



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Neonataloji Bilim Dalı Olgu Sunumu

24.07.2024

Arş. Gör. Dr. Nilufar Taghiyeva

Doç. Dr. Özge Serçe Pehlevan



OLGU

- 37 gün, Erkek hasta

YAKINMA

- ES replasmanına rağmen devam eden hemoglobin düşüklüğü, genel durumda kötüleşme.

ÖYKÜ

- G1P1Y1A0 anneden 27+4 GH'da NVY yolu ile 1200 gr olarak doğan erkek bebek (Anne vajinal kanama nedeniyle merkezimize sevk edilmiş).
- Doğar doğmaz ağlamış. KTA>100 görülmüş. APGAR 6/8 olarak değerlendirilmiş.
- Serbest akış oksijene rağmen retraksiyonları olması üzerine nCPAP desteği ile YDYBÜ'ne yatırılmış.
- Alınan ilk kan gazında pH:7,16 CO₂:62,2 mm/Hg HCO₃:18 mmol/L cBase(Ecf) -0,3 mmol/L sonuçlanan, derin retraksiyonları olan hasta entübe edilerek 200 mg/kgdan intratrakeal surfaktan verildi.

ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal: Annenin 1.gebeliği
- Gebeliğinde düzenli takip edilmiş, bir sorun saptanmamış.
- Gebelik sırasında sigara, alkol kullanmamış.
- Anneye prepartum tek doz steroid ve MgSO₄ uygulanmış.

SOYGEÇMİŞ

- Anne; 24 yaş, lise mezunu, ev hanımı, sağ, sağlıklı
- Baba; 31 yaş, lise mezunu, serbest meslek, sağ, sağlıklı
- Akraba evliliği yok

- 1.çocuk: Hastamız
- Düşük, ölü doğumlar yok.

FİZİK MUAYENE

- Ateş: 36.4 °C
- Nabız: 129/dk
- Solunum sayısı: 64/dk
- Tansiyon: 63/22(32)
- SPO2: %95 (n CPAP'ta)

FİZİK MUAYENE

- Genel durum orta
- Deri: Deri rengi pembe, turgor normal
- Baş ve boyun: Kafa yapısı simetrik, Fontaneller açık ve normal bombelikte.
- Gözler: Işık refleksi her iki yanlı var. Pupiller izokorik.
- Dolaşım dizgesi: Kalp ritmi doğal, S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm duyulmadı.
- Solunum dizgesi: Her iki akciğer eşit havalanıyor. **İnterkostal/subkostal çekilmeleri mevcut.**
- Karın: Rahat. Organomegali yok
- Genitoüriner; Haricen erkek.
- Kas-iskelet dizgesi: Kas kitlesi ve tonusu gebelik haftası ile uyumlu.
- Sinir dizgesi: Bilinç açık.

LABORATUVAR

- WBC: 6650/ μ L
 - NEU: 4370/ μ L
 - LYM: 1310/ μ L
 - MONO: 910/ μ L
 - EOS: 30/ μ L
 - BASO: 30/ μ L
 - RBC: 3.2x10⁶/ μ L
 - **HGB: 12.3 g/dL**
 - **HCT: 34.3 %**
 - MCV: 104.6 fL
 - PLT: 153x10³/ μ L
- AKŞ: 85.1 mg/dL
 - Ürea: 51.5 mg/dL
 - BUN: 24.07 mg/dL
 - Kreatinin: 0.92 mg/dL
 - AST: 61.6 U/L
 - ALT: 6.5 U/L
 - ALP: 154 U/L
 - LDH: 1166 U/L
 - **CRP: 13.75 mg/L**
 - **Prokalsitonin: 85.7 ng/mL**
- Protein, total: 49.2 g/L
 - Albumin: 24.9 g/L
 - Düz. Na: 145 mmol/L
 - K: 4.76 mmol/L
 - Cl: 110 mmol/L
 - **Düz. Ca: 7.85 mg/dL**
 - Mg: 2.54 mg/dL
 - P: 5.71 mg/dL

PATOLOJİK BULGULAR

- Vajinal kanama nedenli acil doğum
- Septik tarama pozitifliği
- Hemogloblin düşüklüğü
- Hiperkarbi
- Asidoz

TANI ?

EK TETKİKLER ?



KLİNİK SEYİR

- Entübe olarak konvansiyonel ventilasyonda takip edilen hasta sonrasında HFO-CPAP moda alındı.
- Kontrol kan gazında hgb:10,3 görülmesi üzerine 20 cc/kg ES ve 10 cc/kg TDP replasmanı yapıldı, K vitamini uygulandı.
- Tansiyon düşüklüğü sebebiyle Dopamin ve Dobutamin (5mcg/kg/dk) infüzyonu başlanıp, tansiyon takiplerine göre dozu ayarlandı. Metabolik asidoz ve tansiyon düşüklüğü devam etmesi üzerine adrenalın (0,05 mcg/kg/dk) infüzyonu eklendi.
- İntrakranial kanama açısından kranial usg çekildi.

KLİNİK SEYİR

- PN 2.gün TFUS: Sol lateral ventrikülde subependimal kanama ve komşu beyin parankiminde ekojenite artışı izlenmektedir. Bulgular grade 4 kanama ile uyumlu değerlendirildi.
- Ventilatör parametreleri yüksek seyreden, Evre 1 NEK açısından takibe alınan hastada eşlik eden sepsis ve İKK kanama tanıları da göz önüne alınarak hemodinamik anlamlı PDA açısından IV parasetamol tedavisi başlandı;
PN 5.gün TFUS: Sol lateral inferiorda seviye veren hemoraji izlendi. Sol frontalde parietale uzanım gösteren uzun aksı 3 cm ye ulaşan hiperekoik parankimal hemoraji izlendi. Orta hat yapılarında sağa 3 mm şift izlendi. Bulgular grade 4 kanama ile uyumlu değerlendirildi.
- Hasta NRŞ'ye konsülte edildi; Genel durumu stabilleşince beyin BT ile rekons, Fontanel, baş çevresi, TFUS takibi önerildi. Acil cerrahi girişim planlanmadı.
- Baş çevresi ölçümü: 09/07-29.5 cm, 23/07-31.5 cm

KLİNİK SEYİR

- Bilirubin takibi neticesinde fototerapi uygulandı.
- Evre 1 NEK, dirençli metabolik asidoz, kardivasküler kollaps ve septik tarama pozitifliği olan hastanın antibiyoterapisi teikoplanin ve piperasilin-tazobaktam olarak değiştirildi.
- Nöbet gelişme riski açısından kafein stoplandı.
- Sağ kolda atımları görüldü, nöbet olarak değerlendirilerek Levetirasetam başlandı.
- PN 7.gündeki EKO'da PDA tespit edildi. Bir kür tedavi sonrası çekilen EKO'da PDA devam etmesi üzerine ikinci kür parasetamol verildi; kontrol EKO'da PDA'nın kapandığı saptandı.

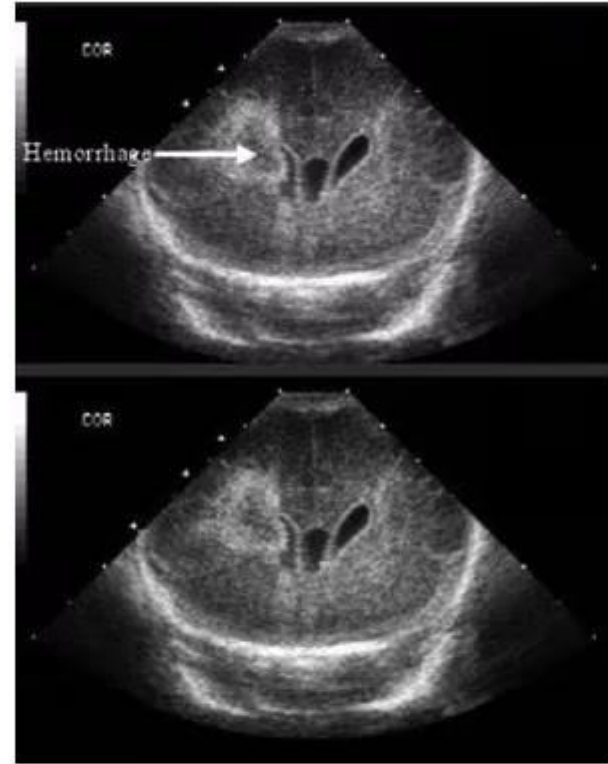
KLİNİK SEYİR

- **PN 7.gün:** Sol lateralde hemoraji, orta hat yapılarında sağa 2 mm şift izlendi. Bulgular grade 4 kanama ile uyumlu değerlendirildi.
- **PN 10.gün:** Grade 4 kanamanın kronik parankimal evresiyle uyumlu değerlendirildi.
- **PN 17.gün:** Sağ lateral ventrikül ve sol lateral ventrikül komşuluğunda lökomalazi ile uyumlu kistik görünümler, bilateral lateral ventriküllerde hidrosefali ile uyumlu dilatasyon izlendi

KLİNİK SEYİR

- **PN 21.gün:** Sol lateral ventrikül anterior hornu kronik kanama alanına bağlı basıya uğradığı görüldü.
- **PN 29.gün:** Sol lateral ventrikül anterior kesimi kronik kanamaya bağlı bası izlenmektedir. Sol lateral ventrikül talamooksipital genişliği artmıştır. Frontal lob sol tarafta boyutu 25x10x35 mm ölçülen ensefalomalaziye sekonder geliştiği düşünülen BOS içerikli kistik görünüm mevcuttur. Yeni gelişmiştir.
- **PN 31.gün:** Eski inceleme ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.
- Hastaya 5 kez boşaltıcı amaçlı LP yapıldı. Toplamda 15 cc BOS boşaltıldı.

İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA



Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant.
Intraventricular hemorrhage (IVH) with periventricular
hemorrhagic infarction (PVHI).

İNSİDANS

- GMK-İVK sıklığı matürite ile ters orantılıdır.
- <32 GH ve <1500 gram doğan pretermelerde %20-25; 26 GH'dan önce ise yaklaşık %45 sıklıkta görülür.

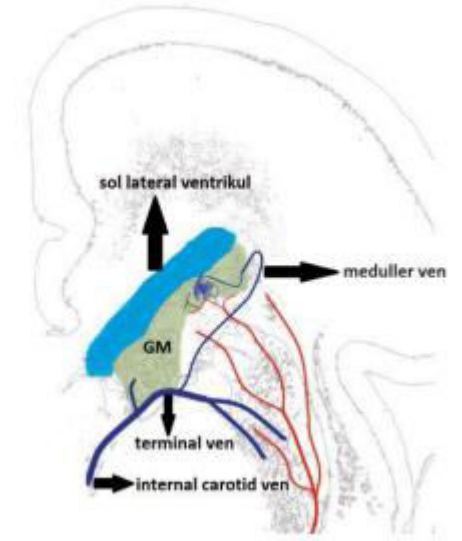
PATOGENEZ

- Germinal Matriks:

- Fetal beyinde 8-36 GH'larda var olan, yoğun bir vasküler ağa sahip, ventriküllerin hemen altında Foramen Monro seviyesinde uzanan, spesifik bazı nöron ve glia hücrelerinin üretildiği, geçici, jelatinöz yapıda bir katmandır.

-Intrauterin 15. haftadan sonra hızla genişlemeye başlayarak 23-26. haftalarda maksimum büyüklüğe ulaşır ve 36. haftada tümüyle geriler.

- Germinal Matriks Kanlanması: arteriyol, venül ya da kapiller damar olarak sınıflandırılmayan, hipoksi ve venöz basınç artışında permeabilitesi artan özel damarlardır.



RİSK FAKTÖRLERİ

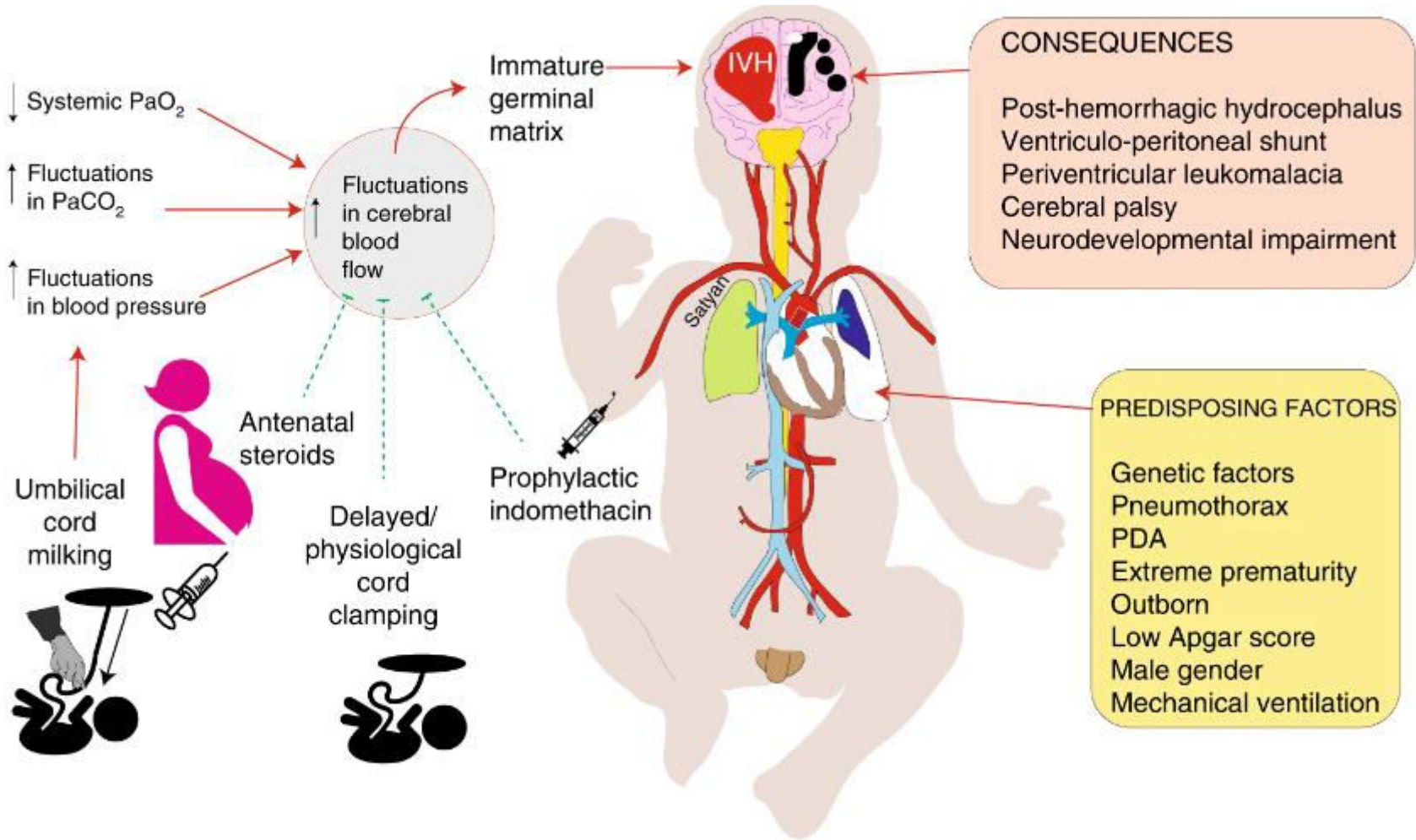
- Prematürite; Endotelyal sıkı bağlantı proteinleri ve astrosit ayakası örtüsünü oluşturan glial fibriller asidik proteinin (GFAP) gebelik haftası ilerledikçe artması
 - Beyin damarlarının ekstrasellüler matriksinde yer alan fibronektinin diğer beyin bölgelerine göre GM'de daha az olması
 - Subependimal venin yüksek oranda anatomik varyasyonlarının ve terminal parçasının darlığı gibi nedenlerin venöz konjesyona ve artmış serebral venöz basınca neden olması
 - Pretermelerde GMK-İVK'nın kaynağı, GM'in immatür damar yatağıdır !!
-
- Antenatal steroidlerin neovaskülarizasyonu azaltarak ve perisitlerin stabilitesini arttırarak;
 - Indometazin de enflamasyonu ve beyin kanlanması azaltarak ve bazal lamina yapısını olgunlaştırarak GMK-İVK'yı azaltıcı etkileri gösterilmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

- Serebral Kan Akımı Düzenlenmesi: Pretermlerdeki serebral kan akımı otheregölasyonu immatürdür ve bu nedenle sistemik kan basıncındaki dalgalanmalar İKK ile sonuçlanır.
- Anemi, hiperkarbi, CO2 düzeyindeki dalgalanmalar, asidoz, hipoglisemi, asfiksi ve konvülziyon, hızlı volüm ekspansiyonu ve ağırlı uyarıların neden olduğu ani kan basıncı yükselmeleri serebral kan akımında dalgalanmalara sebep olabilir.
- Güncel retrospektif çalışmada, yaşamın ilk haftasında akut böbrek hasarı yaşayan veya postnatal 4. günde hala fizyolojik tartı kaybı yapmamış <30 GH pretermlerde GMK-IVK riski 4.6 kat, ileri evre IVK riski ise 3 kat artmış olarak bulunmuştur.

RİSK FAKTÖRLERİ

- Beyin Hasarı: İki aşamalı hasar gelişmektedir;
- **1)Primer beyin hasarı;** Hemorajinin kitle etkisi, artmış intrakraniyal basınç ve BOS dolanım yollarının blokajı ile oluşmaktadır.
- **2)Sekonder beyin hasarı;** Kanamaya bağlı inflamasyon neticesinde ortaya çıkmaktadır.
(Mikroglia ve astrosit aktivasyonu, yıkılan kan bileşenlerinin ve oluşan toksik, koagülasyon ürünleri, sistemik inflamatuvar hücrelerinin infiltrasyonu, ölümü gerçekleşen nöron ve glial hücreler, pre-oligodendrositlerin matürasyonundaki ve üretimindeki duraklama)



KANAMA ZAMANI

- GMK-İVK genellikle yaşamın ilk günlerinde görülmekle birlikte, vakaların büyük çoğunluğu ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkar. Olguların %20-40 kadarında, kanamanın 3-5. günlerde ilerlediği görülebilir.
 - GMK-İVK sıklığı;
 - Postnatal 1. günde yaklaşık %50,
 - İkinci günde %25,
 - Üçüncü günde %15
 - ≥ 4 . günde %10'dur.
- *** Birinci gün meydana gelen kanamaların yaklaşık yarısı ilk 6 saatte olmaktadır.
- Geç dönemde ortaya çıkan GMK-İVK, genellikle enfeksiyon ve hemodinamiyi bozan olaylar ile ilişkilidir.

EŞLİK EDEN LEZYONLAR

- <28 GH pretermler için beyaz cevher hasarı gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür.
- Serebellum kanamaları da sıklıkla tabloya eşlik eder. Serebellum kanamalarını ön fontanelden yapılan kUS ile tanıyabilmek zor olup, mastoid fontanelden yapılan US ile kolaylıkla tanınabilmektedir (kanamanın >4 mm büyüklükte olması gerekmektedir).
 - Serebellumda kanama ortaya çıkmadan, GMK-İVK'ya bağlı inflamasyon neticesinde de serebellar hipoplazi görülebilir (“**prematürenin serebellar hipoplazisi**”)
 - Düşük evreli GMK-İVK olgularında bile görülebilir ve serebellumun beyaz maddesi üzerine hemosiderinin olumsuz etkisinden kaynaklanır.

KLİNİK BULGULAR

- GMK-İVK, 3 farklı klinik tabloya neden olabilir;

1) Sessiz Tablo: Bariz klinik bulgu vermeyen, sadece rutin kUS taramasında saptanan ve günümüzde en sık görülen klinik tablodur.

2) Akut Tablo: Genellikle günler içerisinde kademeli olarak ilerler. Beslenme bozuklukları, solunum paterninde bozulma, letarji gibi bilinç düzeyi değişiklikleri ve anormal nörolojik muayene bulguları görülebilir.

3) Katastrofik (Hızla İlerleyen) Tablo: En az görülen ve saatler içinde hızla genel durumun bozulmasıyla ortaya çıkan bir tablodur. Bulguları hastanın kliniğinde ani kötüleşme, kan basıncında düşme, düzensiz solunum, hipoventilasyon ya da apne, metabolik asidoz, bilinç düzeyi değişiklikleri, hipotoni, deserebre postür, özellikle tonik formda nöbetler, fiks dilate pupiller gibi kraniyal sinir disfonksiyonları olarak sıralanabilir

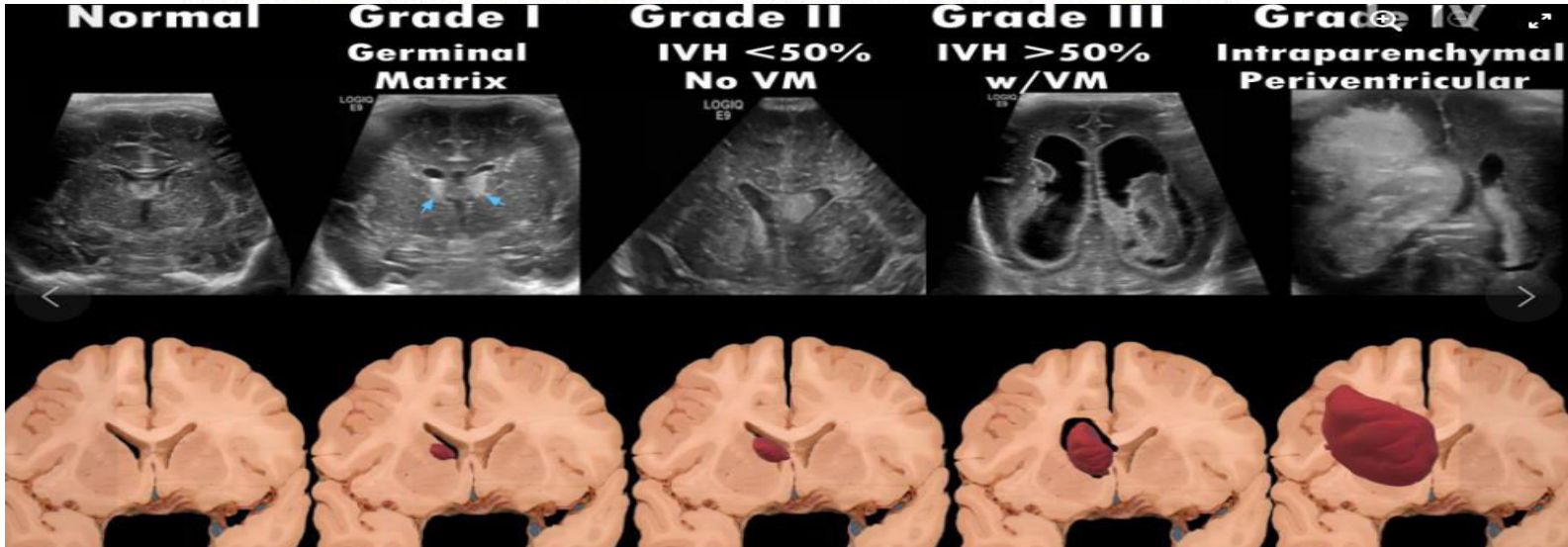
SINIFLAMA

- GMK-İVK kanamanın yayılımına, beyaz maddenin tutulumuna (intraparenkimal olup olmamasına) ve/veya ventriküllerde dilatasyon olup olmamasına göre sınıflandırılır.
- GMK-İVK tek taraflı, iki taraflı, her iki tarafta aynı evrede ya da farklı evrelerde olabilir.
- Papile sınıflaması, halen yaygın olarak kullanılmasına rağmen, günümüzde kUS görüntüleri baz alınarak Volpe tarafından geliştirilmiş olan sınıflamanın kullanılması önerilmektedir.

Tablo 1. Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve KUS Bulguları [2, 7, 13]

SINIFLAMA

Evre	Parasagittal kraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Geminal matriks kanaması (GMK) Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)



ÖNLEME-Doğum Öncesi

- 1)Antenatal Steroid uygulaması
- 2) Hastaneler Arası Nakil: 32 GH altındaki prematüre bebeklerin anne karnında nakli
- 3) Koriyoamniyonitin Tedavi Edilmesi.
- 4) Tokolitik Uygulaması: Doğum eyleminin 48 saate kadar geciktirilmesini sağlar.

ÖNLEME-Doğum

- 1) **Doğum Yöntemi:** <30-32 GH'daki pretermelerde sezaryen doğumun GMK-İVK riskinde azalma sağladığı gösterilmiş olsa da bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.
- 2) **Gecikmiş Kord Klemplenmesi (30-60 saniye süreyle):** GMK-İVK'yı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir
- 3) **Göbek Kordonu Sıvazlanması:** <29. GH'da doğan pretermelerde GMK-İVK sıklığında artışa neden olabileceğinden bu uygulamadan kaçınılmalıdır.
- 4) **Preterm Resüsitasyonunun Temel İlkelerine Dikkat Edilmesi:** "nazikçe" canlandırma uygulanmalı, çok sayıda entübasyon denemesinden, sarsılmalardan ve ağırlı uyaranlardan kaçınılmalıdır.
- 5) **Beyin Kan Akımının Ani Dalgalanmalarının Önlenmesi**

ÖNLEME-Doğum Sonrası

- 1) Hipotermiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipokarbi, hiperkarbiden, hipotansiyon ve hipertansiyondan kaçınılması.
- 2) Endikasyon dışı eritrosit transfüzyonlarından kaçınılmalıdır.
- 3) Preterm bebeklerin solunumsal bozukluklarının yönetiminde, CPAP gibi non-invazif yöntemler öncelikle tercih edilmelidir.
- 4) 32. GH'nın altındaki preterm bebeklerde yaşamın ilk 72 saati içerisinde mümkün olan en az sayıda bebeğe dokunulmalıdır (Minimal handling!!)
- 5) Başın nötral pozisyonda tutulması ve küvözün baş kısmına yukarı doğru hafif eğim verilmesi, damar içi tedavilerin hızlı olarak uygulanmasının önlenmesi, tetkik amacıyla kan alınması işleminin yavaşça yapılması ve bez değiştirme vb bakım esnasında bacakların hızla yukarı kaldırılmasından kaçınılması.

TEDAVİ

- Günümüzde, GMK-İVK ortaya çıktıktan sonra ilerlemesini önleyen bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle, koruyucu yöntemler büyük önem taşımaktadır.
- GMK-İVK'nın tedavisi destek tedavi, komplikasyonların erken tespit ve tedavi edilmesi ve uzun dönemde nörogelişimsel problemlerin erken tanınması ve erken müdahale yöntemleriyle nöroplastisitenin desteklenmesi ilkelerine dayanmaktadır.
- GMK-İVK'nın katabolik bir süreç olduğu akılda tutulmalı ve optimum nütrisyon devam ettirilerek, hipoglisemi gibi beyin üzerine olumsuz etkileri net olarak gösterilmiş ikincil komplikasyonlar önlenmelidir.
- Kanama sonrasında ortaya çıkabilecek klinik/elektrofizyolojik nöbetlerin de tedavi edilmesi önerilmektedir.

İZLEM VE NÖROGÖRÜNTÜLEME

- Herhangi bir zamanda GMK-İVK tespit edilmesi halinde, kanama ve sonrasında gelişebilecek posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD) stabilize olana kadar kUS taramaları düşük evreli kanamalarda (Evre I ve Evre II) haftada en az 1 kere, ileri evreli kanamalarda (Evre III ve PVHİ) haftada en az 2 kere tekrarlanmalıdır.

Tablo 2. Preterm Bebeklerde KUS Tarama Protokolü (D2).

Gestasyon Haftası	İlk 24 saat içinde	72. saatin bitiminde	1. haftanın bitiminde	2. haftanın bitiminde	4. haftanın bitiminde	Sonraki takipler
<28 ^{0/7}	+	+	+	+	+	34 haftaya ulaşana kadar 2 hafta aralıklarla ve taburculukta
28 ^{0/7} - 31 ^{6/7}	-	+	+	+	+	Taburculukta

*Herhangi bir zamanda GMK-İVK tespit edilmesi halinde, kanama ve sonrasında gelişebilecek PHVD stabilize olan kadar kUS taramaları düşük evreli kanamalarda (Evre I ve Evre II) haftada en az 1 kere, ileri evreli kanamalarda (Evre III ve PVHİ) haftada en az 2 kere tekrarlanmalıdır.

**Araya giren sepsis, menenjit, ağır respiratuar bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği gibi hemodinamik bozukluğa neden olabilecek hastalık durumunda, kUS tekrarlanmalıdır.

*** >32^{0/7} haftanın üzerindeki preterm grubunda, herhangi bir risk faktörünün varlığında veya sepsis, menenjit, ağır respiratuar bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği gibi hemodinamik bozukluğa neden olabilecek hastalık durumunda kUS taraması yapılmalıdır.

İZLEM VE NÖROGÖRÜNTÜLEME

- >32 GH Bebekler:

- kanama riski çok düşük

- Sadece risk faktörü bulunması durumunda

(acil sezaryen gerektiren antenatal hadise, doğum odası canlandırması gerekliliği, genel durumda ani kötüleşme, fırtınalı bir postnatal dönem, hemodinamiyi bozan ve sıvı yüklemesi veya inotrop uygulaması gerektiren kardiyo-respiratuvar hadiselerin oluşması ve sepsis varlığında)

- Mümkün olan en erken zamanda kraniyal US taraması yapılmalı ve eğer kanama tespit edilirse kanama stabilize olana kadar düşük evreli kanamalarda (Evre I ve Evre II) haftada en az 1 kere, ileri evreli kanamalarda (Evre III ve PVHi) haftada en az 2 kere tekrarlanmalıdır

POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON

- **PHVD:** GMK-İVK'nın akut dönemde en önemli komplikasyonu olup, mortalite ve nörogelişimsel morbiditelerle yakın ilişkilidir.
- Sıklıkla Evre III GMK-İVK'ya, Volpe sınıflamasına göre nadiren de olsa düşük evreli kanamalara da eşlik edebilmekte.
- PHVD'nin ortaya çıkması kanamayı takip eden 1-2 haftalık süreç içerisinde olmasına rağmen, baş çevresinde artış (genel kabul gören üst sınır: 2 cm/hafta), gergin ön fontanel, kafa kemikleri arasındaki sütürlerde ayrılma, gözlerde batan güneş manzarası, bradikardi, apne, solunum ve beslenme bozukluklarının gelişmesi geç dönemde (sıklıkla kanama sonrası 3-4. hafta) ortaya çıkar ve bu dönemden sonra PHVD, hidrocefali olarak adlandırılır.

POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON

- PHVD'nin Önlenmesi:

- PHVD gelişme riski olan ileri evre kanamalı preterm bebeklerde, literatürde PHVD gelişmesini önlediği gösterilmiş bir yaklaşım bulunmamaktadır.

- PHVD gelişimini önleme amacıyla yapılacak lomber ponkiyon (LP) girişimlerinin mortalite, ventrikülo-peritoneal şanta (VP-şant) gidiş ve uzun dönem nörogelişimsel bozukluklar üzerinde etkili olmadığını gösteren meta-analiz düzeyinde çalışmalar mevcuttur.

- **Yakın Klinik İzlem:** Baş çevresi takibi (genel kabul gören üst sınır: 2 cm/hafta), ön fontanel gerginliği ve kafa kemiklerinin sütürleri arasında ayrılma olup olmadığı günlük değerlendirilmeli, apne veya solunum düzensizlikleri, dirençli bradikardi, beslenme intoleransı açısından yakın izlenmelidir.

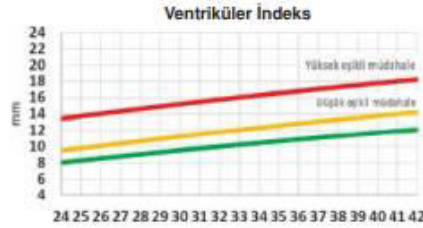
POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON

- **Medikal Tedavi Ajanları:** Furosemid ve asetazolamid gibi ajanların etkinlik ve güvenilirliği ?!, VP-şanta gidiş ve mortaliteyi azaltmada etki yok.
- **İntraventriküler Fibrinolitik Tedavi:** Sekonder kanamalarda artış, invaziv işlem, özel deneyim ve ekipman ihtiyacı nedeniyle önerilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- **Seri Lomber Ponksiyon Uygulaması:** Literatürde PHVD gelişmeye başladıktan sonra ventrikül içindeki hemorajik BOS'un kontrollü bir şekilde seri lomber ponksiyonlarla uzaklaştırılmasının, BOS içindeki kanın hücresel elemanlarının ve inflamatuvar mediatörlerin uzaklaşmasını sağladığı, periventriküler beyaz cevher üzerindeki kompresyonu azalttığı, tıkalı olan ventriküller arası kanalların açılmasını sağladığı, araknoid villüslerin üzerinde hemorajinin neden olduğu inflamasyonu azaltarak BOS'un yeniden emilebilmesini sağladığı gösterilmiştir.

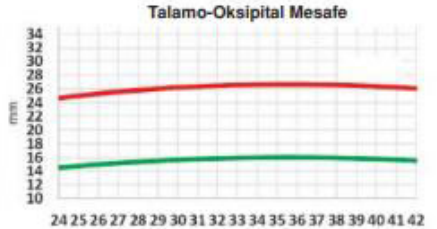
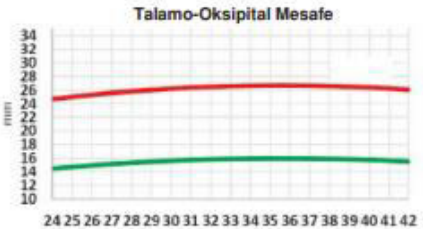
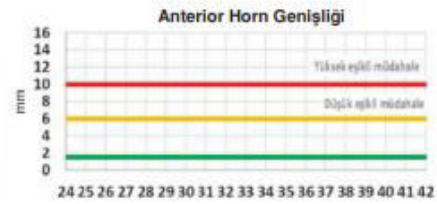
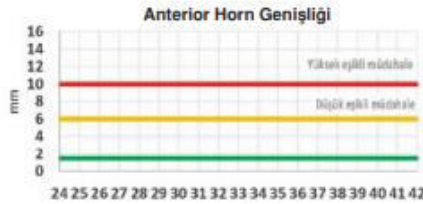
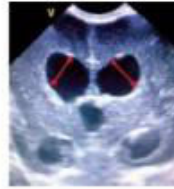
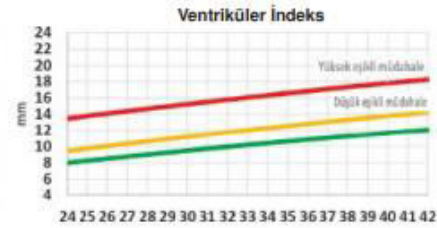
POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON

- Seri LP zamanlaması üç şekilde yapılabilir:
- **1)Düşük Eşikli Başlangıç:** Bilateral ventrikül indeksleri $> 97.$ persentil (+2 SS eğrisidir) ve anterior horn genişliği >6 mm ve/veya talamo-okspital mesafe > 25 mm' ise
- **2)Yüksek Eşikli Başlangıç:** Bilateral ventrikül indeksleri $> 97.$ persentil + 4 mm (+3 SS eğrisidir) ve anterior horn genişliği 10 mm'yi geçtiğinde başlanır.
- **3)İntrakraniyal Basınç Artışı Bulguları Ortaya Çıktığında:** Baş çevresinde hızlı artış (genel kabul gören üst sınır: 2 cm/hafta), gergin ön fontanel, kafa sütürlerinde ayrılma, gözlerde batan güneş manzarası, bradikardi, apne, solunumsal bozukluklar ve nörolojik kaynaklı olduğu düşünülen beslenme problemleri ortaya çıktığında başlanır

Sağ taraf ölçümleri



Sol taraf ölçümleri



Şekil 3. Ventrikül boyutlarının takibi için hazırlamış olduğumuz çizelgede, postmenstrüel haftalara göre yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla ventriküler indeks, anterior horn genişliği ve talamo-okspital mesafe ölçümü görülmektedir. Müdahalelerin zamanlamaları, ilerleyen bölümlerde ayrıntılarıyla anlatılmıştır. (122 no'lu kaynaktan Türkçe'leştirilerek uyarlanmıştır.)

Tablo 3. Düşük ve Yüksek Eşikli Yaklaşımın Esaslarının Özet Tablosu (B1).

Düşük Eşikli Müdahale Yaklaşımı	Yüksek Eşikli Müdahale Yaklaşımı
<p>Tarama: GMK-İVK'nin ventriküler dilatasyona ilerlediği tespit edildikten sonra haftada en az iki kere kUS takibine alınır.</p>	<p>Tarama: GMK-İVK'nin ventriküler dilatasyona ilerlediği tespit edildikten sonra haftada en az iki kere kUS takibine alınır.</p>
<p>Aile Bilgilendirmesi: Bilateral ventrikül indeksleri 97. persentili <u>ve</u> anterior horn genişliği 6 mm'yi <u>ve/veya</u> talamo-okspital mesafe 25 mm'yi geçtiğinde aile ile görüşülerek yaklaşım planı belirlenir.</p>	<p>Aile Bilgilendirmesi: Bilateral ventrikül indeksleri 97. persentilin 4 mm üzerine çıktığında <u>ve</u> anterior horn genişliği 10 mm'yi <u>ve/veya</u> talamo-okspital mesafe 25 mm'yi geçtiğinde aile ile görüşülerek yaklaşım planı belirlenir.</p>
<p>İlk Lomber Ponksiyon: Yukarıdaki şartları sağlayan bebeğin, bir sonraki ölçümlerde ventrikül boyutlarında ilerleme (Şekil 2'deki sarı eğriden kırmızı eğriye doğru ilerleme) olması durumunda ilk LP yapılır (10 mL/kg).</p>	<p>İlk Lomber Ponksiyon: Eğer hekim-aile görüşmesinde bu yaklaşım benimsenirse, ilk LP hemen yapılır. LP volümü 10 mL/kg'dir.</p>
<p>Sonraki Lomber Ponksiyonlar: 24-48 saat sonra yapılan kUS'de ventrikül boyutlarında ilerleme mevcutsa 2. LP, 24-48 saat sonra ilerleme devam ediyorsa 3. LP işlemi yapılır.</p>	<p>Sonraki Lomber Ponksiyonlar: 24-48 saat sonra yapılan kUS'de ventrikül boyutlarında ilerleme mevcutsa 2. LP, 24-48 saat sonra ilerleme devam ediyorsa 3. LP yapılır.</p>
<p>Hedef: Bilateral ventrikül indekslerinin 97. persentilin <u>ve</u> anterior horn genişliğinin 6 mm'nin <u>ve</u> talamo-okspital mesafenin 25 mm'nin altında seyretmesi.</p>	<p>Hedef: Bilateral ventrikül indekslerinin 97. persentilin <u>ve</u> anterior horn genişliğinin 6 mm'nin <u>ve</u> talamo-okspital mesafenin 25 mm'nin altında seyretmesi.</p>
<p>Maksimum Lomber Ponksiyon Hedefi: 3 kere</p>	<p>Maksimum Lomber Ponksiyon Hedefi: 3 kere</p>
<p>Sonraki Girişimler: Toplam 3 kere LP işlemi yapıldıktan sonra halen ventriküller genişlemeye devam ediyorsa, beyin cerrahisi ile görüşülerek rezervuar veya ventrikülo-subgaleal şant veya eksternal ventriküler drenaj uygulamasına geçilir.</p>	<p>Sonraki Girişimler: Toplam 3 kere LP işlemi yapıldıktan sonra halen ventriküller gelişmeye devam ediyorsa, beyin cerrahisi ile görüşülerek rezervuar veya ventrikülo-subgaleal şant veya eksternal ventriküler drenaj uygulamasına geçilir.</p>

POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON

- Seri lomber ponksiyonlara başlamak için düşük eşikli müdahale (=erken müdahale) yaklaşımını benimsemek, hastaların daha fazla girişime maruz kalmasına neden olmakla birlikte, beyin dokularında daha az hasar ve ventrikül volümlerinin daha düşük kalmasını sağlayarak ölüm / serebral palsi / ağır nörogelişimsel gerilik riskini düşürmektedir.
- Bu yöntemlerin uygulanmasından 4 hafta sonra hastanın halen devam eden BOS boşaltılması ihtiyacının olması halinde, hasta 2-2.5 kg vücut ağırlığına ulaşırsa (periton yüzeyinin yeterli emilim yüzeyine ulaşabilmesi için genel kabul gören sınır en az 2 kg dır) ve BOS kültürü steril, protein düzeyi <1.5 g/dL ve eritrosit sayımı <100/mm³ şartları sağlanıyorsa VP-şanta geçiş yapılır.

POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON

- **Endoskopik 3. Ventrikülostomi ve Koroid Pleksus Koterizasyonu;** Rutin uygulanmasını önerecek yeterli kanıt yoktur.
- **Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi:** Mezenkimal kök hücrelerin intraventriküler veya damar içi yoldan uygulanması ile yenidoğan rat modellerinde başarı sağlanmış ve devamında tamamlanan Faz-I çalışmasında güvenli ve tolere edilebilir bir ajan olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan ümit verici olan mezenkimal kök hücre tedavisinin, rutin olarak önerilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

COMMENT OPEN

Check for updates

Neurotherapeutic potential of intranasal administration of human breast milk

Atul Malhotra^{1,2,3,5}

© The Author(s) 2023

Pediatric Research (2023) 94:1872–1873; <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02759-z>

Benefits of human breast milk for the newborn baby, and their health and development beyond the neonatal period are well known. Specifically, there is compelling evidence in both full-term and preterm infant populations that breastfeeding or maternal milk feeding benefits child neurodevelopment.¹ Recently, there has been growing interest in the neurotherapeutic potential of intranasal administration of human breast milk for preterm brain injury acquired in the neonatal period.^{2–4}

Keller et al. in 2018 first reported a small case-control series of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage who received nasal drops of fresh breast milk daily (2 × 0.1 mL three to eight times a day) with informed parental consent for at least 28 days (in one case up to 105 days). A trend towards a lower incidence of severe porencephaly, progressive ventricular dilatation, and surgery for post-hemorrhagic hydrocephalus was noted in the intranasal breast milk group in this non-randomised open-label, pilot study.⁵ The transfer of neurotrophic factors and stem cells derived from human breast milk had been hypothesized as the mechanism responsible for the potential neuroprotective benefit. In 2022, Gallipoli and colleagues reported on their small pilot safety and feasibility study done in Canada at the Pediatric Academic Society meeting in Denver, CO.⁶ Intranasal milk was administered to 37 preterm infants with a median gestation of 27 weeks, and median birth weight of 1000 grams. They showed that these preterm infants were able to tolerate nasal milk therapy through 28 days of life without major safety events. Detailed results are not yet available, and the group is planning a larger trial.

The intranasal route has been touted as a potential access for neurotherapeutics in adult and pediatric brain conditions for a number of years.⁷ The main reason being the blood brain barrier is not easily accessed by many cells, biologicals, synthetic materials and molecules when they are given systemically or intravenously to patients. Intrathecal and direct injections into brain spaces are considered too invasive, and hence the intranasal route may serve as a good direct access to the brain. Nasal vascularity and the permeable neonatal blood brain barrier may potentially allow stem cell and other molecule delivery to brain tissue. Stem cells and cell therapies are the new frontier in neonatal medicine, with a number of cell types in pre-clinical and clinical trials currently.⁸ The intranasal route has been studied for a number of stem cell and cell therapy applications in pre-clinical models of neonatal brain injury. These include intranasal mesenchymal stromal

cells,^{7,8} amnion epithelial cells,⁹ and neural stem cells.¹⁰ To consider administering the stem cells and the neurotrophic growth factors present in breast milk through the intranasal route is fascinating.

In this issue of *Pediatric Research*, Kaps and colleagues report on their in-vitro study of human preterm colostrum for regeneration of neurite outgrowths in murine olfactory bulb explants.¹¹ This was a proof of concept, pilot in vitro study following the group's earlier human study mentioned above,⁶ where they proposed that preterm milk, especially preterm colostrum might be the richest source of neurotrophic factors. To test this hypothesis, milk was collected at the colostrum stage and mature age from five different individuals who had given birth to preterm babies, and pooled milk used for the laboratory experiments. Mice olfactory explants were co-cultured with pooled preterm colostrum, pooled mature milk or medium with no supplements, and neurite outgrowths studied using a stereo microscope. Both types of milk (preterm colostrum and mature) increased neurite outgrowth, though this was more evident with preterm colostrum. There is a fascinating video of radial cell migration in the neurite outgrowth in a supplementary file of the paper. Milk proteomics using mass spectrometry and gene ontology enrichment studies were also conducted, which showed differences in important genes regulating neuroactive proteins in the preterm colostrum as compared to mature milk. These included proteins involved in neuron axon guidance, neuromodulation and cell adhesion.

Animal studies using intranasal administration of growth factors have raised interest in breast milk's potential to improve neural injury.¹² Colostrum is known to have significantly higher numbers of immunoglobulins, antibodies, growth factors and other proteins. Kim et al investigated the anti-apoptotic effects of bovine colostrum using organotypic hippocampal slice cultures and an intracerebral hemorrhage animal model.¹³ They found that colostrum treatment significantly suppressed hemorrhage induced cell death. Bovine colostrum has also been shown to have anti-oxidant properties in a bilateral common carotid artery occlusion-induced global ischemia-reperfusion injury model.¹⁴ Recently, some neuroprotection has also been reported with goat's milk.¹⁵ Understanding the mechanisms of neuroprotection seen in these studies is really important, knowing that generally a significant publication bias exists for pre-clinical literature with predominantly positive studies reported. Replicating and reproducing the results seen in this current study by Kaps et al is critical

¹Department of Paediatrics, Monash University, Melbourne, VIC, Australia. ²Monash Neonatal, Monash Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia. ³The Ritchie Centre, Hudson Institute of Medical Research, Melbourne, VIC, Australia. ⁴email: atulmalhotra@monash.edu

Received: 30 June 2023 Accepted: 16 July 2023

Published online: 26 July 2023

MORBİDİTE

- Nörogelişimsel problemler, gebelik haftası, eşlik eden morbiditeler, GMK-İVK'nın evresi ve VP-şanta gidiş ile yakın ilişkilidir.
- Evre I ve Evre II kanamalar nörogelişimsel geriliklere neden olabilmekte (tüm nöro-sensöryel gerilik (kognitif / motor / işitme / görme problemleri) oranı yaklaşık %20 dolaylarındadır.)
- Evre III kanama için serebral palsy %30 (PHVD'nin eşlik etmesi durumunda risk artar.)
- PVHİ (Papile Evre IV) ortaya çıktığında hemiparezi riskinde belirgin artış olur (%40).
- Kanamanın bilateral olması, birden fazla lobu kaplaması veya şifte neden olması ile nörogelişimsel geriliklerin ortaya çıkma riski artar.

MORTALİTE

- Evre I için %4
- Evre II için %10
- Evre III kanamada %20 olarak bildirilmiştir.
- PHVD'nin eşlik etmesiyle bu oran %30'lara kadar artış gösterebilir.
- PVHİ (Papile Evre IV) için mortalite son 20 yılda büyük düşüş göstermiştir (%40).
- Kanamanın bilateral olması, birden fazla beyin lobunu kaplaması veya beyin orta hattında şifte neden olması ile mortalite riski artar.



Dinlediğiniz için teşekkürler.