerine tam ulaşılamadığı, ya da erken kaybedilip kraniyal ultrasonografileri (USG) yapılamadığı için çalışmaya alınmadı. Bebeklerin ilk 10 günde yapılan kraniyal USG bulguları ve dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Kraniyal USG'ler PV-İVK bulgusu olmayan bebeklerde ilk 3 günde deneyimli bir radyolog tarafından yapıldı; 10. günde tekrarlandı. Bunun dışında, PV-İVK şüphesi olduğu zaman da tekrarlandı. İntrakraniyal kanamaları tanımlarken jerminal matriks kanaması ve ventriküler sistemin en fazla %50'sini kaplayan kanamalar hafif, ventrikül alanının %50'sinden fazlasını içeren, lateral ventrikülleri genişletmiş ya da beyaz cevherde artmış ekojenite ile birlikte ise ağır PV-İVK olarak kabul edildi. Kistik lezyonlar yanında, periventriküler hiperekojenik ve hipoekojenik lezyonlar da PVL grubunda değerlendirildi (1-2). İzlemede post-hemorajik hidrosefali ve ventrikülomegali gelişmesi de kaydedildi.

Perinatal risk etkenleri arasında annede hipertansiyon ve

ilişkili preeklampsi, HELLP sendromu, plasental yetmezlik, plasenta yerleşim ve ayrılma sorunları, erken membran rüptürü (EMR), antenatal steroid uygulanması, hastanın transport edilmiş olması, respiratuvar distres sendromu (RDS), mekanik ventilasyon uygulanmış olması, pnömotoraks, hipotansiyon, hipertansiyon, metabolik asidoz, erken gelişen neonatal sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK), ağır trombositopeni ve patent duktus arteriyozus (PDA) kaydedildi. Hipotansiyon ve hipertansiyon uygun çizelgelere göre değerlendirildi (3). PH 7,20'nin altında ise metabolik asidoz kabul edildi. Kültürle kanıtlanmış vakalar yanında klinik ve yardımcı laboratuvar verileri sonucunda sepsis tedavisi uygulanan vakalar da sepsis grubunda ele alındı. Trombosit sayısı $<100000/\text{mm}^3$, PT/PTT'nin yaşına ve gebelik haftasına göre laboratuvar normallerinden uzun, fibrinojen $<50\text{mg/dl}$, fibrin yıkım ürünleri $>20\text{ mg/dl}$ ve D-dimer $>1\text{mg/dl}$ ise ve hastanın kanaması olduğu durumlar DİK kabul edildi. Trombosit sayısının $50000/\text{mm}^3$ 'nin altında olması ağır trombositopeni olarak kabul edildi. Patent duktus arteriosus ekokardiyografi ile gösterildi.

Hastanemizde antenatal steroid uygulaması 24-34. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır. Betametazon, 12 mg dozunda 24 saat ara ile 2 dozda verilmektedir. Gebelik süresince tek kür uygulanmaktadır. Hastane dışından transfer edilmiş bebeklerde antenatal steroid protokolleri ile ilgili net veri sağlanamamıştır.

Kraniyal USG'de PV-İVK ve PVL olan ve olmayan bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlığı "Kruskal Wallis H", doğum şekli ve cinsiyetleri "ki-kare oranların karşılaştırılması" testi ile karşılaştırıldı. Gruplardaki risk etkenleri ise "lojistik regresyon analizi" ile hesaplandı. İstatistiksel analiz ve grafikler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows Sürüm 10.0 ile gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışma grubundaki 93 bebeğin 43'ü kız, 50'si erkekti. Gebelik haftaları ortalaması $28,9\pm 2,09$; doğum ağırlığı ortalaması 1160 ± 251 gram idi. Değerlendirilen bebeklerin 30'unun (%32,2) kraniyal USG'sinde hemorajik ya da iskemik lezyon saptandı. Yirmi-üç hastada PV-İVK (% 24), 7 hastada PVL (%7,6) bulundu. PV-İVK ların 8'i hafif 15'i ağır idi. Gruplar arasında gebelik süresi, doğum ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet açısından fark bulunmadı (Tablo I). Ağır PV-İVK'sı olan 15 bebeğin 8'i ilk 3 günde, 5'i 3-10 gün arasında, 2'si de 10 günden sonra saptandı.

Tablo I: Her iki gruptaki bebeklerin tanımlayıcı bilgileri

Kraniyal USG	Normal	PV-İVK	PVL
Sayı	63	23	7
Gebelik süresi (hafta)	29,2±1,9 (24-32)	28,3±2,4 (24-32)	28,1±1,3 (26-30)
Doğum ağırlığı (gram)	1171±249 (650-1710)	1139±273 (597-1490)	1002±160 (800-1290)
Doğum şekli (SV: C/S)	22/41	10/13	5/2
Cinsiyet (K/E)	32/31	8/15	3/4

Gebelik süresi ve doğum ağırlığı ortalama±standart sapma (sınır) olarak verilmiştir. C/S: Sezaryen doğum, PV-İVK: periventriküler intraventriküler kanama, PVL: periventriküler lökomalasi, SV: normal doğum.

Grupların risk etkenleri açısından dağılımı Tablo II’de verildi. Transport ve hipotansiyon hem PV-İVK, hem de PVL için; RDS ise PV-İVK için bağımsız risk etkenleri olarak bulundu. Bu hasta grubundaki bebeklerin 28’i hastanemizde doğmuş, 65’i doğduktan sonra nakledilmiş bebeklerdi (Grafik 1). PV-İVK’sı olan 23 bebeğin 21’i, PVL saptanan bebeklerin tamamı transport edilen gruptandı.

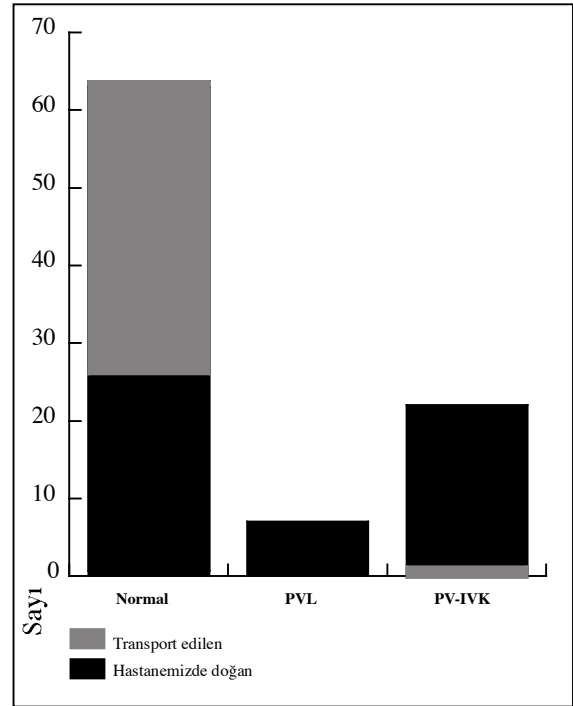
Tablo II: PV-İVK ve PVL olan hastaların risk etkenleri.

Kraniyal USG	Normal (Toplam=63)	PV-İVK (Toplam=23)	p	PVL (Toplam=7)	p
Maternal hipertansiyon ve ilişkili sorunlar	11	3		1	
Abrupsiyo plasenta/plasenta previya	3				
EMR	3	1			
Antenatal steroid uygulaması	22	7		1	
Transport*	37	21	0,008	7	0,032
RDS*	25	16	0,032	3	
Mekanik Ventilasyon	34	17		6	
Pnömotoraks	3	4		-	
Hipotansiyon*	3	6	0,010	2	0,020
Hipertansiyon	2	1		-	
Metabolik Asidoz	20	11		2	
Erken sepsis	21	10		2	
DİK	2	2		1	
Trombositopeni	15	8		3	
PDA	15	9		1	

*p<0.05 olan analizler. DİK: yaygın damar içi pıhtılaşma, EMR: erken membran rüptürü, PDA: patent duktus arteriyozus, PV-İVK: periventriküler-intraventriküler kanama, PVL: periventriküler lökomalasi, RDS: respiratuar distres sendromu

Yedi bebekte post hemorajik hidrosefali gelişti. Bu bebeklerden 2’si boşaltıcı lomber ponksiyon ile izlendi, şant gereksinimleri olmadı. Dört bebeğe eksternal direnaj yapıldı,

bu bebeklerden 2’si kaybedildi, diğer 2’sine daha sonra ventriküloperitoneal şant konuldu. Bir bebek ise girişimde bulunulmadan kaybedildi. Üç bebeğin izlem USG’lerinde ventrikülomegali saptandı. Bu bebeklerin ikisinin daha önceki USG’lerinde kanama ya da PVL gösterilememişti, diğer bebekte kistik PVL saptanmıştı. PV-İVK’sı olan bebeklerin 12’si, PVL olan hastaların 2’si, kraniyal USG’si normal olan hastaların 7’si kaybedildi.



Grafik 1: Transport edilen ve hastanemizde doğan bebeklerin PV-İVK ve PVL oranlarının çubuk grafik ile gösterilmesi. PV-İVK:periventriküler-intraventriküler kanama PVL: periventriküler lökomalasi

Tartışma

Bu çalışmada 32 gebelik haftası ya da 1500 gr’ın altında doğmuş, doğum yerleri farklı olan hasta grubunda %24,6 oranında PV-İVK, %7,6 oranında ise PVL saptanmıştır. Son 2-3 dekatta PV-İVK ve PVL insidansı giderek düşmekle birlikte 1500 gr’ın altındaki bebeklerde hala %5,6- 11,6 ağır PV-İVK bildirilmektedir (4,5). Bu oran doğum ağırlığı 500-750 gr arasında olan bebeklerde %26 ve 750-1000 gr arasında olan bebeklerde %12’dir. Aynı çalışmada doğum ağırlığı 1500 g altında olan bebeklerde %5 PVL (500-1000 gr arasında %7) bildirilmiştir (5). Ülkemizde ise 1990’lı yılların sonunda Ilıkkan ve ark. (6) 1500 gr’ın altında doğan bebeklerde PV-İVK oranını %50 bildirmişlerdir. Köksal ve

ark. (7) ise 2002 yılında 1500 gr'ın altında doğan 120 bebekte PV-İVK oranını % 15 bildirmişlerdir.

Bu hasta grubunda hem PV-İVK, hem de PVL riskini artıran en önemli etken transporttur. Hastaların %70'i başka hastanelerden nakledilmişti. PV-İVK ve PVL oranının yüksek olması kısmen bununla açıklanabilir. Transport edilen 65 bebekte PV-İVK %32,2, PVL %10,7 iken, hastanemizde doğan 28 bebekte ise %7,1 oranında PV-İVK görüldü. Transport edilmiş bebeklerde kanama oranlarının daha fazla olması, perinatal ağır sağlık sorunları olan bebeklerin daha fazla nakledilmesi ile ya da transport sırasındaki hasarlanma ile ilişkili olabileceği gibi, hastanemizde doğan bebeklerin antenatal izlemde olmaları ve doğum ağırlıklarının daha yüksek olması ile de açıklanabilir. Hastanemizde doğan bebeklerin ortalama ağırlığı 1325±255 gr, gebelik haftası 29,3±2,1 iken, transport edilen bebeklerin ağırlığı 1090±237 gr, gebelik haftası 28,7±2 idi. Doğum ağırlıklarındaki fark anlamlı bulundu (p=0,003). Ülkemizde transport koşullarının iyi olmaması, transport öncesinde ve transport sırasında uygun bakımın verilememesi de bu oranı artırmış olabilir. Ancak transport organizasyonunu tamamlamış, uygun donanım ve deneyimli ekiplerle hasta nakil edebilen ülkelerden bildirilmiş çalışmalarda bile, transport risk etkeni olarak kabul edilmektedir (8).

Bu çalışmada her iki grupta da saptanan önemli bir risk etkeni de hipotansiyondur. Hasta yenidoğanlarda beyin kan akımının otoregülasyonu bozulur ve akım sistemik basınca bağımlı hale gelir (1). Kan basıncı dalgalanmalarında ve hipotansiyonda PV-İVK ve iskemi gibi ciddi nörolojik hasarlar görülmektedir (8). Son yıllarda bozulmuş otoregülasyon "near-infrared" spektroskopisi ile gösterilebilmiş ve ortalama kan basıncının beyin oksijenasyonu ile ilişkisi ve jerminal matriks ve ventrikül içi kanamalarla ilişkisi gösterilmiştir (9). Bu çalışma döneminde ünitemizde sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçlar, noninvaziv osilometrik olarak, devamlı monitorize edilmekte idi. Buna rağmen risk etkeni olarak saptanması bu hastaların daha önceki dönemde hipotansif kaldıklarını akla getirmektedir. Uygun manşonla ölçüm yapıldığı takdirde, osilometrik değerler ile intra-arteriyel değerler oldukça benzerlik göstermekle birlikte, çok küçük pretermelerin hipotansif durumlarında, osilometrik yöntemle elde edilen sonuçlar 3-6 mmHg yüksek bulunmakta, bu da gerçekte var olan tansiyon düşüklüğünün gözden kaçmasına yol açabilmektedir (10). Ya da belli zaman aralıklarında (5-15 dakika) yapılan

ölçümler, genellikle doğumdan sonraki ilk günlerinde olan, hemodinamik olarak stabil olmayan, mekanik ventilatörde izlenen bu bebeklerde sıklıkla gördüğümüz kan basıncı dalgalanmalarını farketmemizi engelleyebilmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın verileri göz önüne alınarak ünitemizde, kan basıncı monitorizasyonu girişimsel yolla sürekli yapılmaya başlandı.

Bu çalışma grubunda PV-İVK riskini artıran risk etkenlerinden biri de RDS idi. Respiratuvar distres sendromu (RDS) ve tedavi için uygulanan mekanik ventilasyon daha çok hemodinamik etkilerle kafa içine kanama nedeni olmaktadır (11,12). Ağır RDS'nin ve yüksek ortalama havayolu basıncının, düşük superior vena kava akımı ile ilişkili olduğu ve özellikle 3. günden sonra gelişen PV-İVK riskini artırdığı gösterilmiştir (13,14).

Bazı çalışmalarda risk etkeni olarak saptanan vajinal doğum, erkek cinsiyet, gebelik haftası ve doğum ağırlığı, bizim hasta grubumuzda farklı bulunmadı (4-6, 11). Bebeğin 3-10. saatlerinin hemodinamik destek açısından kritik önemi olduğunu kabul edersek, transport sırasında yeterli respiratuvar, hemodinamik destek alamayan daha matür bebeklerde de PV-İVK ya da PVL gelişmesi bu etkenlerin anlamlı değişkenler olarak saptanmasını engellemiş olabilir. Erken sepsis ve antenatal steroid uygulanmaması da bildirilmiş risk etkenleri arasında olmasına karşın bu hasta grubunda farklılığa yol açmadı (3, 6, 15). Antenatal steroid transport edilen hasta grubunda %20, hastanemizde doğan bebeklerde %60 uygulanmıştı. Erken sepsis transport edilen hastalarda %41, hastanemizde doğan grupta %21 görüldü. Gene hasta grubumuzun homojen olmaması bu etkenlerin etkisini saptamamızı engellemiş olabilir.

Bu çalışma PV-İVK ve PVL'nin önemli bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir. Bu verilere dayanarak, bizim gibi dışarıdan hasta kabul eden merkezler için gebenin doğum öncesi transferinin sağlanması ya da bölge bazında yapılan organizasyonlarla doğmuş olan bebeklerin transport koşullarının düzeltilmesinin, PV-İVK ve PVL oranlarını belirgin azaltacağını söyleyebiliriz. Ayrıca bebeklerin hemodinamik monitorizasyonunun kafa içi sorunların önlenmesinde önemi olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. Neurology of the newborn 4th edition Philadelphia. WB Saunders; 2001:

- 428-93.
2. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002; 29: 745-63.
 3. Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birth weight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev* 1999; 56: 151-65.
 4. Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: 590-5.
 5. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development, neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107: E1.
 6. Ilıkkın B, Vural M, Yardımcı D, Özbek S, Perk Y, İltır Ö. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Turk J Pediatr* 1998; 40: 195-200.
 7. Köksal N, Baytan B, Bayram Y, Nacarküçük E. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 561-4.
 8. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM, on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Perinatal risk factors for major intraventricular hemorrhage in the Australian and New Zealand neonatal network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F86- 90.
 9. Tsuji M, Saul IP, du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000; 106: 625-32.
 10. Hegyi T, Anwar M, Carbone MT, et al. Blood pressure ranges in premature infants II. The first week of life. *Pediatrics* 1996; 97: 336-42.
 11. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Eng Med* 1983; 309: 204-9.
 12. Bass WT, Schultz SJ, Burke BL, White LE, Khan JH, Karlowicz MG. Indices of hemodynamic and respiratory functions in premature infants at risk for the development of cerebral white matter. *Journal of Perinatology* 2002; 22: 64-71.
 13. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F188- 194.
 14. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 2003; 112: 33-9.
 15. Rench B, Volland E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 663-70.